Zeitschrift: Acta Tropica

Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

Band: 16 (1959)

Heft: (6): Erreger und Überträger tropischer Krankheiten

Artikel: Erreger und Überträger tropischer Krankheiten

Autor: Geigy, R. / Herbig, A.

Kapitel: A. Arthropoden als Überträger : I. Mücken (Nematocera)

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-310822

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 23.10.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

I. Mücken (Nematocera)

MALARIA

Überträger: Gewisse Anopheles-, Aedes- und Culex-Arten

Erreger: Plasmodien

Synonyme für die menschliche Malaria:

deutsch: Wechselfieber, Sumpffieber, kaltes Fieber

französisch: paludisme, fièvre paludéenne, fièvre palustre

englisch: marsh-, swamp-, malarial-, periodic-, paludal-, miasmatic fever,

ague, paludism.

Befallene Organe bzw. Systeme

a) beim Überträger: Mitteldarm, Speicheldrüsen

b) beim Träger (Mensch und Tier): Leberparenchym, reticuloendotheliales System (RES), Blut.

Geographische Verbreitung der menschlichen Plasmodien:

Tropische, subtropische und gemäßigte Zone

Hauptverbreitungsgebiet: 45° nördliche bis 40° südliche Breite

Extreme nördliche Verbreitung: 64° N Rußland, Drina-Fluß bei Archangelsk

Extreme südliche Verbreitung: 32° S Argentinien, Córdoba

30° S in Afrika (Natal)

Selten bis 20° S in Australien (Queensland)

Verbreitungsgebiet innerhalb dieser Grenzen variiert je nach Plasmodienart (S. 84, 91, 94, 97).

Höhenverbreitung:

Extreme Höhe: Zentral-Asien bis 2850 m an A. superpictus gebunden. Tadzhik, Tadzhkistan, alle 3 Plasmodienarten.

Region von Cochabamba, Bolivien, 2600 m ü. M., an A. pseudopunctipennis gebunden, alle drei Plasmodienarten.

Londiani in Kenya, Afrika, wo importierte A. funestus und gambiae sich in den Eingeborenenhütten aufhalten; 3300 m ü. M., alle drei Plasmodienarten, vorwiegend Pl. falciparum

Innerhalb dieser Breiten- und Höhengrenzen sind aber viele Regionen vollständig malariafrei, da die Malaria charakteristischerweise nur in einzelnen Herden vorkommt und größere Gebiete nie in gleichmäßiger Verteilung und Stärke befällt. In der Regel ist die Höhenverbreitung der Malaria an bestimmte Temperaturgrenzen (vgl. auch S. 105) und selbstverständlich an das Vorkommen der Anophelen gebunden und steigt nicht über 1500 m ü. M. außer in gewissen stark besiedelten Gebieten, wo Überträger vorkommen, die vorwiegend Hausmücken sind. So hat z. B. Garnham (1948) im Hochland von Kenya festgestellt, daß sich die Plasmodien in A. gambiae und funestus nur deshalb entwickeln können, weil die Überträger, vor niedrigen Temperaturen geschützt, sich größtenteils in den Eingeborenenhütten aufhalten, die durch Herdfeuer erwärmt sind.

Wichtige Entdeckungen zur Aetiologie:

Daß die Malaria in verschiedenen klinisch voneinander unterscheidbaren Formen auftritt, die unsern heutigen Vorstellungen über Malaria tertiana, Malaria quartana und Malaria tropica entsprechen, hat schon Hippokrates 460 bis 370 v. Chr. in seinem Buch über die Epidemien beschrieben. Daß das Sumpffieber weder durch schlechte Sumpfluft (= Mal aria), noch durch Bakterien, die mit der Luft in den Menschen eindringen, verursacht wird, stellte erst 1881 LAVERAN fest, der im Blut eines Tropica-Kranken, im Militärspital von Constantine, die Exflagellation beobachtete und die Protozoennatur des Malariaerregers erkannte. Von Golgi (1889), Marchiafava und Bignami (1894), CELLI, KOCH und andern Autoren wurden in den darauffolgenden Jahren drei Malariaerreger differenziert, die den drei verschiedenen Krankheiten (Malaria tertiana, quartana und tropica) zugeordnet sind und, als Pl. vivax, Pl. malariae und Pl. falciparum zur Familie der Plasmodien zusammengefaßt, in die Ordnung der Haemosporidien, Klasse Sporozoa, eingereiht wurden. Seither sind weitere humanpathogene Plasmodienarten: Pl. ovale von Stephens (1922) und Pl. wilsoni von Roberts (1940) in Afrika beschrieben worden.

Die Aetiologie der Malaria verursachte jahrhundertelang Kopfzerbrechen. Die Ansicht, daß die Malaria durch Stechmücken auf den Menschen übertragen wird, hat als erster Columella, ein Zeitgenosse Neros, schriftlich in seinem «De Re Rustica» niedergelegt, indem er empfiehlt, den Bau von Häusern und Straßen in Sumpfnähe zu vermeiden, da dort Mückenschwärme vorkämen. die durch ihre Stiche den Menschen Krankheiten übermitteln würden. Diese Idee, die auch im Gedankengut vieler afrikanischer und südamerikanischer Stämme zum Ausdruck kommt, ist im Zusammenhang mit andern Krankheiten, wie Gelbfieber und Filariosen, bereits von verschiedenen Forschern wie LANCISI (1717), NOTT (1848), BEAUPERTHAY (1854) und Koch (1899—1900) geäußert worden. Sie konnte sich aber erst Ende des 19. Jahrhunderts durchsetzen, als Manson (1894) nach seiner Entdeckung der Übertragung von Wuchereria bancrofti durch Culex die Theorie der Mückenübertragung auch im Hinblick auf die Malaria energisch vertrat. Durch Manson angeregt, entdeckte Ross (1898) in Indien den Mückencyclus der Vogelmalaria, während für die menschlichen Plasmodien der Cyclus in der Anophelesmücke und in den Erythrocyten des Menschen durch Grassi und seine Mitarbeiter Bignami und Bastianelli (1898) beschrieben wurde. Zur Zeit Grassi's war die Entwicklungsphase zwischen dem infektiösen Stich der Anopheles und dem Erscheinen der Parasiten im Blut noch unbekannt. Golgi (1893) und Grassi (1896) vermuteten zwar schon damals, daß bei Menschen exoerythrocytäre Parasitenstadien außerhalb der Blutbahn vorkämen, wurden jedoch durch Schaudinn abgelenkt, der 1902 das direkte Eindringen eines Sporozoiten in einen Erythrocyten beschrieb. 30 Jahre blieb Grassi's Theorie liegen und wurde erst 1934 von Raffaele, James und TATE (1937), MUDROW, SHORTT und anderen Forschern wieder aufgenommen, denen es gelang, den exoerythrocytären Cyclus der Vogelplasmodien zu demonstrieren. Die Beobachtung der exoerythrocytären Leberphasen von *Pl. cynomolgi* beim Affen führten SHORTT und seine Mitarbeiter 1948/49 zur Entdeckung der Leberschizogonie von *Pl. vivax* und *Pl. falciparum* beim Menschen.

1. Übertragende Stechmücken

(Allgemeine systematische Stellung siehe Tabelle 2.)

Morphologie und Saugakt

Was die äußere Gestalt und den inneren Bau der Stechmücken anbelangt, so verweisen wir zunächst auf die Darstellung in Kapitel 3, S. 25 ff., sowie auf Tafel III c. Der allgemeine äußere Aspekt einer Stechmücke mit dem vorgestellten Stechrüssel und dem zwischen den langen Beinen federnd aufgehängten Körper ergibt sich zudem aus Tafel III a, der Bau des Flügels aus Tafel III b. Hiezu ist noch zu bemerken, daß nicht nur die Dorsalseite des Rumpfes, die Taster, der Rüssel und die Beine, sondern auch die Flügel der Stechmücke außer Haaren und Borsten noch Schuppen tragen können. Bei den Flügeln sitzen die Schuppen in Doppelzeilen ausschließlich auf dem Geäder, einer hohlen, von Nerven und Luftröhren durchzogenen Chitinverstrebung der durchsichtigen, zuweilen leicht rauchfarbig getönten Flügelhaut. Die Flügel der Stechmücken zeigen bei vielen Arten eine charakteristische dunkle Fleckung, die Beine, Taster und Rüssel eine Ringelung, die dadurch zustande kommt, daß Ansammlungen silberweißer (lufthaltiger) Schuppen mit dunklen (Melanin-pigmentierten) alternieren. Wie auf den Tafeln VI i und VII—X zu sehen ist, ergeben sich daraus wichtige Bestimmungsmerkmale, auf die später näher eingegangen wird.

Eine spezielle Beschreibung verdient der Stechrüssel des allein blutsaugenden Weibchens¹, wobei wir auf Tafel IIIc, d, e und f verweisen. Dieses komplexe, nur einige μ dicke und bis ca. 1 mm lange Gebilde setzt sich zusammen aus zwei paarigen und drei unpaaren der Stech- und Saugtätigkeit in besonderem Maße angepaßten Mundteilen. Die elastisch-chitinöse, äußerlich behaarte Unterlippe oder Labium bildet eine oben offene, vorne in zwei seit-

¹ Das normale Heranreifen der Eier hängt von der Ernährung mit Blut ab.

lichen Läppchen, den sog. Labellen, endende Scheide, in welcher die übrigen Teile geschützt untergebracht sind. Zuunterst, median in der Labialrinne eingebettet und nur um weniges kürzer als diese, liegt der weiche Hypopharynx, das dünnwandige Speichelspritzrohr, in dessen Basis der unpaare Speichelgang einmündet, welcher durch dünne, paarige Gänge mit den beiden, im vorderen Thorax gelegenen dreilappigen Speicheldrüsen in Verbindung steht. Links und rechts vom Hypopharynx sind die zu feinen Stechborsten ausgezogenen Maxillen – und Mandibelp aare eingelagert, beide mit klingenartig verbreiterten Spitzen, die bei den Maxillen eine feine Zähnelung aufweisen. Über diesen 5 Teilen liegt die zum Blutsaugrohr geschlossene, unpaare Oberlippe oder Labrum, welche, stärker chitinisiert als der Hypopharynx, die Labialrinne der ganzen Länge nach dorsal abschließt und sich an seiner Basis in den Pharynx öffnet.

Zum Stechakt setzt sich die Mücke auf die Haut des Warmblüters und tastet mit dem schräg nach unten gerichteten Rüssel nach einer passenden Stelle. Wahrscheinlich wird sie dabei von Duft-, Wärme- und Tastreizen gelenkt und «spürt» irgendwie das dicht unter der Oberhaut pulsierende periphere Gefäßnetz, das es anzustechen gilt. Jetzt appliziert sie die am Ende des Labiums beweglich sitzenden Labellen auf die erwählte Hautstelle, stößt den Körper ruckartig vornüber und nach unten, und dabei knickt das elastische Labium ellbogenartig nach hinten aus. Labrum und Hypopharynx, versteift durch die sie flankierenden vier Stechborsten, werden aus der Labialrinne befreit und nur noch unten durch die ihnen als Führung dienenden Labellen gehalten, wenn sie sich nun unter dem Druck des Körpers in die Haut einbohren (vgl. T. III f und XI A). Die stilettartigen Spitzen der Maxillen und Mandibeln suchen in etwa 1 mm Tiefe eine Kapillare anzustechen, und der Einstich wird so lange, eventuell an verschiedenen Stellen der Haut, wiederholt, bis dies gelingt. Jetzt wird, wie schon beschrieben (S. 26 ff.), der Speichel injiziert und das im Unterhautgewebe ausfließende Blut durch die kombinierte Wirkung der im Kopf gelegenen Pharynx- und Oesophag-Pumpe in den Mitteldarm hineinbefördert, wobei oft mit den Hinterbeinen langsame schwingende Bewegungen ausgeführt werden. Ist der «Magen» prall gefüllt — das Abdomen des Weibchens erscheint dann dunkelrot —. so werden die Stechorgane durch Hochheben des Vorderkörpers aus der Haut herausgezogen und in der sich elastisch wieder streckenden Labialrinne geborgen. Die Verdauung der aufgenommenen Blutmahlzeit nimmt, je nach Temperatur und Mückenart, etwa 1½ bis 3 Tage in Anspruch. Moskitos können also etwa alle 3-4 Tage Blut saugen und überleben Hungerperioden von mehr

als 8—10 Tagen nur während der Winter- oder Trockenzeit-Diapause.

Die Stechborsten des Männchens sind etwas verkümmert, befähigen es aber trotzdem dazu, weiche Nektarien oder Fruchtgewebe anzustechen und denselben süße Säfte zu entziehen, die ihnen, wie übrigens zwischenhinein auch den Weibchen, als Nahrung dienen. Dieser Saft wird, wie schon erwähnt (S. 27), vorübergehend im ventralen und den beiden dorsalen Saugmägen gespeichert, um später im Mitteldarm verdaut zu werden.

Entwicklung

Eine der auffallendsten Eigenschaften vieler Mücken und der Moskitos insbesondere ist der Umstand, daß sich ihre Brut nur im Wasser entwickeln kann, wodurch auch die Imagines an Gewässer gebunden sind und sich selten weit von solchen entfernen. Die Weibchen legen ihre Eier auf oder unmittelbar an das Wasser (vgl. T. IV-VI) und innert etwa 2 Tagen schlüpft das erste der vier Larvenstadien, die nun im Verlauf von ca. 10-14 Tagen, je nach Temperatur, im Wasser durchlaufen werden. Bei diesen typischen Holometabolen (S. 31) gleicht die fußlose Larve, die sich mit zuckenden Bewegungen in ihrem Medium fortbewegt und deren Lebensweise völlig dem Wasser angepaßt ist, noch in keiner Weise der Imago. Ihr Körper besteht aus einem Kopf mit primitiven Augen und Antennen sowie einem Paar mundständiger Vibrissen (Mundbürsten), welche die meist planktontische Nahrung herbeistrudeln. Auf den Kopf folgt der mächtigere, mit Borstenbüscheln besetzte Thorax und dann das 10-gliedrige, ebenfalls beborstete Abdomen, welches hinten die zum Tracheensystem führenden Stigmen und ein endständiges Büschel von Analkiemen und Borsten trägt. Die Larven veratmen in ihrem Tracheensystem atmosphärische Luft und müssen deshalb periodisch zur Luftaufnahme an die Wasseroberfläche kommen. Die aus der 4. Larvenhaut hervorschlüpfende Puppe ist, im Gegensatz zu den Puppenstadien vieler anderer Holometabolen, aktiv beweglich, nimmt aber keine Nahrung mehr auf. Mit lebhaften Ruderbewegungen ihres Abdomens stößt sie sich durchs Wasser und kommt häufig zur Oberfläche, um durch ihre tütenförmigen Bruststigmen Atemluft aufzunehmen. Im Innern entwickelt sich der imaginale Körper; die allmählich nachdunkelnden Augen sowie die zusammengefalteten Beine und Flügel scheinen immer deutlicher durch die Puppenhaut hindurch. Nach einer etwa 3-tägigen Puppenperiode erfolgt an der Wasseroberfläche der Schlüpfakt, bei dem sich die Imago ruckartig aus der Puppenhülle befreit, gleich darauf die Flügel entfaltet und das Weite sucht. Die Gesamtentwicklung dauert somit etwa zwei Wochen, kann sich aber, bei Temperaturen unter 24°C, bis zu drei Wochen ausdehnen.

Morphologische und biologische Unterscheidungsmerkmale der verschiedenen übertragenden Stechmücken-Gruppen

Die als Überträger funktionierenden Stechmücken gehören, wie Tabelle 2 zeigt, alle der Familie der Culicidae und der Unterfamilie der Culicinae an und innerhalb derselben in erster Linie den Genera Anopheles, Culex und Aedes. Bei Aedes, die Gelbfieber und Elephantiasis überträgt, und Culex, welche als Vektor verschiedener Filariosen, Encephalitis-Arten und Dengue in Frage kommt, beschränkt sich die Gefährlichkeit auf ganz wenige Arten (Aedes aegypti, Culex fatigans, C. tarsalis u. a.). Demgegenüber sind über 60 Anopheles-Arten in allen Weltteilen als Malaria-Überträger erkannt worden (vgl. Aufstellung S. 54, 55). Will man sich also in einem bestimmten tropischen Gebiet über die Krankheitsmöglichkeiten und speziell über die Malariagefährdung orientieren, so muß man die drei genannten Gruppen, die oberflächlich betrachtet einander sehr ähnlich sehen, auf Grund einiger prägnanter Merkmale auseinanderhalten können. Die auffallendsten derselben sind in den Tafeln IV—VI zusammengestellt. Rechts in den Bildern sind jeweils silhouettenartig typische Stellungen der einzelnen Stadien dargestellt, links einige Detailansichten bei stärkerer Vergrößerung.

Die Eier von Anopheles schwimmen einzeln oder unter Bildung typischer Sternfiguren an der Wasseroberfläche (T. IV a). In ihrer äußeren Eihaut, dem Chorion, sind seitlich oder dorsal Luftkammern eingebaut, welche die Eier über Wasser halten und deren arttypische Struktur für Bestimmungszwecke herangezogen wird (T. IV b). Der vordere Eipol ist oft etwas mehr zugespitzt, dort durchbricht die junge Larve beim Schlüpfakt die Eihaut. — Die Eier von Culex, unter anderem also auch diejenigen unserer gewöhnlichen Stechmücke (Culex pipiens), werden vom Weibchen nicht einzeln auf die Wasseroberfläche abgelegt, sondern fortlaufend eines senkrecht an das andere angeklebt, so daß 2—3 mm breite Floße entstehen, welche, Eipole nach unten, auf dem Wasser schwimmen, getragen von der in den Ei-Zwischenräumen gefange-

nen Luft (T. Va und b). Schwimmkammern oder sonstige ausgeprägte Oberflächenstrukturen fehlen. — Bei Aedes trägt das Chorion äußerlich eine feine wabige Struktur (T. VI b), doch besitzen die Eier keinerlei Schwimmvorrichtung. Sie werden auch nicht auf das Wasser, sondern am Rande größerer oder kleiner Wasseransammlungen, zuweilen auch unter der Wasserlinie abgelegt, wobei sie untersinken und sich auf dem Grund weiterentwickeln können (T. VI a). Wie bei den beiden anderen Stechmückengruppen sind die frischgelegten Eier weißlich durchsichtig, dunkeln dann aber bald bis zu schwarzbraun oder schwarz nach. In einem Punkt unterscheiden sich jedoch die Eier der Gelbfiebermücke wesentlich von allen andern: sie können nämlich viele Monate lang außerhalb des Wassers am Leben bleiben, vorausgesetzt, daß die relative Luftfeuchtigkeit nicht unter 80% sinkt. Die Entwicklung des Embryos wird beim Aufenthalt des Eies an der Luft nicht unterbunden, sondern normal innerhalb von etwa 3½—5 Tagen (bei 24° C) zu Ende geführt. Die fertige junge Larve bleibt aber ruhig unter dem Chorion liegen und führt keine Schlüpfbewegungen aus; auch in frischem, sauerstoffreichem Wasser unterbleibt der Schlüpfakt. Erst wenn in abgestandenem oder in stehendem, mit faulenden organischen Substanzen durchsetztem Wasser, oder auch künstlich, durch Zugabe eines Reduktionsmittels, der Sauerstoffgehalt des Wassers oder der Umgebungs-Luft sinkt, werden die Schlüpfreflex-Bewegungen der Larve fast unmittelbar ausgelöst (GANDER 1950). In den Tropen hat dies praktisch zur Folge, daß die in Baumhöhlen, am Rande kleiner Pfützen usw. deponierten Eier der Gelbfiebermücke bei genügender Luftfeuchtigkeit lange Austrockungsperioden überstehen können, um dann beim ersten Regen oder starkem Tau sofort zu schlüpfen. Soweit Beobachtungen Aufschluß geben können, kommt diese Eigenart mehreren, aber sicher nicht allen Aedes-Arten zu.

Die Larven der Anophelen legen sich beim Fressen, vor allem aber beim Atemholen der Wasseroberfläche von unten her mit der ganzen Länge ihrer Dorsalseite an. Sie sind im Stande, ihren Kopf um 180° zu drehen und sich Futter, Mikro-Organismen und Partikelchen bis zu Kolloidgröße, mit den Vibrissen unter dem Wasserspiegel direkt zur Mundöffnung herbeizustrudeln, wo diese dann von den Maxillen und Mandibeln verarbeitet und weiterbefördert werden. Diese Strudeltechnik wird auch in der Tiefe des Wassers bei normaler Kopfhaltung angewendet, überall wo Beute angetroffen wird. Bei der typischen Parallelstellung zur Oberfläche «verankert» sich die Larve, unter Ausnützung der Oberflächenspannung, mit den sog. Palmhaaren oder Quirlschuppen. Das sind Gebilde, die paarweise auf der Dorsalseite jedes Abdominalsegmentes

46 T. IV—VI

Unterscheidungsmerkmale der drei als Überträger wichtigsten Stechmückengruppen

Caractères distinctifs des trois groupes de Moustiques importants comme vecteurs

Specific Characters of the Three Groups of Mosquitoes Important as Vectors

T. IV Anopheles

- a Eier auf der Wasseroberfläche Œufs à la surface de l'eau Eggs on surface of water
- Eier von: Œufs de: Eggs of:
 A. gambiae (1), A. hyrcanus (2), A. barbirostris (3), A. darlingi (4)
- c Larve in Atmungsstellung an der Wasseroberfläche Larve en position de respiration à la surface de l'eau Breathing position of larva at surface of water
- d Larve in Dorsalansicht Vue dorsale d'une larve Dorsal view of larva
- e Puppe in Atmungsstellung Pupe en position de respiration Breathing position of pupa
- f Puppe in Seitenansicht Vue latérale d'une pupe Side view of pupa
- g¹ Weibliche Imago in typischer Stellung an der Wand Femelle en position typique contre le mur Typical position of female imago on the wall
- g² Männliche Imago in Dorsalansicht Mâle en vue dorsale Dorsal view of male imago
- h Weiblicher Kopf dorsal Tête femelle en vue dorsale Dorsal view of female head
- i Männlicher Kopf dorsal Tête mâle en vue dorsale Dorsal view of male head
- k Scutellum

T. V Culex

b Eier von Culex pipiens — Œufs de Culex pipiens — Eggs of Culex pipiens a, c, d, e, f, g^1 , g^2 , h, i, k = siehe Legenden T. IV — voir les légendes sur T. IV — see explanations on T. IV

T. VI Aedes (Stegomyia, syn.)

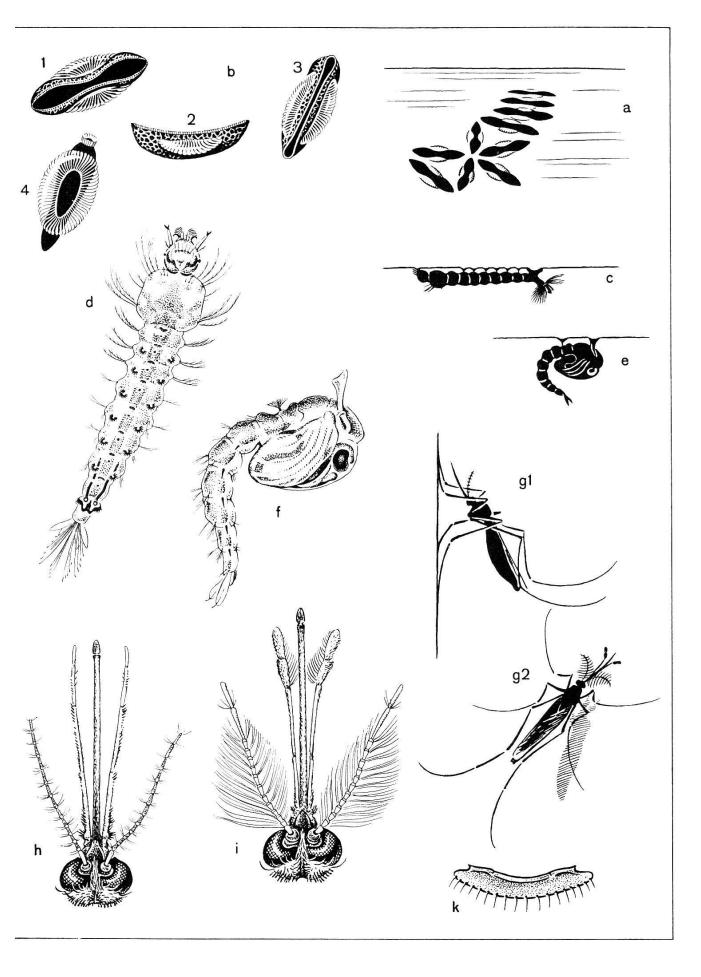
- a Eier von Aedes aegypti über der Wasserlinie und zum Teil ins Wasser abgesunken (Nachdunkeln der Eioberfläche)
 - Œufs de Stégomyia fraîchement pondus au-dessus de la surface de l'eau, trois stades plus avancés, glissés dans l'eau, subissent successivement le noircissement du chorion

Eggs of Aedes aegypti deposited on surface of water and some submerging (Darkening of the eggs)

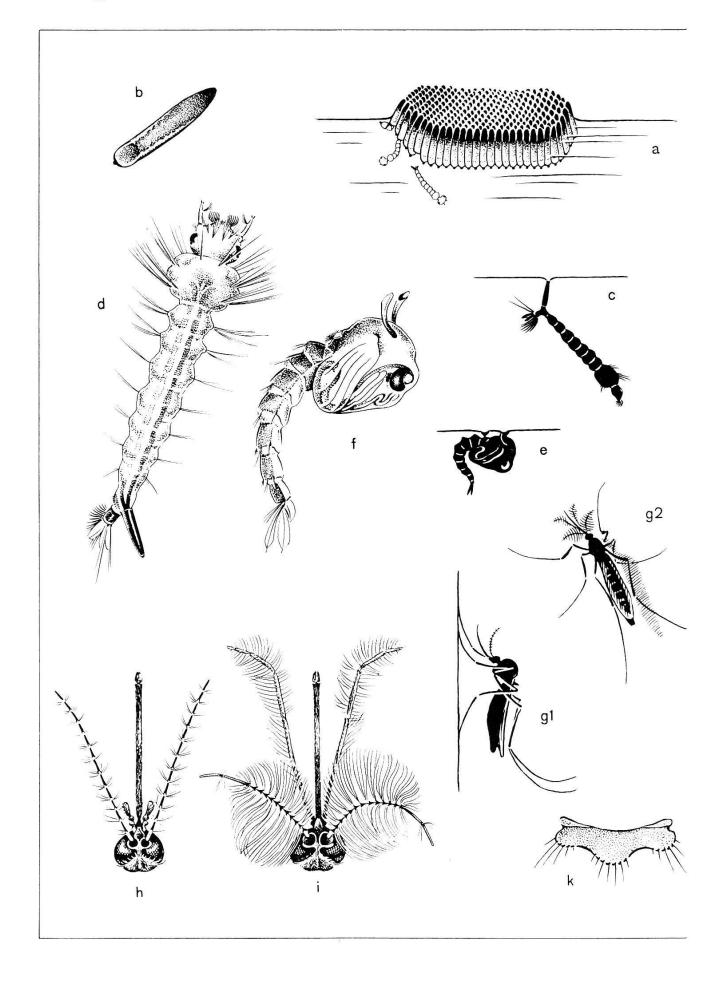
- b Eier von
 Œufs de
 Eggs of

 Aedes aegypti
- i Männlicher Kopf und Thorax von Aedes aegypti mit der typischen Lyrazeichnung
 - Tête et thorax d'un mâle d'A. aegypti avec marque caractéristique en lyre Head and thorax of a male from A. aegypti with typical lyre marking
- c, d, e, f, g^1 , g^2 , h, k= siehe Legenden T. IV voir les légendes sur T. IV see explanations on T. IV

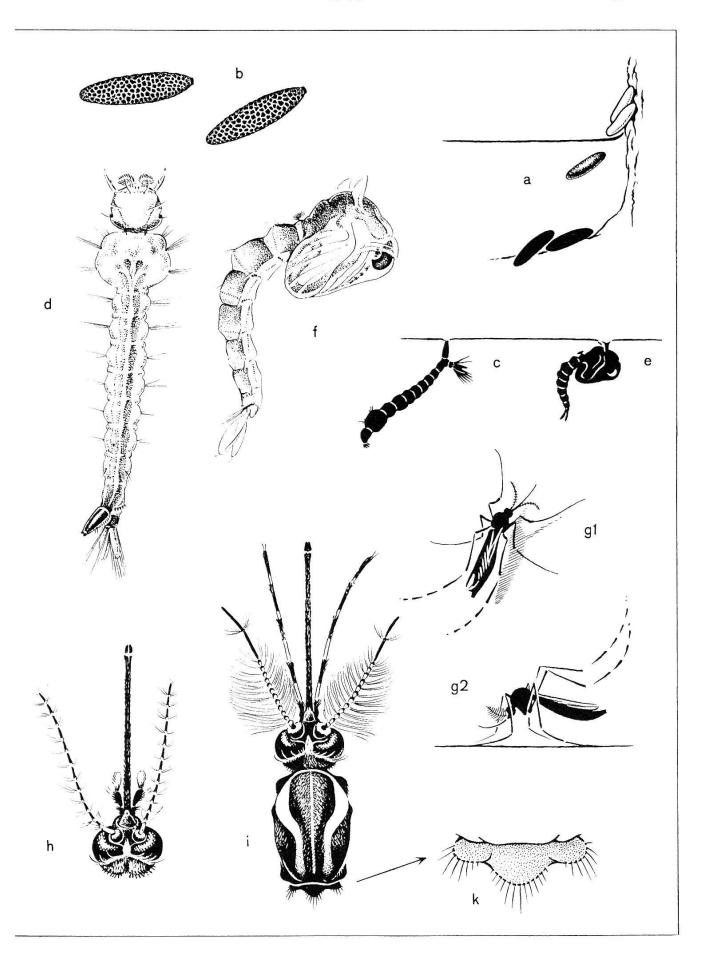
T. IV 47



48 T. V



T. VI 49



— außer auf dem ersten — stehen und die auf kurzen Stielen palmblattartig gespreizte Fächer tragen, die sich wie winzige Trichter dem Wasserspiegel anschmiegen und die Larve durch Adhäsion dort im Gleichgewicht halten. In dieser Stellung treten die beiden auf der Dorsalseite des 8./9. Abdominalsegmentes mündenden Stigmen mit der Atmosphäre in Verbindung und nehmen Atemluft auf. Neben den Palmhaaren sind für die Anopheles-Larven auch noch die gefiederten Borsten charakteristisch, die mehr oder weniger zu Büscheln vereinigt den Flanken von Thorax und Abdomen aufsitzen. Der Kopf der Anopheles-Larve ist auch im IV. Stadium relativ klein und bedeutend schmäler als der Thorax (T. IV c und d).

Die Larven von *Culex* und *Aedes* haben dieselbe Freßtechnik, aber eine andere Atemstellung als *Anopheles*. Ihre Stigmen öffnen sich nämlich in einem Atemrohr, dem Siphon, der bei *Culex* etwas länger ist als bei *Aedes*. Die Larven, denen Palmhaare fehlen, fixieren sich beim Atemholen mit der Mündung des Siphons am Wasserspiegel, wobei ihr Körper schräg nach unten zu hängen kommt. Die Borsten auf Thorax und Abdomen sind ungefiedert. Bei *Aedes* sitzt auf dem letzten Abdominalsegment eine Reihe charakteristischer sog. Kammschuppen. Die Köpfe bei *Culex* und *Aedes* sind massiver als bei *Anopheles* (T. V und VI c und d).

Die Puppen - Unterschiede sind nicht besonders markant, so daß wir im einzelnen nicht darauf eingehen. In allen drei Gruppen tragen die Puppen auf dem vorderen Thorax ein Paar siphonartiger Atemröhren, mit denen sie an der Oberfläche Luft aufnehmen; zum Fixieren am Wasserspiegel kommt ihnen ein auf dem ersten Abdominalsegment stehendes Paar Palmhaare zustatten (T. IV bis VI e und f). Hier sei nebenbei erwähnt, daß bei *Mansonia* die Larven und Puppen ihre Atemröhren in Wurzeln und Stengeln von Wasserpflanzen zu fixieren pflegen und sich aus diesen Geweben den Atem-Sauerstoff beschaffen.

Die I magines von Anopheles können ohne weiteres von denjenigen von Culex und Aedes unterschieden werden, wenn man sie in ihrer Ruhestellung an der Wand beobachtet. Die ersteren tragen Kopf, Thorax und Abdomen geradlinig gestreckt und ihre Körperlängsachse ist spitzwinklig zur Unterlage geneigt, wobei das Abdomenende aufwärts gerichtet ist und die Rüsselspitze fast mit der Wand in Berührung kommt (T. IV g¹). Bei Culex und Aedes dagegen wird in Ruhestellung das Abdomen parallel zur Unterlage getragen — sogar mit leicht gesenktem Ende —, während die Kopf-Brust-Achse etwa rechtwinklig zur Abdomenlängsachse abgeknickt ist (T. V g¹, T. VI g²). In allen Gruppen ruht der Körper lediglich auf den beiden vorderen Beinpaaren, während das hintere Paar mit aufwärts gebogenen Tarsen frei schwebend getragen wird

und zuweilen charakteristische Schwingbewegungen ausführt. Die Beinglieder der Anophelen sind, im Vergleich zu den beiden andern Gruppen, länger und ihre Flügel schmäler und häufig gefleckt (vgl. S. 41). Das den Thorax nach hinten zu abschließende Schildchen oder Scutellum ist bei Anopheles als gleichmäßige Spange mit einheitlicher Borstenreihe, bei Culex und Aedes dreilappig und mit drei Borstengruppen ausgebildet (T. IV—VI k). Charakteristisch für Aedes aegypti im Gegensatz zu Culex ist die auf weiße Beschuppung zurückzuführende Lyra-Zeichnung auf dem Thorax beider Geschlechter (T. VI i). Die weiblichen Anophelen haben meist eine Spermatheke (T. III c 6), deren chitinisierte Kapsel im Hinterleib auf Präparaten gut sichtbar wird, die Culex- und Aedes-Weibchen in der Regel deren drei. — Charakteristisch für die Beurteilung sind vor allem die Kopfanhänge in beiden Geschlechtern. Der auffallendste Geschlechtsunterschied der Stechmücken besteht zunächst darin, daß die Männchen in allen drei Gruppen langgefiederte Fühler haben — so daß man sie ohne weiteres an den beiden kleinen Federbüschen erkennt, die sie am Kopfe tragen (T. IV und V g²) —, währenddem die weiblichen Antennen nur ganz kurze Seitenborsten tragen (T. IV—VI h und i). Eine klare Gruppenunterscheidung ergibt sich aber aus der Länge und Beschaffenheit der den Stechrüssel flankierenden Palpen oder Taster. Bei-Anopheles erreichen die Palpen in beiden Geschlechtern etwa die Rüssellänge, wobei beim Männchen die zwei letzten Tasterglieder abgeplattet und verbreitert sind und innen eine Borstenreihe tragen (T. IV h und i). Bei den Weibchen von Culex und Aedes dagegen sind die Palpen nur als sehr kurze, dreigliederige Stummel links und rechts von der Rüsselbasis ausgebildet. Beim Culex-Männchen übertreffen sie den Rüssel um ein beträchtliches an Länge, sind schlank und stark gefiedert, während beim Aedes-Männchen die Fiederung gänzlich fehlt und die Palpen kaum länger sind als der Rüssel (T. V und VI h und i).

Wie das Vorausgegangene zeigt, lassen sich für die drei uns hier besonders interessierenden Stechmückengruppen einige treffende morphologische Unterscheidungsmerkmale angeben, die ohne entomologische Spezialkenntnisse eine Diagnose erlauben. Viel schwieriger ist dagegen die biologische Abgrenzung der Gruppen. Obschon hier nicht auf Einzelheiten eingegangen werden kann, soll doch versucht werden, einige Züge von allgemeinerer Gültigkeit herauszuschälen und das Bild über die Lebensweise der Stechmücken etwas abzurunden. Wie im allgemeinen Teil auseinandergesetzt wurde (S. 32 ff.), wickelt sich das Leben auch dieser Insekten in den ihnen eigenen Biotopen zwischen dem Brut- und dem Jagd-

gebiet ab. Obschon die Brutgebiete der Stechmücken ausnahmslos an das Wasser gebunden sind, können doch die verschiedenen Arten dem einen oder dem anderen Gewässertyp, einer besonderen Art von Besonnung bzw. Beschattung, einer speziellen Zusammensetzung der Pflanzengesellschaften, des Wasserchemismus u. dgl. mehr oder weniger selektiv den Vorzug geben. In Frage kommen stehende Gewässer, wie ruhige Buchten an Seen, vorzugsweise ohne Schilfbestand; Sümpfe und Teiche mit genügend freier Wasserfläche; Pfützen und andere kleine, auch nur temporäre Wasseransammlungen in Baumhöhlen, Blattmulden, Blumentöpfen und Vasen, in verstopften Dachrinnen, in herumliegenden Konservenbüchsen auf Kehrichtablagen usw. Gewisse Arten bevorzugen fließende Gewässer, wo ihre Brut stille, etwa durch Pflanzenbewuchs vor stärkerer Strömung geschützte Winkel längs des Ufers besiedelt. Geeignete Brutplätze können auch langsam fließende, zum Teil stagnierende Kanäle oder Flußmündungen mit Deltabildung bieten; einzelne Arten können an Brackwasser angepaßt sein oder sogar diesem den Vorzug geben. Das Genus Anopheles zeigt bezüglich der Brutplatz-Wahl größte Variationsmöglichkeiten; im Gegensatz zu Culex meidet es höchstens ausgesprochene Schmutzwasser, wie Jauche- oder Abortgruben. Aedes aegypti ist neben vereinzelten Anopheles- und Culex-Arten geradezu ein Spezialist kleiner und kleinster Ansammlungen sauerstoffarmen Wassers, wo sie sich dank der erwähnten Resistenz ihrer Eier (S. 44 ff.) auch besonders gut halten kann.

Die Imagines können verschieden weit von ihren Geburtsstätten wegfliegen, um in Gestrüpp und Unterholz, kleinen Wäldchen, Baum- und Erdhöhlen, Hütten, Schobern und Kellern ihre neuen Standorte einzunehmen. In der Regel entfernen sie sich aber höchstens einige hundert Meter von einer ihnen zusagenden Wasserstelle, schon deshalb, weil ja die Weibchen dieselbe zur Eiablage immer wieder aufsuchen müssen. In der Trockenzeit, wenn gewisse Brutplätze austrocknen, können von den Imagines auch neue, meistens nicht mehr als etwa 2-3 km davon entfernte Wasserstellen mit zugeordneten Standorten angenommen werden. Neben solchen örtlich gebundenen Verschiebungen sind auch Verschleppungen von Mücken mit Fahrzeugen, Schiffen und Flugzeugen sogar auf sehr weite Strecken beobachtet worden. So wurde z. B. vor 1930 die afrikanische Anopheles gambiae nach Brasilien importiert und konnte sich dort als aktiver Malariaüberträger jahrelang halten. Allerdings ist die Ausbreitung oder Verschiebung einer Art nur soweit möglich, als die ihr entsprechenden Lebensbedingungen erfüllt sind, z. B. das Klima (inkl. die Höhe über dem Meeresspiegel: Anophelen gehen kaum höher als 1800 m ü. M.), dann auch die Beschaffenheit der Brutplätze, der Standorte, die Anwesenheit von Blutspendern usw.

Die Standorte dienen den Mücken als Ruheplätze außerhalb ihrer Aktivitätszeiten, je nachdem tagsüber oder bei Nacht. Sie befinden sich nicht nur in der Nähe des Brutgebietes, sondern auch nicht allzuweit entfernt vom Jagdgebiet, d.h. von den Stellen, wo die Weibchen ihre Blutmahlzeiten aufnehmen können. Bei den tropischen Überträgern humanpathogener Erreger sind dies in erster Linie Siedlungen, Eingeborenendörfer, Rasthäuser, zusätzlich auch Stallungen oder Kraale, wo Vieh, Pferde, Schweine, Ziegen, Schafe, Hühner, Enten usw. gehalten werden. Es gibt ausgesprochen anthropophile, d.h. nur den Menschen angehende Mükken, solche die gleichzeitig anthropo- und zoophil sind, also nebenbei auch Blut von Haustieren, seltener wohl auch von allerhand Wildtieren in der Nähe ihrer Standorte, aufnehmen. Schließlich kennt man rein zoophile Arten, die in der freien Natur vornehmlich Wildtiere, gelegentlich auch frei weidende Haustiere angehen; solche Arten kommen für die Übertragung von Krankheiten auf den Menschen natürlich nicht in Frage. Die anthropophilen und die anthropozoophilen Arten werden während ihrer Aktivitätszeiten vom Standort meistens zu menschlichen Wohnungen hingelockt, wobei sich ihre Fernorientierung (vgl. S. 34) bis über 2-3 km hin erstrekken kann; sie fallen Mensch und Tier in deren Behausungen an und werden deshalb auch als «Hausmücken» bezeichnet. Es gibt aber auch Arten, die den Menschen in der freien Natur angehen, solche nennt man «Feldmücken». Aedes aegypti ist eine typische anthropozoophile Hausmücke, die bei Tag, nach der ersten Blutmahlzeit auch in der Dämmerung auf Jagd ausgeht. Bei Culex and Anopheles kommen alle Varianten von reiner Anthropophilie und Anthropo-Zoophilie sowie von Haus- und Feldmücken vor. Culex jagt je nach Arten tagsüber, aber auch in der Dämmerung und nachts wobei häufig zwischen 11 und 1 Uhr und dann wieder in den frühen Morgenstunden Aktivitätshöhepunkte festgestellt werden können. Die Jagdzeit der meisten Anophelen beginnt in den Dämmerungsstunden und kann sich, besonders bei künstlichem Licht, bis spät in die Nacht fortsetzen. Es sei im Zusammenhang mit dem hier Gesagten auch auf die Photos 1-8 und ihre Legenden hingewiesen, die einige charakteristische Beispiele aus den Tropen illustrieren sollen.

Weltverbreitung und Bestimmung der Anophelen

Die nachfolgende ziemlich umfassende Liste der Malaria übertragenden Anophelen (Tab. 3), die allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, soll einen Überblick vermitteln über die Weltverbreitung von über 60 Arten. Es sind darin auseinandergehalten Arten mit genereller Verbreitung und solche von mehr lokaler Bedeutung. Neben diesen in der Natur mehr oder weniger leicht übertragenden, d. h. für Plasmodien empfänglichen Anopheles-Arten ist die experimentelle Infektion noch bei verschiedenen andern Arten gelungen, die aber hier nicht aufgeführt werden.

TABELLE 3 Malaria übertragende Anophelinen

Wichtige Überträger in ganzen	Überträger in lokal begrenzten Gebieten
oder in größeren Gebieten	oder von sekundärer Bedeutung

Europa, inkl. Mittelmeergebiete

A. labranchiae labranchiae Fall.

A. labranchiae atroparvus v. Th.

A. claviger Meig. (= bifurcatus Meig.)

A. sacharovi Favr (= elutus Edw.)

A. superpictus Gr.

A. maculipennis maculipennis Meig.

A. messeae Fall.

A. multicolor Camb.

A. pharoensis Th.

A. sergentii Th.

Tropisches Afrika und Süd-Afrika

A. gambiae Giles (+ var. melas Th.)

A. funestus Giles

A. hancocki Edw.

A. hargreavesi Ev.

A. moucheti moucheti Ev.

A. moucheti nigeriensis Ev.

A. nili Th.

A. pharoensis Th.

A. pretoriensis Th.

A. rufipes

Indien

A. culicifacies Giles

A. fluviatilis James

A. minimus Th.

A. stephensi stephensi List.

A. sundaicus Rwdt.

A. superpictus Gr.

A. aconitus Dön.

A. annularis Wulp

A. hyrcanus nigerrimus Giles

A. jeyporiensis jeyporiensis James

A. philippinensis Ludl.

A. vagus vagus Dön.

A. varuna Iyen.

TABELLE 3 (Fortsetzung)

TABELLE 3 (Fortsetzung)		
Wichtige Überträger in ganzen oder in größeren Gebieten	Überträger in lokal begrenzten Gebieten oder von sekundärer Bedeutung	
Malaya	, Indonesien	
A. maculatus maculatus Th. A. sundaicus Rwdt. (= ludlowi var. sundaicus Rwdt.) A. umbrosus Th.	A. aconitus Dön. A. annularis Wulp A. barbirostris barbirostris Wulp A. hyrcanus nigerrimus Giles A. kochi Dön. A. leucosyrphus leucosyrphus Dön. A. subpictus Ludl.	
Indochina, Süd-	und Ost-China, Japan	
A. aconitus Dön. A. hyrcanus sinensis Wied. A. minimus Th. A. pattoni Christ.	A. hyrcanus nigerrimus Giles A. jeyporiensis candidiensis Koid. A. maculatus maculatus Th.	
Nord- u	nd Innerasien	
A. labranchiae atroparvus v. Th.	A. claviger Meig. A. sacharovi Favr A. superpictus Gr.	
Ph	ilippinen	
A. minimus flavirostris Ludl.	A. mangyanus Banks A. leucosyrphus leucosyrphus Dön.	
Australien	und Inselregion	
A. punctulatus punctulatus Dön. A. punctulatus moluccensis Sw. (= farauti Lav.)	A. annulipes annulipes Walk.A. bancrofti GilesA. lungae Belk. & Schl.A. stigmaticus stigmaticus SkuseA. varuna Iyen.	
Vereinigte St	aaten und Kanada	
A. quadrimaculatus Say A. maculipennis freeborni Ait.	A. pseudopunctipennis franciscanus Mc.Cr	
Mittel- ui	nd Südamerika	
A. albimanus Wied. A. albitarsis L. Arribal. A. darlingi Root	 A. aquasalis Curry A. bellator Dyar & Knab A. hectoris Gia. Mira A. pseudopunctipennis pseudopunctipennis Th. A. punctimacula Dyar & Knab 	

Wir fügen dieser Liste (Tab. 3) noch einige Tafeln (VII—X) bei, welche die Schnellbestimmung einiger wichtiger Anopheles-Arten aus verschiedenen Weltteilen ermöglichen sollen, und verweisen auf die beigegebene erklärende Legende. Eingehendere und absolut einwandfreie Bestimmungen sind natürlich nur dem entomologisch geschulten und erfahrenen Spezialisten möglich, der bei seiner Arbeit neben den hier angeführten noch verschiedene andere Merkmale mit in Betracht ziehen muß. Es liegt uns hier mehr daran, dem Sinn des Buches entsprechend, auch dem Nicht-Fachmann eine gewisse Wegleitung zu geben, die ihm vielleicht in den Tropen dienen kann. (Vgl. auch Russell, Rozeboom und Stone 1943).

T. VII—X

Täfeln zur Bestimmung einiger wichtiger Malariaübertragender Anophelen

Diese Tafeln sollen ohne Rücksicht auf die natürliche Klassifikation (fußend z.B. auf Hypopygium, Larven-Merkmalen usw.), mit Hilfe einfacher Merkmale der Taster, Flügel und Hinterbeine, die Schnellbestimmung einiger Hauptarten ermöglichen.

Diese Bestimmungsmethode hat keine allgemeine Gültigkeit, sondern ist nur für die hier aufgeführten und noch einige andere Anophelesarten anwendbar.

Die Taster und Beinglieder sind in den Proportionen nicht arttypisch, sondern auf ein einheitliches Maß gebracht. Ihre Färbung bzw. Muster entsprechen dagegen den natürlichen Verhältnissen. Für jede Art ist der Flügel zweimal dargestellt, links mit seiner vollständigen Ader- und Fransenfleckung, rechts unter Weglassen aller für die Bestimmung nicht notwendigen Merkmale. Bei geringfügiger Variabilität der Merkmale wurden Mittelwerte gewählt, bei auffallender Variabilität die Mindestausdehnung schwarz ausgefüllt, die Höchstausdehnung eines Flügelmerkmals nur schwarz umrissen angegeben (siehe z. B. A. gambiae). Bei Taster und Hinterbein ist die Variante als Doppelbezeichnung danebengestellt (siehe z. B. A. gambiae und A. funestus).

Trotz diesen Vorsichtsmaßnahmen ist es nicht ausgeschlossen, daß sich beim Bestimmen noch gewisse Abweichungen zwischen den Schemata und dem Objekt ergeben. Die Merkmale der drei hier gewählten Körperteile (Taster, Flügel. Hinterbein) zusammengenommen sind jedoch stets ausreichend signifikant und

genügen den praktischen Bedürfnissen einer Schnelldiagnose.

Alle Abbildungen beziehen sich ausschließlich auf die weibliche Imago der betreffenden Anophelesart. Da sich das Flügelgeäder von A. claviger in der Darstellung von allen andern unterscheidet, muß darauf hingewiesen werden, daß die mitteldicke Strichführung der Adern hier besagen will, das Geäder des ungefleckten Flügels von A. claviger sei gleichmäßig mit bräunlichen Schuppen bedeckt. Die Fleckung der anderen Flügel kommt ja zustande durch ein Alternieren von schwärzlichem und weißem Schuppenbesatz, was hier dargestellt wurde durch ein Abwechseln von dicker und dünner Strichführung.

Planches de détermination de quelques Anophèles, importants vecteurs de la Malaria

Ces planches permettent, indépendamment de la classification naturelle (basée p. ex. sur l'aspect de l'hypopygium, sur des caractères larvaires, etc.), de déterminer rapidement quelques principales espèces d'anophèles à l'aide de certains caractères des palpes, des ailes et de la 3º paire de pattes.

Cette méthode ne saurait être généralisée, elle ne s'applique qu'aux espèces d'anophèles mentionnées ici, ainsi qu'à quelques autres espèces.

Les palpes et les segments des pattes ne sont pas figurés ici dans leurs pro portions spécifiques, mais ils sont ramenés pour toutes les espèces à une mesure uniforme. Par contre la coloration et le dessin qui les caractérisent correspondent à l'état naturel. Pour chaque espèce l'aile est figurée deux fois, à gauche avec le dessin complet des taches sur les nervures et les franges, tandis qu'on a laissé de côté, à droite, tous les caractères qui ne sont pas indispensables à l'identification de l'espèce. Aux caractères qui varient peu on a donné une valeur moyenne, mais dans le cas où il s'agit d'une variabilité importante, l'extension minimum est représentée en noir plein, l'extension maximum en blanc contourné de noir (voir p. ex. A. gambiae). Pour les palpes et les pattes postérieures la variante est figurée à côté dans un dessin spécial (voir p. ex. A. gambiae et A. funestus).

Il est possible qu'en utilisant ces planches pour la détermination, on remarque parfois, malgré les précautions précitées, certaines divergences entre le schéma et l'objet naturel. Cependant les caractères combinés des palpes, des ailes et de la 3º paire de pattes sont suffisamment typiques pour permettre dans la pratique une diagnose rapide.

Toutes les figures se rapportent exclusivement à l'insecte adulte femelle de l'espèce en question. Comme les nervures des ailes d'A. claviger sont figurées différemment en comparaison avec celles de toutes les autres espèces, il faut mentionner ici que les traits d'une épaisseur moyenne siginifient que les nervures de l'aile non tachetées d'A. claviger sont couvertes d'une façon homogène d'écailles brunâtres. Le dessin sur les ailes des autres espèces se ramène, comme on sait, à une alternance de taches couvertes d'écailles noires avec d'autres couvertes d'écailles blanches, ce qui est représenté par des traits noirs épais alternant avec des traits noirs fins.

Identification Tables of Some Important Malaria Transmitting Anophelini

These tables make it possible to identify quickly some of the main species of Anopheles without regard to their natural classification (based e.g. on the appearance of the hypopygium, on the characters of the larva, etc.). The tables are based on certain characters of the palps, wings and hind legs.

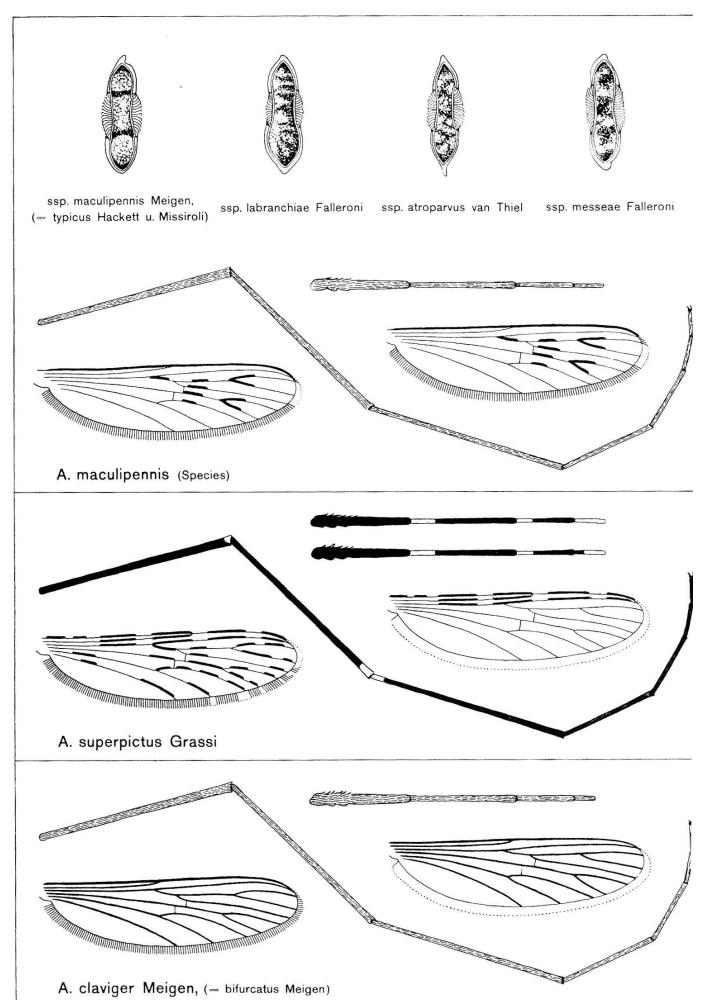
This method of identification cannot be used for all Anophelini. It holds only for the particular species mentioned here and for a few others.

The palps and segments are not shown here in their true proportions but are drawn in a uniform size for all the species. The distinguishing colours and markings are, however, accurately indicated. The wing of each species is shown twice: on the left it is drawn with the complete markings on veins and fringes, while on the right only the characters necessary for identification are shown. Of the characters which vary only slightly an average size is shown, but where the variations are appreciable, the smallest is shown in black and the largest in outline (see e.g. A. gambiae). For the palps and hind legs the variations are shown at the side in a separate drawing (see e.g. A. gambiae and A. funestus).

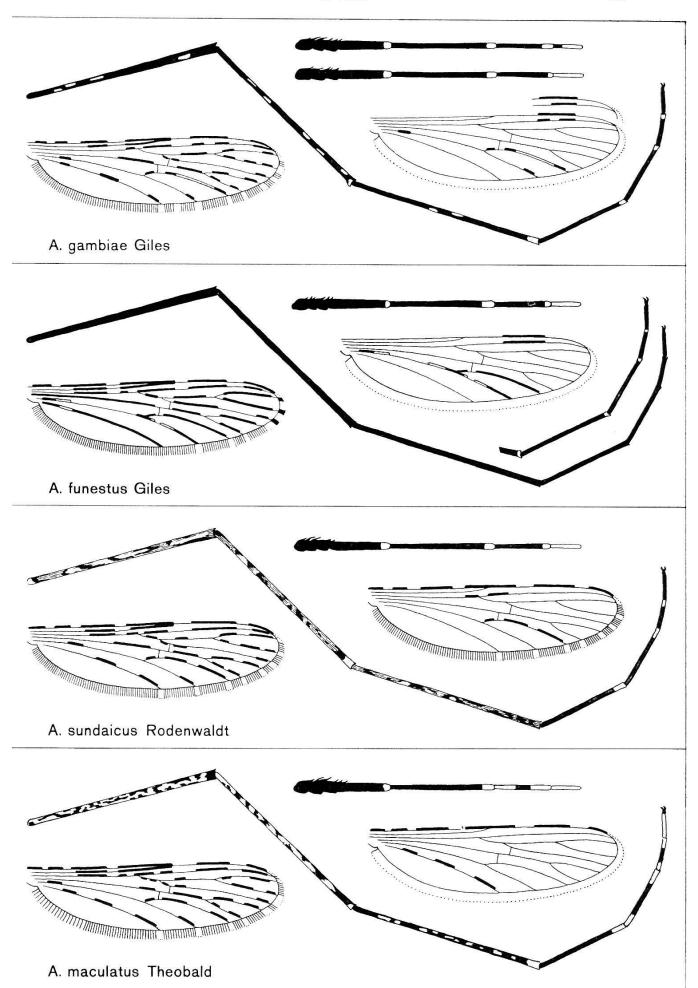
Even after the above-mentioned variations have been considered it is possible when using these tables that differences may occur between the drawings and the real object. Nevertheless the combined characters of palps, wings and hind legs are in practice sufficiently typical for a quick identification to be made.

All the drawings refer to the female adult of the species in question. As the veins of the wing of A. claviger are drawn differently from those of all the other species it is pointed out that the lines of medium thickness indicate that the veins of the unmarked wing of A. claviger are covered evenly with brownish scales. The marks on the wings of the other species are spots of black scales alternating with spots of white scales and these are indicated by thick black lines alternating with thin.

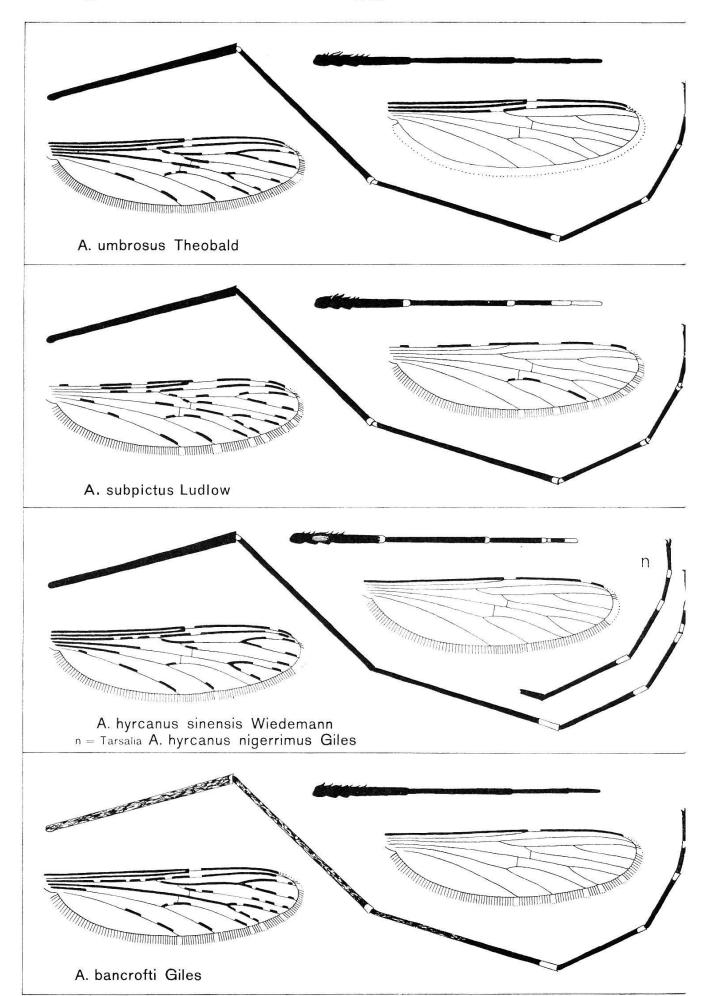
58 T. VII



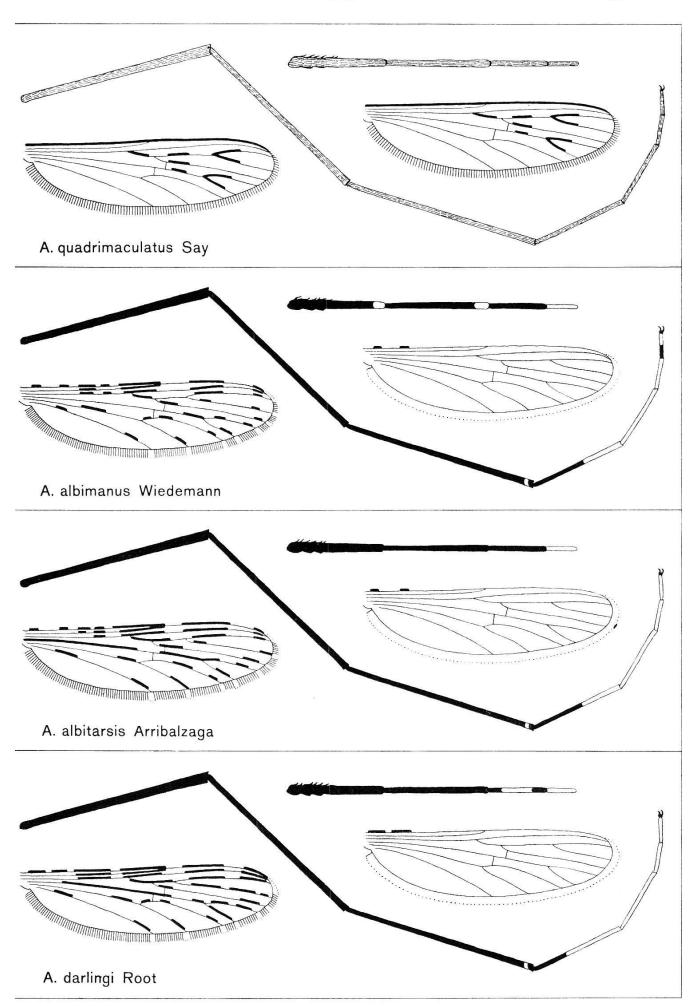
T. VIII 59



60 T. IX



T. X 61



2. Malaria beim Menschen

Die humanpathogenen Plasmodien

(Allgemeine systematische Stellung siehe Tabelle 1)

Vier Arten des Genus *Plasmodium* sind humanpathogen und erzeugen je nach Art vier verschiedene Typen von Malaria:

Erreger	Krankheit
Pl. falciparum (WELCH 1897)	<i>Malaria tropica</i> (Maligne Tertiana)
Pl. vivax (Grassi und Feletti 1890)	<i>Malaria tertiana</i> (Benigne Tertiana)
Pl. malariae (GRASSI und FELETTI 1890)) Malaria quartana
Pl. ovale (Stephens 1922)	<i>Ovale-Malaria</i> (Ovale-Tertiana)

Außer den oben angeführten, allgemein anerkannten Arten sind zwei weitere Plasmodien: *Pl. tenue* (Stephens 1914) und *Pl. wilsoni* (Roberts 1940) beschrieben worden. Ob die Abgrenzung dieser Plasmodien als selbständige Arten berechtigt ist, oder ob sie als Varianten bereits bekannter Arten zu beurteilen sind, ist nicht entschieden (vgl. auch Seiten 96 f. und 101 f.).

Über die Phylogenie der verschiedenen Plasmodienarten bestehen folgende Hypothesen:

Die Malaria wird allgemein als eine sehr alte Seuche betrachtet, eine Theorie, die vor allem durch die Tatsache der extremen Spezialisierung des Malariaerregers auf Träger und Überträger gestützt ist.

Als Ursprungsort der Malaria wird Afrika angenommen, mit der Begründung, daß der relativ hohen Resistenz gegenüber Malaria, die speziell bei den negroiden Rassen ausgebildet ist, wohl das höchste Alter der Assoziation: Plasmodium-Mensch entspricht.

Aus historischer Zeit ist das Vorkommen von Malaria im Mittelmeerbecken erst seit 400 v. Chr. bekannt, während für Asien durch die Chinesen schon frühere Berichte vorliegen.

Was dagegen die Malaria des amerikanischen Kontinents betrifft, so kann heute nicht mehr ermittelt werden, ob sie dort heimisch war, oder als post-columbische Verschleppung durch Eroberer-Kolonisten und afrikanische Negersklaven anzusehen ist. Nach der Auffassung verschiedener Historiker soll die erste amerikanische Malariaepidemie 1439, also 1 Jahr nach der Entdeckung Amerikas, an der Nordküste von Hispaniola unter den Kolonisten ausgebrochen sein und sich, begünstigt durch hochempfängliche Träger und Überträger, in der Folge relativ rasch im ganzen tropischen Amerika bis hinauf nach Kanada verbreitet und bald zur endemischen Form entwickelt haben. Sicher ist, daß die europäische Kolonisation, wie auch in andern Kontinenten, viel zur Verbreitung der Malaria beigetragen hat. So wird z.B. von Scott (1939) die Ansicht vertreten, daß Australien vor der Ankunft der Weißen malariafrei gewesen sei, und daß auch die Malaria-Invasion im Hochland von Kenya aus relativ jüngster Zeit datiert.

Authentische Berichte aus dem 17. Jahrhundert melden, daß die Malaria damals bereits auf der ganzen Welt verbreitet war. Es ist anzunehmen, daß die Krankheit wohl um 1855, als sie in Kanada auftrat, und wiederum 1922—23, als sie in Rußland bis zum Polarkreis vorgedrungen war, ihre maximale Verbreitung erreicht hatte. Seither ist die Malaria auf der ganzen Welt stark zurückgegangen. Systematische Bekämpfungsmaßnahmen haben in besonders verseuchten Gebieten, wie z. B. in den Südstaaten von USA., in Venezuela, Britisch-Guayana, Brasilien, Chile, Italien, Griechenland, Mauritius und Ceylon, in den letzten Jahren zu einer weitgehenden Dezimierung der Krankheit geführt.

Nach Knowles und Senior White ist das *Pl. malariae* in der Evolutionsreihe der menschlichen Plasmodien die älteste Art. Seine schwache Pathogenität, seine im Vergleich zur Assoziation mit den Eingeborenen tropischer Länder nur wenig ausgeprägte Affinität

Phot. 1—8

Biotope von Anophelen — Biotopes des Anophèles — Habitats of Anopheles

1. A. albimanus

Brutstätte in einem Reisfeld Lieu d'éclosion dans un champ de riz Breeding sites in a rice field

Maracay/Venezuela

2. A. albimanus

Brutplatz in Brackwasserlagune mit Mangrovenbeständen, Nordküste Gîtes dans une lagune d'eau saumâtre entourée d'une mangrove, Côte du Nord Breeding site in a brackish water lagoon, bordered by mangroves, North coast

Venezuela

3. A. darlingi

Beschatteter Brutplatz Lieu d'éclosion abrité du soleil Shady breeding place

Monai/Venezuela

4. A. darlingi

Jagdplätze in Lehmhütten Territoire de chasse dans des cabanes en pisé Haunts in mud huts

Monai/Venezuela

5. A. funestus

Brutplatz in bewaldetem Grasland Lieu d'éclosion dans savane boisée Breeding site in wooded grassland

Ulanga District/Tanganyika

6. A. funestus

Jagdrevier in Rasthaus, 20 m von obigem Brutplatz entfernt

Territoire de chasse dans « rest house » à une distance de 20 m. du lieu d'éclosion montré ci-dessus

Haunts in a rest house at a distance of 20 metres from breeding site shown above

Biotope von Aedes — Biotopes de Stégomyia — Habitats of Aedes

7, 8. Ae. aegypti

Brutplätze in Baumlöchern eines Cassia florida-Wäldchens Lieux d'éclosion dans les creux de troncs d'arbres remplis d'eau pluviale, dans une petite forêt de Cassia florida Breeding sites in tree holes of Cassia florida

Mofu, Ulanga District/ Tanganyika

















gegenüber den Weißen, sowie die extreme, auch für den Überträger ausgebildete Spezialisierung auf wenige Anophelesarten, spricht für das hohe Alter der Art, die bei einem sich immer mehr beschränkenden Verbreitungsgebiet zu degenerieren und auszusterben beginnt.

Pl. vivax nimmt in der Evolutionsreihe eine Mittelstellung ein, während die durch Pl. falciparum erzeugte Malaria, die als jüngste Assoziation betrachtet wird, die virulenteste und somit durch Träger und Überträger am weitesten verbreitete Art ist.

Die frühesten historischen Angaben, aus denen auf die Existenz der 3 Plasmodienarten (*Pl. vivax, malariae* und *falciparum*) geschlossen werden kann, stammen wie erwähnt von HIPPOKRATES (vgl. S. 40).

Entwicklungscyclus der Plasmodien

Allgemeines zum Cyclus

Alle bisher bekannten Malariaparasiten werden durch Stechmücken übertragen. Durch den Stich einer Stechmücke, deren Speicheldrüsen mit Malaria-Erregern befallen sind, gelangen die Krankheitskeime mit dem Speichel in die Stichwunde und somit in den Körper eines gesunden Menschen (bzw. Wirbeltieres). In der Leber oder in andern inneren Organen, hauptsächlich aber in den roten Blutkörperchen vermehren sich die Parasiten durch multiple Teilungen, wobei auch Geschlechtsformen entstehen, die sich nur in der Stechmücke weiterentwickeln können. Wenn nun eine hungrige Stechmücke einen Malariakranken, bzw. ein Malaria-verseuchtes Wirbeltier sticht, so saugt sie mit dem Blut auch parasitierte Blutkörperchen auf. Die Geschlechtsformen des Parasiten, die auf diese Weise in den Mückendarm aufgenommen werden, machen im Darm und in der Darmwand eine komplizierte Entwicklung durch, die zur Ausbildung neuer, für Mensch, bzw. Wirbeltier infektiöser Malariakeime führt.

Entwicklungsstadien und Terminologie der parasitären Perioden

Der Lebenscyclus der Plasmodien gliedert sich in eine a sexuelle und eine sexuelle Vermehrungsphase (Generationswechsel). Die asexuelle vegetative Vermehrung, oder Schizogonie, spielt sich in Mensch oder Wirbeltier (Zwischenwirt) ab, während die sexuelle Vermehrung, oder Sporogonie, sich nur in einer weiblichen Stechmücke (Hauptwirt) abwickeln kann.

Asexueller Cyclus

Exoerythrocytäre Schizogonie

Das infektiöse Parasitenstadium, der Sporozoit, wird mit dem Speichel der Stechmücke in das subcutane Gewebe des Trägers injiziert. Seine Entwicklung umfaßt einen Vermehrungs-Cyclus in den Zellen innerer Organe (R.E.S. oder Leberparenchym), die exoerythrocytäre Schizogonie sowie einen 2. Cyclus vegetativer Vermehrung, der sich ausschließlich in den roten Blutkörperchen (Erythrocyten und Reticulocyten) abspielt und im Gegensatz zur exoervthrocytären Schizogonie als er v throcytäre Schizogonie bezeichnet wird. Die Entwicklungsphase im Gewebe, die mit dem Eindringen der Sporozoiten einsetzt und sich bis zum Beginn der erythrocytären Schizogonie erstreckt, wird als primäre exoerythrocytäre oder auch als präerythrocytäre Schizogonie definiert. Sie kann, je nach Plasmodienart, nach Einsetzen des erythrocytären Cyclus erlöschen oder aber während des ganzen Infektionsverlaufs synchron als sogenannter sekundärer exoervthrocytärer Cyclus, bestehen bleiben.

Die Periode der primären exoerythrocytären Schizogonie, während welcher sich die Parasiten ausschließlich im Gewebe innerer Organe aufhalten, wird als präpatente Periode, die Phase der erythrocytären Schizogonie, die durch das Erscheinen der Parasiten im peripheren Kreislauf gekennzeichnet ist, als patente Periode charakterisiert.

Von subpatenten Perioden spricht man in allen Fällen, wo sich die Parasiten nach Eintritt der patenten Periode im Verlaufe der Infektion in innere Organ zurückziehen, im peripheren Blut selten und nur mit speziellen diagnostischen Methoden sichtbar zu machen sind.

Nach unseren heutigen Kenntnissen bei Mensch- und Säugetierplasmodien werden die Parasitenstadien der primären exoerythrocytären Schizogonie als präerythrocytären Schizogonie als die Stadien der sekundären exoerythrocytären Schizogonie als phanerozoische Schizonten oder Phanerozoiten zusammengefaßt. Der Terminus Phanerozoiten wird auch für jene exoerythrocytären Stadien verwendet, die sich ohne Sporozoiten, nach Inokulation von erythrocytären Stadien entwickeln können.

Detaillierte Untersuchungen der frühen primären exoerythrocytären Phase, wie sie bisher für Säuger- und Menschenplasmodien noch fehlen, haben für die präerythrocytären Schizonten gewisser Vogelplasmodien (*Pl. relictum, Pl. cathemerium, Pl. lophurae, Pl. gallinaceum* u. a.) zu folgender Differenzierung geführt. Es scheint, daß die Parasiten bereits in den ersten reticulo-endothelialen Wirtszellen eine asexuelle Vermehrung, die sogenannte cryptozoi-sche Schizogonie, durchmachen mit der Bildung von Cryptozoi zoiten (cryptozoischen Schizonten), die direkt aus den Sporozoiten entstehen.

Aus den Wirtszellen frei gewordene Cryptozoiten können in neue R.E.S.-Zellen oder andere nicht erythrocytäre Elemente eindringen und weitere schizogone Teilungen durchmachen. Die Nachkommen dieser zweiten und auch der folgenden Generationen der primären exoerythrocytären Schizogonie nennt man Metacryptozoiten auf, die Erythrocyten befallen und somit den erythrocytären Cyclus einleiten.

Erythrocytäre Schizogonie

Nach der klassischen, von GOLGI, GRASSI, SCHAUDINN und anderen Autoren eingeführten Terminologie werden alle asexuellen, schizogonen Parasitenstadien des erythrocytären Cyclus als Schizonten bezeichnet.

Die erweiterte Kenntnis vieler neuer Cyclen von Tierplasmodien und vor allem auch die Tatsache, daß sexuelle und asexuelle Formen der erythrocytären Schizogonie in ihren Frühstadien oft nicht voneinander zu unterscheiden sind, haben eine Differenzierung der Begriffe notwendig gemacht.

Die moderne Terminologie bezeichnet alle einkernigen schizogonen Stadien als Trophozoiten, wobei je nach Alter von jungen, halberwachsenen und reifen Trophozoiten gesprochen wird.

Schizonten sind erst jene Formen zu nennen, die durch erfolgte Kernteilung als echte Teilungsformen erwiesen sind. Als Resultat multipler Kernteilungen werden im Schizonten Merozoiten differenziert, welche durch Befall von andern Erythro-

T. XI

Schema der Malaria-Übertragung (Plasmodium vivax durch Anopheles)

Diagramme de la transmission du paludisme (P. vivax par Anopheles)

Diagram of the Transmission of Malaria (P. vivax by Anopheles)

A Sporogonie in einer weiblichen Anopheles Cycle sporogonique dans l'Anophèle Sporogonic cycle in Anopheles

B Schizogonie im Menschen

links: Exoerythrocytärer Cyclus im Leberparenchym

rechts: Erythrocytärer Cyclus im Blut

Schizogonie chez l'homme

gauche: Cycle exoérythrocytaire dans le parenchyme du foie

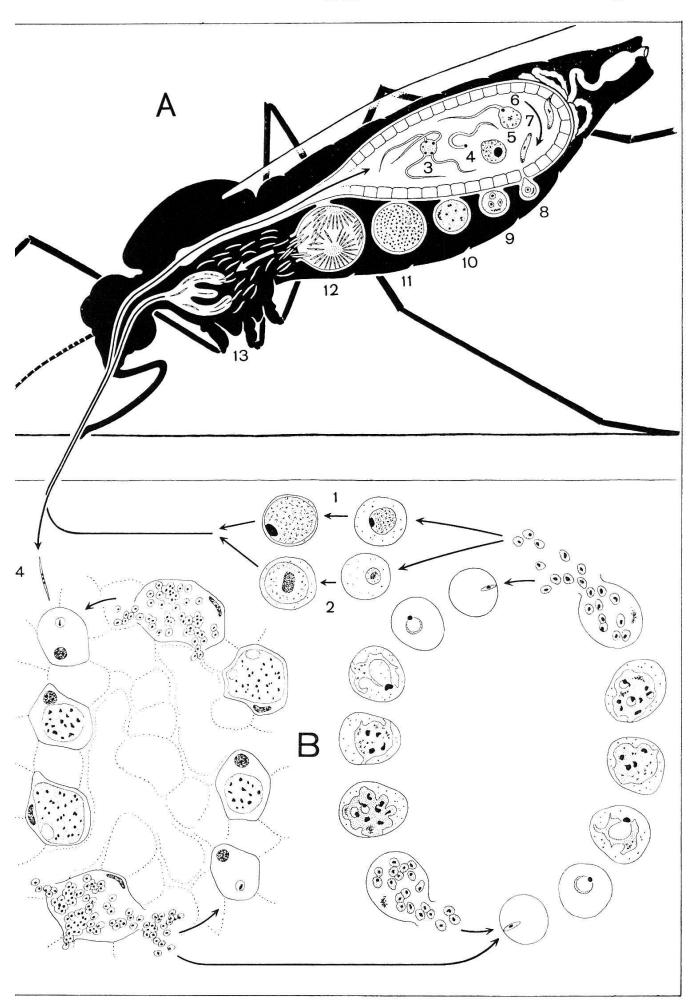
droit: Cycle érythrocytaire dans le sang

Schizogony in man

left: Exoerythrocytic cycle in the liver right: Erythrocytic cycle in the blood

- 1 Entwicklung der Makrogametocyten Développement des macrogamétocytes Development of macrogametocytes
- 2 Entwicklung der Mikrogametocyten Développement des microgamétocytes Development of microgametocytes
- 3 Exflagellation der Mikrogameten aus den Mikrogametocyten Exflagellation des microgamètes à partir d'un microgamétocyte Exflagellation of microgametocytes
- 4 Freier Mikrogamet Microgamète libre Free microgamete
- 5 Makrogamet mit Empfängnishügel vor der Besamung Macrogamète avant l'insémination avec cône de fécondation — Macrogamete ready for fertilization
- 6 Befruchtung des Makro- durch den Mikrogameten Le microgamète féconde le macrogamète Fertilization in process
- 7 Ookineten, frei schwimmend und zwischen Darmzellen eindringend Ookinète libre pénétrant entre les cellules intestinales The ookinete as a travelling vermicule penetrates the wall of the mosquito's stomach
- 8—11 Entwicklung der Sporozoiten in den Oocysten Développement des sporozoites dans les oocystes Development of sporozoites in the oocysts
- 12 Aufplatzende Darmcyste mit entweichenden Sporozoiten Oocyste mûr déverse ses sporozoïtes Mature oocyst projects the sporozoites into the body cavity
- 13 Eindringen der Sporozoiten in die Speicheldrüse Les sporozoïtes pénétrant dans les glandes salivaires The sporozoites penetrate the salivary glands
- 14 Sporozoit gelangt mit Speichel in die Stichwunde Un sporozoite est injecté dans le sang humain avec la salive de l'anophèle A sporozoite is injected into the human blood with mosquito saliva

Für die Leber- und Blutformen siehe Text und T. XII Identification des formes schizogoniques d'après T. XII For schizogonic forms see T. XII T. XI 69



cyten weitere schizogone Cyclen im Blut einleiten. Außerdem sind die erythrocytären Merozoiten gewisser Tier- und Menschenplasmodien dazu befähigt, auch in Gewebezellen einzudringen. Dies kommt bei jenen Plasmodienarten, die auch bei einer durch erythrocytäre Stadien induzierten Infektion einen exoerythrocytären Cyclus entwickeln, besonders deutlich zur Anschauung.

Sexueller Cyclus

Der sexuelle Cyclus beginnt mit der Bildung von Geschlechtszellen in Mensch oder Wirbeltier und setzt sich als Sporogonie in den Geweben der Stechmücke fort.

Im erythrocytären Cyclus kommen außer den asexuellen Parasitenformen periodisch auch Geschlechtszellen zur Ausbildung (1. Phase der Gametogonie).

Gewisse Merozoiten, welche in die roten Blutkörperchen eindringen, machen keine Schizogonie durch, sondern entwickeln sich in den Erythrocyten zu sogenannten G a met ocyten, wobei man männliche Geschlechtsformen, oder Mikrogametocyten, von den weiblichen, sogenannten Makrogametocyten unterscheidet. Reife Mikro- und Makrogametocyten müssen zu ihrer Weiterentwicklung von einer Stechmücke aufgenommen werden, wo sie sich erst im Darm zu befruchtungsfähigen Geschlechtszellen, den Gamete, differenzieren können. Reife Gametocyten, die in der Blutbahn des Trägers verbleiben, werden nach wenigen Tagen von Wirtszellen phagocytiert und zerstört. Werden aber reife Gametocyten in den Mitteldarm einer empfänglichen Stechmücke aufgenommen, so setzt die Gametogenes e oder Gametenbildung ein (2. Phase der Gametogonie), indem sich der Makrogametocyt zu einem befruchtungsfähigen Makrogameten, der Mikrogametocyt durch Exflagellation in 4—10 geißelartige Mikrogameten umwandelt. Aus dem Makrogameten entwickelt sich nach erfolgter Befruchtung durch einen Mikrogameten eine bewegliche Eizelle, der sogenannte Ookinet, der sich zwischen Epithel und Basalmembran der Darmwand festsetzt und zur Oocyste auswächst. In der Oocyste reifen durch Sporogonie Tausende von spindelförmigen Sporozoiten. Sie werden durch Platzen der Oocyste frei und gelangen mit der Haemolymphe in die Körperhöhle des Insekts, wo sie die Speicheldrüse befallen. In Drüsenzellen und Sekretkanälchen gespeichert, sind sie infektionsbereit und werden beim Stechakt mit dem Speichel ausgeschwemmt.

Außer der Übertragung von Sporozoiten durch Stechmücken läßt sich eine Malaria-Infektion auch künstlich durch Inokulation von parasitenhaltigen Erythrocyten erzeugen, indem man Blut eines Trägers in den Körper eines neuen Wirbeltierwirts (intravenös, intraperitoneal, intramuskulär oder subcutan) injiziert. Solche sogenannte «Impfmalaria» kommt bei der Paralysetherapie zur Anwendung und wird auch im Experiment mit Tierplasmodien praktiziert.

Ferner sind beim Menschen auch Fälle von kongenitaler Malaria beschrieben, bei welcher Parasiten der Mutter transplazentär in den Foetus übergehen, wonach das Kind mit einer manifesten Malaria geboren wird.

Je nach Plasmodienart entwickelt sich aus den inokulierten ery-

Allgemeines Schema der parasitären Perioden und Stadien im Malaria-Cyclus von Mensch und Wirbeltier

Präpatente Periode	Mensch oder Wirbeltier Leberparenchym — R.E.S. primäre oder präerythrocytäre Phase der exoerythrocytären Schizogonie (Leberschizogonie): präerythrocytäre (pigmentlose) Schizonten (Cryptozoiten und Metacryptozoiten)			
Patente Periode	Erythrocyten erythrocytäre Schizogonie: erythrocytäre(pigmenthaltige) Trophozoiten und Schizonten Erste Phase der Gametogonie: Mikro- u. Makrogametocyten	Leberparenchym — R.E.S. sekundäre exoerythrocytäre Schizogonie: exoerythrocytäre (pigment- lose) Schizonten oder Phanero- zoiten		
	Stechmücke Darmlumen Zweite Phase der Gametogonie: Gametenbildung Reifung der Gametocyten zu Mikro- und Makrogameten Befruchtung: Ookinet Darmwand und Speicheldrüse Sporogonie: Oocysten Sporozoiten			

throcytären Parasiten ausschließlich der erythrocytäre Cyclus (z. B. bei $Pl.\ vivax$), oder es kann sekundär auch noch ein exoerythrocytärer Cyclus zur Ausbildung gelangen (z. B. bei Vogelmalaria: $Pl.\ gallinaceum,\ Pl.\ cathemerium,\ Pl.\ praecox$ u. a. und Affenmalaria, z. B. $Pl.\ knowlesi$).

Schizogonie und Sporogonie von Plasmodium vivax

CYCLUS IM MENSCHEN

Wenn wir die präparierte Speicheldrüse einer infizierten Anophelesmücke unter dem Mikroskop betrachten, so können wir im Drüsenepithel und in den Drüsenkanälchen zahlreiche Bündel zarter, spindelförmiger Körperchen von ca. 15 μ Länge und 1 μ Dicke erkennen, die im Nativpräparat Krümmungsbewegungen ausführen und stark lichtbrechend sind. Durch Anfärben mit Kernfarbstoffen werden im Zentrum des Cytoplasmakörpers ein bis mehrere Chromatinkörnchen differenziert, die von verschiedenen Autoren als Kerne angesehen werden, wobei das Auftreten von mehreren Chromatinkörperchen als Kernteilungen gedeutet wird, die die Weiterentwicklung vorbereiten. Diese Sporozoiten oder Sichelkeime sind für den Träger das infektiöse Parasitenstadium.

Beim Stechakt der Anophelesmücke, dessen Mechanismus uns durch die Ausführungen auf S. 41 ff. bekannt ist, werden die Sporozoitenbündel mit dem Speichel aus den Drüsenkanälchen ausgeschwemmt und durch den Hypopharynx direkt in das Lumen eines Kapillargefäßes oder in das die angestochene Kapillare umgebende subcutane Gewebe injiziert.

Dank sorgfältiger Untersuchungen, die Shortt, Menon und Iyer (1940), Reichenow und Mudrow (1943) und Huff und Coulston (1944) mit Vogelplasmodien durchführten, sind für die präpatente Periode der Vogelmalaria folgende Einzelheiten bekannt.

Wir wissen, daß die in die Gewebslücken eingeschwemmten Sporozoiten bei *Pl. gallinaceum* und *cathemerium* innert 30 Minuten bis 6 Stunden von Phagocyten gefressen werden, in welchen sie sich je nach der Art der Phagocyten weiterentwickeln (in freien Zellen des R.E.S., z. B. Monocyten) oder bald nach der Aufnahme in der Zelle abgetötet werden (z. B. in neutrophilen Granulocyten).

Andererseits werden auch Sporozoiten — vermutlich solche, die direkt in die Kapillaren injiziert wurden — via Blutbahn in innere

Organe (Milz, Leber, Niere, Muskeln, Pankreas) verschleppt, wo sie sich im R.E.S. weiter entwickeln können.

Für die Plasmodien von Mensch und Säugetieren sind dagegen Aufenthalt und Entwicklung der Sporozoiten in den ersten Tagen der Infektion noch nicht bekannt. Da für die menschliche Malaria der Mensch das einzige Versuchsobjekt darstellt (vgl. auch S. 114), beruhen alle Kenntnisse über die präerythrocytäre Entwicklung menschlicher Plasmodien auf Untersuchungen an Freiwilligen, die sich für Experimente zur Verfügung stellten.

So hat Fairley (1947) in seinen grundlegenden Versuchen am Menschen festgestellt, daß Sporozoiten noch während 7—30 Minuten nach dem infizierenden Stich im Blut zirkulieren. Danach setzt für *Pl. vivax* eine 9-tägige, für *Pl. falciparum* eine 6-tägige Periode ein, wo das Blut nicht infektiös ist und bei Inokulation in einem gesunden Menschen keine Malaria zu erzeugen vermag. Diese Resultate weisen mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß die Sporozoiten aus der Blutbahn austreten und eine Entwicklung in andern Geweben des Wirtes durchmachen, bis sie nach Ablauf der präpatenten Periode als erythrocytäre Formen erneut im Kreislauf erscheinen.

Wenige Monate nach Fairley's Entdeckung gelang es Shortt, Garnham, Covell und Shute, in der Leber eines Freiwilligen präerythrocytäre Stadien von *Pl. vivax* zu demonstrieren.

Am 4. Tag nach der Infektion finden sich in den Parenchymzellen frischverarbeiteter Leberbiopsien kleine, kugelige Körperchen mit einem Durchmesser von ca. 8 μ , die bereits 24 Kerne enthalten. Diese Kerne des L e b e r s c h i z o n t e n, wie man den Parasiten nun nennt, vermehren sich fortlaufend durch asexuelle Teilungen, bis dieser ca. 7 Tage nach der Infektion zu einem großen, häufig vakuolisierten, aber pigmentfreien Körper von über 30 μ Durchmesser, mit 2000 oder mehr Kernen angewachsen ist, das Plasma der Leberzelle aufzehrt, diese ausfüllt und vergrößert. Durch den Schizonten wird der Kern der Leberzelle an die Peripherie verdrängt und kann flachgedrückt werden, während die Parenchymzelle selbst nur noch als dünnausgespannte Plasmaschicht den voluminösen Parasiten umhüllt.

In den darauffolgenden Stunden beobachtet man eine Gruppierung des parasitären Cytoplasmas um die einzelnen Kerne, so daß der Schizont allmählich in Tausende von kleinen einkernigen Merozoiten zerfällt, die zwischen dem 8. und 12. Infektionstag, in gewissen Fällen auch später, durch Aufbrechen der Leberzelle in das umgebende Gewebe ausschwärmen. Als weiteres Schicksal der Merozoiten kommen nun drei Möglichkeiten in Betracht.

Die Mehrzahl der freigewordenen Merozoiten befällt wahrscheinlich die roten Blutkörperchen der Lebersinusoide, während aber auch viele von eindringenden Phagocyten aufgenommen und vernichtet werden. Andere Merozoiten dagegen parasitieren wiederum Leberparenchymzellen, in welchen sich der eben beschriebene Schizogonie-Cyclus wiederholt (vgl. auch T. XI). Während die Merozoiten, welche die roten Blutkörperchen der Lebersinusoide befallen, die erythrocytäre Schizogonie einleiten, wird durch die Vermehrung in den Leberzellen der exoerythrocytäre Cyclus fortgesetzt. Im Innern des Lebergewebes vermehren sich die Gewebeschizonten oder Phanerozoiten relativ unbeschränkt, wenn auch viele ihrer Merozoiten durch die Abwehrreaktion des Organismus (Phagocytose durch das R.E.S.) zerstört werden. Es braucht nur eine sehr geringe Zahl von Leberschizonten, um eine Infektion aufrechtzuerhalten, die oft viele Jahre, bei gewissen Säugetieren (Affenplasmodien, z. B. Pl. cynomolgi) sogar lebenslänglich bestehen bleiben kann. (Durch Blutformen induzierte Tertiana-Malaria entwickelt aus dem erythrocytären Cyclus keine Leberschizogonie. Der Anfall hört nach dem ersten Immunisierungsprozeß auf, da keine Gewebeschizonten vorhanden sind, die das Blut mit neuen Parasiten aus dem exoerythrocytären Cyclus beliefern können.)

Was mit den Sporozoiten unmittelbar nach dem Verschwinden aus der Blutbahn geschieht, ist für Mensch und Säuger noch immer nicht abgeklärt. Es wird angenommen, daß die Sporozoiten aus den Lebergefäßen in bestimmte Zellen der Leber eindringen, ob dies aber reticuloendotheliale Zellen oder Leberparenchymzellen sind, ist noch nicht sichergestellt. Ferner weiß man nicht, ob die Leberschizonten des 4. Infektionstages als Metacryptozoiten anzusehen sind, denen noch eine Cryptozoitengeneration vorausgeht, oder ob sie direkte Abkömmlinge der Sporozoiten darstellen.

Während, wie wir sehen, für die exoerythrocytäre Entwicklung menschlicher Plasmodien noch viele Lücken auszufüllen sind, ist dagegen der erythrocytäre Cyclus seit LAVERAN bis auf wenig Einzelheiten erforscht.

Der erythrocytäre Cyclus beginnt mit dem Befall der Erythrocyten in den Sinusoiden durch Lebermerozoiten, die von den wiederum zu exoerythrocytären Schizonten heranwachsenden Merozoiten bisher morphologisch nicht zu unterscheiden sind. Merozoiten der Leberschizonten (wie auch der erythrocytären Schizogonie), welche nach Aufbrechen der Wirtszelle in das Blutplasma ausschwärmen, befallen durch aktive amöboide Bewegungen die Erythrocyten ihrer Umgebung, indem sie sich zunächst an ihre Oberfläche anheften. Bei der Durchsichtigkeit der Blutkörperchen ist im Nativ- wie

auch im gefärbten Blutpräparat schwer zu erkennen, ob die Plasmodien als Ektoparasiten an der Oberfläche des Blutkörperchens kleben oder ob sie sich durch die Membran in den Binnenraum der Erythrocyten einbohren. Diese Frage ist heute abgeklärt. Analysen von 3 μ dünnen mikroskopischen Schnitten durch parasitierte Erythrocyten, sowie elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß alle erythrocytären Formen tatsächlich im Stroma der Blutzelle leben.

Neben Einzelbefall kommt bei Merozoiten der exoerythrocytären wie auch der erythrocytären Schizogonie häufig auch ein multipler Befall der Blutkörperchen vor, was durch das Verklumpen von 2 bis mehreren eindringenden Merozoiten zu erklären ist.

Im Blutkörperchen verändert der Parasit, den man von nun an als Trophozoit bezeichnet, bald seine Gestalt und formt sich innert ca. 6 Stunden zur sogenannten «Ringform» um (T. XII).

Diese Ringform kommt dadurch zustande, daß sich im Innern des Trophozoiten eine Saftvakuole ausgebildet hat, die den Kern an die Peripherie verdrängt und das Protoplasma als dünne Haut zu einer scheibenförmigen Blase ausspannt. Im optischen Schnitt, beim Erythrocyten in Aufsicht, erscheint die dünne Plasmahülle der Saftblase als Ring, in welchen der randständige, kompakte Kern wie der Stein eines Siegelrings eingefügt ist. Manchmal befindet sich das Chromatinkorn innerhalb des Plasmarings. Es ist anzunehmen, daß auch in diesem Fall der Kern nicht im Innern der Vakuole, sondern in der unteren oder oberen Cytoplasmaschicht des Parasiten liegt. In Wirklichkeit handelt es sich bei dieser Ringform aber keinesfalls um ein starres Gebilde, wie man etwa aus dem mikroskopischen Bild gefärbter Ausstrichpräparate, oder auch aus allzu schematisierenden Darstellungen entnehmen könnte. Es darf nicht vergessen werden, daß diese Ringform, die oft durch die Methode des Trockenausstrichs (S. 385 ff.) künstlich provozierte Ruhestellung eines lebendigen Organismus darstellt, der sich im Stroma des zirkulierenden Blutkörperchens bewegt, ernährt und entwickelt. Wenn man dagegen lebende Plasmodien im auf Körpertemperatur gehaltenen Präparat beobachtet, so stellt man eine dauernde Formveränderung fest, indem durch ständiges Ausstülpen und Wiedereinziehen von Pseudopodien, speziell bei Pl. vivax (daher der Name!) aktive, amöboide Plasmabewegungen ausgeführt werden.

Die Ernährung der Plasmodien erfolgt, außer durch Zuckerresorption aus dem Blutplasma, in der Hauptsache durch die Aufnahme erythrocytärer Substanzen durch Osmose, wobei vor allem das Hämoglobin und vermutlich auch Stroma-Eiweiß mit Hilfe von proteolytischen Enzymen abgebaut wird. Vom Hämoglobin verwertet der Parasit nur das Globin, während das Abbauprodukt, das Hämin zu Hämatin umgebildet, als sog. Haemozoin¹ übrigbleibt. Die ersten Hämozoinkörner treten als gelbbraunes stark lichtbrechendes Pigment 5—6 Stunden nach Erythrocytenbefall im Cytoplasma des Parasiten auf, nehmen mengenmäßig beträchtlich zu und sind im lebenden Organismus dauernd in Bewegung. Durch die vermehrte Aufnahme von Nährsubstanzen, die sich mit der Oberflächenvergrößerung der Trophozoiten steigert, ist der Chromatin- und Cytoplasma-Gehalt zu diesem Zeitpunkt bereits stark angewachsen. Entweder behält der Parasit als erweiterte Saftblase und mit vergrößertem Kern die Ringform (große Ringform) bei, oder die vakuolenhaltige Plasmaschicht verdichtet sich und nimmt unregelmäßige, amöboide Konturen an.

Außer den Veränderungen, die sich im Parasiten abspielen, entwickelt sich in diesem Stadium gleichzeitig auch im befallenen Erythrocyten eine augenfällige Reaktion. Mit dem Heranwachsen des Trophozoiten wird das Blutkörperchen blasser, verliert den Tonus und vergrößert sich. Nach Romanowsky-Färbung kann sich ferner in der Membran des Erythrocyten eine feine, rötliche Punktierung, die sogenannte Schüffner-Tüpfelung, manifestieren, deren Natur bisher noch nicht abgeklärt ist. Es scheint, daß das Sichtbarwerden der Tüpfelung wesentlich von der Methode der Färbung abhängig ist. Dagegen wird die Ansicht, daß die Schüffner-Tüpfelung einen anfärbbaren Teil des Reticulums darstelle und somit also nur in den Reticulocyten 2 auftreten könne, nicht allgemein anerkannt. Diese eben beschriebenen Veränderungen der infizierten Erythrocyten, welche im Laufe des Parasitenwachstums immer deutlicher werden, sind typisch für Pl. vivax und werden als wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal benützt.

Mit fortschreitendem Wachstum wird die Gestalt des Trophozoiten immer stärker amöboid, wobei nun die wurzelartigen oft anastomosierenden Pseudopodien, welche sich nach allen Richtungen im Stroma der Wirtszelle ausstrecken, auch im Trockenausstrich erhalten bleiben. (In Blutausstrichen, oder besonders in dicken Tropfen, die langsam eintrocknen, sind die Parasiten oft zu kompakteren Formen kontrahiert.) Ca. 36—40 Stunden nach dem Blutbefall hat der Trophozoit seine maximale Größe erreicht, er füllt

¹ Haemozoin gibt keine Fe-Reaktion mit Berlinerblau, wodurch es sich histochemisch von Haemosiderin, einem aus zerfallenden Erythrocyten gebildeten gelblichen Pigment, das in Leber und Milz gespeichert wird, leicht unterscheiden läßt. Ferner zeigt es im Unterschied zu Melaninen und Chromolipoiden eine negative Lipoidreaktion.

² Reticulocyten sind unreife Erythrocyten oder Proerythrocyten, die sich von den ausgereiften Erythrocyten durch reticulumartige Strukturen ihres Cytoplasmas unterscheiden.

die Wirtszelle weitgehend aus und verliert seine intensive Beweglichkeit. Es wird dieses Stadium als reifer Trophozoit bezeichnet und unterscheidet sich vom amöboiden oder halbreifen Trophozoiten durch seine rundliche, kompaktere Form, die weder Pseudopodien noch Vakuolen ausgebildet hat. Mit der Auflockerung des in jüngeren Stadien relativ kompakten Chromatinkörpers bereitet sich im stark vergrößerten Kern des reifen Trophozoiten die erste Teilung vor.

Die Kernteilungsvorgänge der Plasmodien sind teilweise noch ungeklärt oder umstritten, sowohl im asexuellen wie auch im sexuellen Entwicklungscyclus. Obwohl die Kerne der Protozoen im wesentlichen aus denselben Elementen aufgebaut sind wie Metazoenkerne — so wurden z. B. auch im Kern von Pl. vivax und anderen Plasmodienarten Thymonukleinsäuren festgestellt, Jírovec (1932), Schaeffer (1945) —, bietet es doch große Schwierigkeiten, die Teilungsvorgänge der Protozoenkerne zu beobachten, da die meist kleinen, schlecht differenzierten Chromosomen technisch schwer darzustellen sind. Die im reifen Trophozoiten vorbereitete erste Kernteilung, wie auch die darauffolgenden Teilungen der ersten und zweiten Tochtergeneration, werden von Schaudinn (1903) als mitotische Kernteilungen beschrieben, die in der Folge von amitotischen Vorgängen abgelöst werden. IVANIć schildert dagegen für alle Teilungen der Schizonten einen Teilungstyp, der amitotisch anfängt und als Mitose endet.

Im Stadium des reifen Trophozoiten beginnt somit die eigentliche Schizogonie des erythrocytären Cyclus, die durch die erste Kernteilung eingeleitet wird. Alle auf die erste Kernteilung folgenden, mehrkernigen Stadien werden daher im Unterschied zu den einkernigen Trophozoiten als Schizonten oder Teilungsformen bezeichnet, wobei man je nach Kernzahl unreife und reife Schizonten differenziert. In einem Intervall von ca. 12 Stunden entsteht in der Folge durch fortgesetzte Teilungen der Tochterkerne das arttypische, für Pl. vivax 12—24-kernige Endstadium, welches man reifen Schizonten oder reife Teilungsform nennt. Nachdem die maximale Kernzahl erreicht ist, kann man ähnlich wie im reifen Leberschizonten eine Aufteilung des Cytoplasmas beobachten, das sich mit den einzelnen Kernen zu Merozoiten individualisiert. Durch Zerreißen der gespannten Erythrocytenmembran, die nur noch als leere Hülle den reifen Schizonten umgibt, werden die Merozoiten frei, wobei gleichzeitig das verklumpte Haemozoin, Plasmareste und Stoffwechselprodukte des Parasiten ins Blut ausgeschüttet werden. Diesen Vorgang der Merozoiten-Aussaat nennt man auch Sporulation. Das Pigment und die Plasmareste werden im peripheren Blut von Monocyten, seltener von Neutrophilen und von R.E.S.-Zellen der inneren Organe phagocytiert. Versuche mit Malariaparasiten in Gewebekulturen haben gezeigt, daß die Ruptur der Erythrocytenmembran durch das Zirkulieren der Erythrocyten begünstigt wird. Man nimmt an, daß durch Stoßen an Gefäßwandungen wie auch an andern in der Plasmaströmung zirkulierenden Blutkörperchen Membranverletzungen gesetzt werden, die das Freiwerden der Merozoiten fördern. Parasitierte Erythrocyten, die in stagnierendem Milieu gehalten wurden, kamen dagegen erst nach längerer Zeit zum Platzen, oder es wurden die Merozoiten überhaupt nicht frei.

Nachdem während mehrerer Generationen ausschließlich Schizonten gebildet wurden, kommen Merozoiten zur Ausbildung, die sich nicht zu asexuellen Vermehrungsstadien, sondern zu männlichen und weiblichen Geschlechtszellen, den Mikro- und Makrogametocyten erst am 10. bis 12., frühestens am 5. Tag nach Blutbefall auf.

Nach dem Eindringen der Merozoiten entwickeln sich bei der Gametocytenbildung keine Ringstadien, sondern rundliche, kompakte Körperchen, die im Unterschied zu den jungen Trophozoiten nie Vakuolen ausbilden. Interessant ist die Beobachtung, daß in der Regel nur ganz junge und erst wieder die ausgereiften Gametocytenstadien im peripheren Blute zu sehen sind, während sich Zwischenstadien dort nur selten finden. Diese Erscheinung beruht darauf, daß aus bisher noch ungeklärten Gründen die von Geschlechtsformen parasitierten Erythrocyten nicht mehr zirkulieren, sondern bis zur Ausreifung der Gametocyten in den inneren Organen, vornehmlich in den Milz- und Knochenmarkkapillaren, zurückgehalten werden.

Die Gametocyten reifen langsamer als die asexuelle Vermehrungsform und zeigen nur wenig amöboide Beweglichkeit. Die Reaktion der Wirtszelle auf den Gametocyten (Hypertrophie, Tonusverlust, Hypochromasie und Schüffner-Tüpfelung) ist dagegen dieselbe wie bei Trophozoit und Schizont. Nach 92 Stunden sind die Geschlechtszellen ausgereift und deutlich zu weiblichen Makround männlichen Mikrogametocyten differenziert. Der Makrogametocyt besitzt dichtes, mit Romanowsky-Färbung intensiv blau färbbares Cytoplasma, während das Cytoplasma des Mikrogametocyten hyalin ist und eine schwach blaue bis grauviolette Farbe annimmt. Deutlich ist ferner die Kernstruktur der beiden Geschlechtsformen unterscheidbar. Der weibliche Kern ist klein mit kompakterem Chromatin, der männliche Kern dagegen groß und enthält feine, diffus verteilte Chromatinkörner. Der Makrogametocyt besitzt grobkörniges, der Mikrogametocyt relativ feinkörnigeres Haemozoin. In

beiden Fällen ist aber die Pigmentbildung reichlicher als bei der asexuellen Form. In der Regel werden mehr weibliche als männliche (ca. 2—3 weibliche auf 1 männliche) Geschlechtszellen ausgebildet.

CYCLUS IN DER ANOPHELES

Wie wir bereits wissen, können sich die reifen Gametocyten im Wirbeltierwirt nicht weiterentwickeln, sondern bilden sich erst im Darm der Stechmücke zu befruchtungsfähigen Gameten um. Wenn sie im Zeitpunkt der Reife nicht von einer Stechmücke aufgenommen werden, degenerieren sie innert wenigen Tagen, wobei die zarteren männlichen Geschlechtszellen rascher zugrunde gehen als die weibliche Gametocytenform.

Beim Stechakt gelangt das Blut durch das Blutsaugrohr unter Umgehung des unpaaren und des paarigen Saugmagens (vgl. T. XI) direkt in den Mitteldarm des Anophelesweibchens. Dabei werden selbstverständlich nicht nur Gametocyten aufgenommen, sondern auch die verschiedensten Stadien der asexuellen Parasitenform. Aber letztere wie auch die unreifen Geschlechtszellen degenerieren und werden mit dem übrigen Darminhalt verdaut, während nur die reifen Gametocyten den Verdauungssäften des Mückendarmes widerstehen können und zur Weiterentwicklung fähig sind. Durch Kontraktions- und Expansionsbewegungen der Gametocyten in Zusammenwirkung mit den auflösenden Sekreten des Mückendarmes befreien sie die Geschlechtszellen aus der Erythrocytenmembran. Bereits in den ersten 10-20 Minuten nach der Blutmahlzeit erfolgt die Ausbildung der Gameten, die vor allem beim Mikrogametocyten einen eindrücklichen Vorgang darstellt, die Exflagellation, die, wie wir wissen, bereits von Laveran bemerkt worden ist und zur Entdeckung des Malariaparasiten geführt hat. Da sich Gametenbildung und Befruchtung nicht nur im Darminhalt der Mücke abspielen, sondern auch in vitro (vgl. S. 120, 121) im Blutpräparat beobachtet werden können, sind die Einzelheiten dieser Entwicklungsvorgänge relativ gut bekannt.

Schon während oder unmittelbar nach der Befreiung aus der Erythrocytenmembran setzt im Cytoplasma des Mikrogametocyten eine heftige Bewegung ein, die durch rasches Kreisen und Zittern der bräunlichen Pigmentkörner sichtbar wird. Gleichzeitig zerfällt der Kern in 4—8 kleine Chromatinkörner, welche sich an der Peripherie der Zelle verteilen. In der Folge werden von der Oberfläche des Cytoplasmas 4—8 lange, fadenartige Protoplasmafort-

sätze ausgeschnellt, in welche je eine Kernpartikel einwandert. Zunächst sind diese Plasmafäden noch mit dem Körper des Gametocyten verbunden und führen, ähnlich den Flagellen der Geißeltierchen, kräftig schlagende Bewegungen aus, so daß der Parasit wie eine Feuerwerksonne zwischen den Blutkörperchen des Nativpräparats oder im Darminhalt der Mücke rotiert.

Durch die heftigen Schlagbewegungen trennen sich die Geißeln allmählich vom Mikrogametocyten ab, der als ein zerfallender Restkörper von Cytoplasma und Pigmentkörnern übrigbleibt, und schwimmen als freibewegliche selbständige Mikrogameten mit raschen schlängelnden Bewegungen im Mückendarm umher. Sie sind nur ca. dreimal so lang wie der Durchmesser eines Erythrocyten und zeigen an ihrem Vorderende, das den Chromatinkörper enthält, eine knöpfchenartige Anschwellung. Inzwischen hat auch die weibliche Geschlechtszelle Veränderungen durchgemacht, die sie zu dem reifen, befruchtungsfähigen Makrogameten umbilden. Nachdem sie sich aus der Erythrocytenmembran befreit hat, erscheinen an der Oberfläche der Zelle 2 winzige Körperchen, welche vermutlich vom Kern abstammen. Man nimmt an, daß es sich dabei um einen Reifungsvorgang handelt, welcher der Polkörperchenbildung bei Metazoen vergleichbar ist. Die Einzelheiten dieser Bildung und auch die Reifungsteilung im Mikrogametocytenkern sind jedoch noch nicht genügend untersucht, wie überhaupt die Kernprozesse, die mit dem Befruchtungsvorgang zusammenhängen, für die Plasmodien noch weitgehend unabgeklärt sind. Gleichzeitig mit der Ausscheidung von Kernsubstanzen wölbt sich an der Peripherie der Zelle das Cytoplasma zu einer schwachen Erhöhung, dem sog. Empfängnishügel, vor. Mikrogameten, die in der Umgebung von solchen, nun zur Befruchtung reifen Makrogameten herumschwimmen, werden wahrscheinlich chemotaktisch angezogen und dringen an der Stelle des Plasmahügels ein. Sobald sich ein Mikrogamet eingebohrt hat, scheidet der Makrogamet eine gallertige Hülle aus, die ein Eindringen von weiteren männlichen Gameten verhindert. Mikrogamet und Makrogamet sind dem Spermatozoon, bzw. der Eizelle der Metazoen homolog, während der befruchtete Makrogamet, den man als Zygote bezeichnet, der befruchteten Eizelle vergleichbar ist.

Das Eindringen des Mikrogameten spielt sich in der Regel innert 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Blutmahlzeit ab. Ca. 30 Minuten später formt sich die anfänglich noch rundliche und unbewegliche Zygote zu einem aktiv beweglichen, langgestreckten ca. 8—14 μ langen und 3—5 μ breiten Körperchen, dem sogenannten O o k inne ten, um, in welchem der männliche und der weibliche Kern zunächst noch getrennt nebeneinanderliegen. Die Verschmelzung

der Gametenkerne, deren einzelne Etappen wir bisher noch nicht genau kennen, spielt sich erst mehrere Stunden nach dem Eindringen des Mikrogameten ab.

Zahlreiche Experimente haben gezeigt, daß die frühesten Entwicklungsstadien des sexuellen Cyclus, Gametenbildung, Befruchtung und Ausbildung des Ookineten, im Magen jedes blutsaugenden Insektes, ja sogar in vitro im Blutpräparat zwischen Objektträger und Deckglas ausgelöst werden können. Offenbar sind die Faktoren, die die Gametenbildung in Gang bringen, rein physikalischchemischer Natur und beruhen auf einer Veränderung von Oberflächenspannung und Ionenkonzentration des umgebenden Milieus, wobei auch Temperaturunterschiede eine Rolle spielen.

Ganz anders steht es aber mit der Weiterentwicklung des Ookineten nach erfolgter Befruchtung.

Die eigentliche Sporogonie, die sich an der Darmwand des Überträgers abspielt, kann sich einzig und allein in der dem bestimmten Plasmodium arttypisch als Überträger zugeordneten Stechmücke entwickeln. So können z. B. menschliche Plasmodien nur von bestimmten Stechmückenarten der Gattung Anopheles übertragen werden, während andererseits Vogelplasmodien auf Culex und Aedesarten streng spezialisiert sind und es auch im Experiment bisher nicht gelungen ist, Menschenplasmodien in Culex oder Aedes, oder Vogelplasmodien in Anophelen zur Sporogonie zu bringen.

Wenn wir ca. 24 Stunden nach der Blutmahlzeit vom Darminhalt der Anophelesmücke Ausstriche anfertigen, können wir zwischen den halbverdauten Blutkörperchen langgestreckte bis schwach sichelförmige Ookineten beobachten, die nach Roma-NOWSKY-Färbung ein dichtes intensivblaues Cytoplasma mit zentralem lockerem Kern und das immer noch reichliche grobkörnige Pigment des Makrogametocyten enthalten. In diesem Stadium wandert der Ookinet durch aktive, gleitende Bewegungen durch den Darminhalt gegen das Darmepithel. Ob die peritrophe Membran dabei durchdrungen oder umgangen wird, ist noch ungewiß (vgl. S. 82). Mit seinem schmal ausgezogenen Vorderende drängt sich der Ookinet zwischen den Epithelzellen hindurch in den Raum zwischen dem Darmepithel und der elastischen Membran, welche die Darmoberfläche gegen die Körperhöhle zu abgrenzt; dort rundet er sich zu einer sogenannten Oocyste ab. Die einkernige Oocyste ist kaum größer als der Makrogamet (ca. 4—6 u) und wird von einer hyalinen Cystenwand umgeben, die vermutlich teilweise durch die elastische Membran und auch durch eigene Sekretion gebildet wird, sich mit fortschreitendem Wachstum der Cyste erweitert und wohl für Nährstoffe aus der umgebenden Haemolymphe

durchlässig ist. Sie enthält das ursprüngliche Makrogametocytenpigment, das in jungen Cysten aus 30—40 hellbraunen Pigmentkörnern besteht, ohne bestimmtes Muster unregelmäßig verteilt, während in der reifen Cyste kein Pigment sichtbar ist.

Mit fortschreitendem Wachstum treten im Innern der Oocyste folgende, für die Sporogonie der Plasmodien typische Entwicklungsstadien von Kern und Cytoplasma auf. Durch wiederholte Kernteilungen wird aus dem einkernigen Stadium eine vielkernige Cyste, die eine Unmenge von winzigen Kernen enthält. Gleichzeitig wird das Cytoplasma zu einem Netzwerk vakuolisiert. Alle diese anastomosierenden Plasmabrücken, die eine enorme Oberflächenvergrößerung bewirken, werden in der Folge mit einer dichten Reihe kleiner Kerne beschickt. Jeder Kern induziert im umgebenden Cytoplasma die Bildung eines fingerförmigen Fortsatzes, der von den Plasmabrücken in die angrenzenden Vakuolen vorspringt. Auf diese Weise werden Tausende von spindelförmigen, ca. 15 μ langen einkernigen Körperchen gebildet, die in quirlartigen Reihen angeordnet sind. Im Laufe ihrer Differenzierung lösen sie sich von den Plasmasepten, durch welche sie anfänglich wie aufgefädelt an einer Schnur zusammenhängen, und füllen in wirr durcheinanderliegenden Bündeln, als Sporozoiten, die nun auf das Hundertfache (Durchmesser 40—80 μ) vergrößerte Oocyste aus.

Wenn man den Mitteldarm einer infizierten Anopheles mit schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet (vgl. Fig. 1 B), so erscheinen die Oocysten an der Darmoberfläche als durchsichtige kugelige Körperchen, in welchen nicht nur die bräunlichen Pigmentkörner, sondern auch die Differenzierungen des Cytoplasmas, besonders aber die Ausbildung der spindelförmigen Sporozoiten, auch in ungefärbten Cysten deutlich sichtbar sind. Der Vergleich einer größeren Anzahl infizierter Därme zeigt, daß der kaudale Teil des Mitteldarmes in der Regel die größte Cystendichte aufweist. Ob dies, wie Shute (1938) meint, mit der Blutsedimentation und der Schwerkraftwirkung auf die Ookineten zurückgeführt werden muß, scheint noch nicht restlos erwiesen. Jedenfalls ist bei der Beurteilung dieser Frage die Rolle der peritrophen Membran in Betracht zu ziehen.

Die Zahl der Oocysten am Darm einer einzelnen Stechmücke variiert mit der Zahl der aufgenommenen Gametocyten. In der Regel finden sich bei *Pl. vivax* nur 1—100, in vielen Fällen können aber auch bei natürlicher Infektion 200—300 und mehr Cysten gebildet werden. Oocysten, die durch eine einzige Blutmahlzeit induziert wurden, befinden sich in der Regel im gleichen Altersstadium. Bei besonders starken Infektionen kann jedoch bei einem gewissen Teil der Cysten das Wachstum gehemmt werden. Nach

wiederholten Blutmahlzeiten kommen dagegen Cysten verschiedenster Altersstadien vor. Für die Dauer der Sporogonie zeigt sich eine ausgesprochene Temperaturabhängigkeit, wobei niedrige Temperaturen eine Hemmung, gesteigerte Temperaturen dagegen eine Beschleunigung der Oocystenentwicklung bewirken (vgl. Tab. 5). Bei einer mittleren Temperatur von 21°C platzen die ausgereiften Oocysten von Pl. vivax nach ca. 8-10 Tagen und entlassen die Sporozoiten in die Körperhöhle. Die leere Hülle der Cyste, die häufig einen Restkörper von Cytoplasma und Pigment enthält, ist oft noch mehrere Tage nach dem Platzen auf der Darmoberfläche zu sehen. Die «ausschwärmenden» Sporozoiten können sich durch peristaltische Kontraktionen ihres Plasmakörpers, durch Krümmungen und gleitende Bewegungen in der Haemolymphe fortbewegen und werden durch die Strömung der Körperflüssigkeit auch passiv verteilt. Bei massiven Infektionen dringen sie in alle Organe ein und wurden von MAYER (1920) und MÜHLENS (1921) bei Pl. vivax z.B. im Herzschlauch zwischen den Muskeln, in Palpen und im Scutellum gefunden, ohne aber je, bei noch so starkem Befall, auf den Überträger eine fatale Wirkung auszuüben. Trotzdem scheint eine gewisse Affinität zu den Speicheldrüsen ausgebildet zu sein, indem sich meist die Mehrheit der Sporozoiten in diese begibt. Von der Körperhöhle aus dringen sie aktiv in das Drüsengewebe ein, wo oft bis zu 60 000 Sporozoiten im Cytoplasma der Sekretzellen und in den Speichelkanälchen eingebettet liegen. Frühestens nach 8—10 Tagen können wir bei Temperaturen von 24-30° C bei Pl. vivax die ersten Sporozoiten in der Speicheldrüse erwarten. Stark befallene Speicheldrüsen sind schon bei schwacher Vergrößerung von normalen Drüsen deutlich zu unterscheiden, indem die einzelnen Lappen oft stark deformiert, angeschwollen, zerbrechlicher und weniger lichtbrechend sind.

Von diesem Zeitpunkt an scheint die Entwicklung der Sporozoiten und somit der sexuelle Cyclus abgeschlossen. Ob sich im Inneren der Speicheldrüse noch weitere Reifungsprozesse abspielen, die sich allerdings morphologisch nicht manifestieren, ist nicht bekannt. Immerhin haben Versuche mit Vogelplasmodien gezeigt, daß Sporozoiten, die aus der Haemolymphe oder aus reifen Oocysten stammen, ohne die Speicheldrüse passiert zu haben, für den Wirbeltierwirt infektiös sein können.

Biologische und morphologische Unterschiede der Plasmodien

Pl. vivax (Grassi und Feletti, 1890)

43% aller Malariafälle sind Tertiana-Malaria. *Pl. vivax* kann sich überall entwickeln, wo die mittlere Temperatur während einiger Monate des Jahres 16° C beträgt. Seine Verbreitung erstreckt sich über die ganze, auf S. 39 für Malaria angegebene Region zwischen 60° N und 30° S, wobei das Hauptverbreitungsgebiet zwischen 45° nördlicher und 43° südlicher Breite liegt. *Pl. vivax* herrscht in der temperierten und subtropischen Zone vor, kann aber sporadisch und in gewissen Jahren auch in den tropischen Gebieten über *Pl. falciparum* dominieren.

Selbstverständlich ist die jahreszeitliche Frequenz der Malaria von den Entwicklungsperioden des Überträgers abhängig. So tritt Malaria tertiana in der subtropischen und in der temperierten Zone (wo es die Temperatur erlaubt) schon wenige Wochen nach dem Erscheinen der Anophelinen, hauptsächlich im Frühjahr und Sommer auf. In der tropischen Zone ist die Übertragung während 6—7 Monaten des Jahres möglich. Sie beginnt spät in der Regenzeit und wird mit beginnender Trockenzeit sistiert, während in der äquatorialen Zone die Bedingungen zur Übertragung das ganze Jahr über gegeben sind.

CYCLUS IM MENSCHEN

Die präpatente Periode von *Pl. vivax* dauert im Mittel 13—17 Tage. Neben dem erythrocytären Cyclus geht aber der Lebercyclus weiter und kann jederzeit das Blut mit neuen Merozoiten beliefern. Dagegen scheint zwischen Leber- und Blutbefall ein Einwegsystem zu bestehen. Es können wohl während mehrerer Jahre, solange die Leberschizogonie erhalten bleibt, Lebermerozoiten in Erythrocyten eindringen, aber es scheint umgekehrt durch erythrocytäre Merozoiten ein Befall des Leberparenchyms nicht möglich zu sein.

Die Beobachtung, daß nach Blutpassage (künstliche Inokulation von erythrocytären Formen) eine *Pl. vivax-*Infektion schon nach dem ersten Immunisierungsprozeß erlischt (vgl. auch S. 74), unterstützt diese Theorie.

TABELLE 4

Entwicklungsperioden der Plasmodien im Menschen

Plasmodium	vivax	malariae	ovale	falciparum
Minimale Dauer der präpatenten	8 Tage	17 Tage	8 Tage	5 Tage
Periode	Mittel: 13—17	Mittel: 2837		Mittel: 812
Dauer der ery- throcytären Schizogonie	48 Stunden (od. etwas we- niger)	72 Stunden	48 Stunden	48 Stunden
Inkubationszeit bei normaler In-	8—31 Tage	28—37 Tage	11—16 Tage	7—27 Tage
fektion (2000 Sporozoiten pro Stich)	Mittel: 14 Tage	Mittel: 30 Tage	Mittel: 14 Tage	Mittel: 12 Tage
Auftreten der Gametocyten im peripheren Blut in Tagen nach Beginn der pa- tenten Periode	3—5 Tage	7—14 Tage	12—14 Tage	7—12 Tage

Die erythrocytäre Schizogonie von Pl. vivax dauert 48 Stunden und ist in der Regel schon nach wenigen Schizontengenerationen relativ gut synchronisiert. Ca. 6 Stunden nach dem Ervthrocytenbefall wächst die Ringform, oder der junge Trophozoit, unter Bildung der ersten sichtbaren Pigmentkörner, langsam zum amöboiden oder halberwachsenen Trophozoiten aus, der nach 36-40 Stunden ausgereift ist, während der Schizogonieprozeß bis zur Aufteilung des Kern- und Plasmamaterials in 12-24 (im Mittel 16) Merozoiten ca. 12 Stunden in Anspruch nimmt. Die Parasitendichte übersteigt bei Pl. vivax selten 50 000 Parasiten pro 1 mm³ Blut, was einem Gesamterythrocytenbefall von ca. 1% entspricht, kann aber maximale Werte von 150 000 Parasiten pro 1 mm³, d. h. also einen Gesamtbefall von 2-3%, erreichen. Nach Craig u. a. Autoren ist der Prozentsatz der befallenen Reticulocyten höher als bei den andern Plasmodienarten. Wie wir schon wissen (vgl. S. 78), braucht die Reifung der Gametocyten ca. 4 Tage und läuft in der Regel, wie auch bei den drei andern Plasmodienarten, in den Kapillaren von Milz und Knochenmark ab.

Die ersten Gametocyten erscheinen im peripheren Blut frühestens 3—5, in der Regel erst 10—14 Tage nach Beginn der patenten

Periode. Von da an werden periodisch neue Schübe von Gametocytengenerationen ausgebildet, die mehr oder weniger synchron in 5-tägigen Intervallen im Blut auftreten. In der Regel beobachtet man eine Dichte von ca. 560 Gametocyten auf 1 mm³ Blut.

BEZIEHUNG ZUR KRANKHEIT

Das auffallendste Symptom aller Malaria-Erkrankungen sind die periodischen Fieberanfälle, die mit charakteristischen Muskelschmerzen beginnen und gewöhnlich in 3 Abschnitte, nämlich in ein Frost- (Fieberanstieg), Hitze- (Fieberhöhepunkt) und Schweißstadium (Fieberabfall) zu gliedern sind. Diese akuten Fieberanfälle hängen eng zusammen mit dem sexuellen Cyclus der Malariaparasiten im Blut, wobei zwischen Fieberanfall und Ausschüttung der Merozoiten, zum Zeitpunkt der Schizontenreife eine mehr oder weniger ausgeprägte Abhängigkeit besteht. Es ist möglich, daß während der Sporulation, wenn die Merozoiten ausschwärmen, ein zirkulierendes diffusibles Toxin (vielleicht eine Polypeptid-Fraktion) frei wird. Ein solches Agens könnte vermutlich die Hypothalamus-Zentren reizen und auf diese Weise den charakteristischen Malaria-Anfall auslösen. Diese Erörterungen sind aber vorläufig nur von hypothetischem Wert. Ein Malariatoxin wurde bisher nicht festgestellt.

Den verschiedenen Phasen des Fieberanfalls entsprechen bestimmte Entwicklungsstufen der Malariaparasiten. Im Fieberanstieg (Schüttelfrost) finden sich bei Pl. vivax-Infektion vorzugsweise Teilungsformen und jüngste, eben aus neueingedrungenen Merozoiten hervorgegangene, ringförmige Trophozoiten, ferner oft in der Entwicklung etwas zurückgebliebene, dicht vor der Teilung stehende Schizonten. Auf der Höhe des Fiebers (Hitzestadium) werden die Parasiten meist spärlich. Schizonten trifft man nicht mehr an, jüngste und junge Trophozoiten überwiegen. In diesem Stadium findet man auch am häufigsten phagocytiertes Pigment oder selten ganze Parasiten in Monocyten oder Neutrophilen (siehe dazu auch S. 77 f.). Im Fieberanfall (Schweißstadium) ist die Entwicklung der meisten Parasiten schon weiter fortgeschritten, und in der folgenden fieberfreien Zeit vollendet sie sich. Es finden sich überwiegend halberwachsene und reife Trophozoiten bis zum Übergang in neue Teilungsformen kurz vor Beginn und im Anfang des nächsten Fieberanfalls, wobei nach dem oben beschriebenen Modus neben den asexuellen Formen selbstverständlich auch Gametocyten im Blut auftreten. Schizogoniecyclus und Fieberanfall sind in der Regel koordiniert. Zu Beginn der Infektion sind die Schizogoniecyclen meist noch nicht synchronisiert, indem die Schizonten in einzelnen Schüben reifen, was zu unregelmäßigem Fieber, oder durch das Auftreten von zwei Hauptschüben zu 24-stündigen fieberfreien Intervallen führt. Nach erreichter Synchronisierung des Schizogoniecyclus entwickelt sich dagegen die für das Tertiana-Fieber charakteristische 48 Stunden-Periodizität. (Die Bezeichnung «Tertiana» rührt daher, daß der Tag des 1. Fieberanfalls mitgezählt wird: 1. Tag Fieber, 2. Tag kein Fieber, 3. Tag Fieber.)

Als weiteres charakteristisches Symptom der Malaria tritt eine Art von hämolytischer Anämie auf, die durch Befall und Zerstörung der roten Blutkörperchen durch die Parasiten hervorgerufen wird, während die Milz- und Leberschwellung als ein typisches Symptom jeder chronischen Infektionskrankheit durch die gesteigerte Abwehrfunktion des R.E.S. in Verbindung mit der Speicherung von Schlackensubstanzen (Malariapigment) erzeugt wird.

Als Inkubationszeitbezeichnet man den Zeitabschnitt, der zwischen Infektion (Stich der Mücke) und Auftreten der ersten Krankheitssymptome (Fieberanfall) liegt. Sie fällt nicht mit der präpatenten Periode zusammen, sondern endet erst, wenn die sogenannte Fieberschwelle (pyrogenic level), d. h. ein Wert von ca. 50 Parasiten pro mm³ Blut erreicht ist, die den Fieberanfall auslöst. Bei einer normalen Infektion (Infektionsnorm = 2000 Sporozoiten pro Stich) dauert sie im Mittel 14 Tage. Die kürzeste Inkubationszeit wird mit 8 Tagen angegeben, während sie bei schwacher Infektion und je nach Konstitution des Trägers bis zu einem Jahr und länger ausgedehnt wird. So kann z.B. nach gewissen Fällen verlängerter Inkubationszeit, wie sie in Holland, Deutschland und USA, beobachtet wurden, eine Infektion, die im Herbst stattgefunden hat, erst im Frühling zum Ausbruch kommen. Die Krankheit ist, wie die meisten Infektionen durch Blutparasiten, in der Regel chronisch und kann eventuell nach 1 oder 2 Jahren ausheilen. Rezidive nach 3 Jahren sind selten, doch sind Fälle verzeichnet, wo noch 6, 8, 10 und sogar bis 33 Jahre nach der Infektion Rückfälle aufgetreten sind. In der temperierten Zone treten sie vorwiegend im Winter und während des ganzen Frühlings auf. Im Verlauf der Krankheit wird eine I m m u n i t ä t entwickelt, die aber nur gegen Infektionen mit homologen Plasmodienstämmen wirksam ist.

Morphologie

(T. XII)

Stadienbeschreibung der Plasmodien im Blutausstrich, wie sie nach Färbung mit Azurfarbstoffen (Romanowsky-Effekt) erscheinen:

Chromatin: dunkel rubin- bis purpurrot.

Cytoplasma: blau.

Pigment: je nach Plasmodienart, gelbbraun bis schwarz.

Infizierter Erythrocyt

Mit fortschreitendem Wachstum des Parasiten wird die Wirtszelle stark vergrößert (Ø kann von 7 auf 10 μ anwachsen), entfärbt und deformiert. Vom Stadium des halberwachsenen Trophozoiten an, wie auch bei Mikro- und Makrogametocyten, kann im befallenen Erythrocyten S c h ü f f n e r - T ü p f e l u n g (vgl. S. 76) auftreten, die mit der Reife des Parasiten ausgeprägter und dichter wird. Multipler Befall des Blutkörperchens mit zwei, seltener mit drei Parasiten kommt vor, wobei nicht immer alle Parasiten zur vollständigen Entwicklung gelangen. Junge Trophozoiten sind bei Pl. vivax häufig in Reticulocyten zu finden.

Junge Trophozoiten

Weite Ringform mit relativ großem Kern, der peripher oder innerhalb des Plasmarings liegen kann. Bei älteren Parasiten sind oft kleine Pseudopodien ausgebildet, vornehmlich an der dem Kern gegenüberliegenden Seite des Cytoplasmarings. Die Ringform füllt ½ bis ⅓ des Erythrocyten aus.

Halberwachsene Trophozoiten

Sie können mit vergrößertem Kern und vermehrtem Cytoplasma als große Ringform zunächst den jungen Trophozoiten gleichen. Als charakteristische Form, die auch das wichtigste differential-diagnostische Merkmal von *Pl. vivax* darstellt. kommt in diesem Stadium der sogenannte a möboide Trophozoit zur Ausbildung. Das Cytoplasma ist zu zahlreichen, verzweigten Pseudopodien ausgezogen, die oft anastomosieren und sich wurzelartig im Blutkörperchen ausbreiten. Die einheitliche Saftblase wird meist in mehrere kleinere Vakuolen aufgeteilt. Ferner erscheinen im halberwachsenen Trophozoiten (ca. 5—6 Stunden nach Erythrocytenbefall) die ersten Haemozoinkörner. Sie sind gelbbraun, klein, eckig oder stäbchenförmig und nehmen mit fortschreitendem Wachstum des Parasiten an Menge zu. In jüngeren Formen können sie oft kaum als einzelne Körnchen unterschieden werden.

T. XII

Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der menschlichen Plasmodien (GIEMSA)

Les principaux caractères différentiels des Plasmodies humains (GIEMSA)

The Main Diagnostic Characteristics of Human Plasmodia (GIEMSA)

	Infizierter Erythrocyt	Junger Trophozoit Ringform	Halberwachsener Trophozoit	Reifer Schizont
Plasmodium vivax	Größer als normal Deformiert Multiple Infektion nicht selten Oft Schüffner- Tüpfelung, erst vom halb- erwachsenen Trophozoiten an	Plasmaring schmal Vakuole groß	Pseudopodien Vakuole groß Pigment gelbbraun	1—2 Pigmentklumpen peripher oder zentral
Plasmodium malariae	Normal oder kleiner als normal Multiple Infektion selten (Ziemann'sche Fleckung selten)	Plasmaring breit Vakuole mittelgroß 1—2 Kerne	Keine Pscudopodien Rundlich oder Bandform Vakuolen klein oder fehlend Pigment dunkelbraun	6—12, meist 8 oder 10 Merozoiten oft in Rosette Pigment meist zentral
Plasmodium ovale	Etwas größer als normal, oft oval mit ausgefransten oder unregelmäßigen Rändern Schüffner'sche Tüpfelung ausge- prägter als bei vivax, schon bei jungen Trophozoiten	Aehnlich falciparum aber Plasmaring breiter und intensiver gefärbt	Rundlich, meist ohne Pseudopodien Vakuolen klein oder fehlend Pigment hellbraun unauffällig	8 Merozoiten Pigment meist zentral
Plasmodium falciparum	Größe und Form normal Multiple Infektion häufiger als bei vivax und malariae Maurer'sche Fleckung selten	Plasmaring schmal Vakuole klein Kerne klein Doppelkerne häufig	Vakuolen klein oder fehlend Pigment zerstreut hell- braun oder in schwarz- braunen Klumpen	8-24 Merozoiten, manchmal mehr, sehr variabel Pigment meist peripher

der menschlichen Plasmodien (Giemsa)

Makrogametocyt reif	Mikrogametocyt reif	Dauer des asexuellen Cyclus	Stadien im peripheren Blut
Rundlich bis ovoid Kernklein,exzentrisch,dunkelrot Plasma homogen blau ohne Vakuolen Pigment reichlich, zerstreut	Rundlich bis ovoid Kern größer als bei Makrogametocyt, exzentrisch oder zentral, diffus, hellrot Plasma hellblau bis rosa Pigment feinkörniger als bei Makrogametocyt, zerstreut	48 Std.	alle
Aehnlich vivax, aber kleiner	Aehnlich vivax, aber kleiner	72 Std.	alle
Aehnlich vivax, sehr selten in ovalen Erythrocyten	Achnlich vivax, sehr selten in ovalen Erythrocyten	48 Std.	alle
Sichelförmig Kern zentral, kompakt, dunkelrot Plasma homogen blau bis violett Pigment um Kern konzentriert	Schwach sichelförmig, breiter und kürzer als Makrogametocyt Kern größer als bei Makrogametocyt, diffus; hellrot gefärbte, lockere Chromatinbrocken und Fäden Plasma hellviolett bis rosa, immer rotstichiger als bei Makrogametocyt. Pigment zerstreut	48 Std.	In der Regel Ringformen und Gameto- cyten, übrige Stadien selten außer in schweren Fällen

	Erythrocyte infecté	Trophozoïtes (schizontes) jeunes forme annulaire	Trophozoïtes (schizontes) âgés	Schizontes adultes
Plasmodium vivax	Augmenté de volume Déformé Infections multiples assez fréquentes Granulation de Schüffner fréquente, à partir stade du trophozoïte âgé	Anneau cytoplas- mique mince Vésicule grande	Pseudopodes Vésicules grandes Pigment jaune brun	1–2 blocs de pigment périphériques ou centraux
Plasmodium malariae	Normal ou légère- ment atrophié Infections multiples rares (Pointillé de Ziemann rare)	Anneau cytoplas- mique épais Vésicule de grandeur moyenne	Sans pseudopodes Forme arrondie ou en écharpe Vésicules petites ou absentes	6-12, généralement 8 ou 10 mérozoïtes souvent en rosace Pigment souvent au centre
Plasmodium ovale	Légèrement aug- menté de volume, souvent ovale à contours irréguliers ou frangés Granulation de Schüffner plus pro- noncée que chez vivax, déjà dans jeunes trophozoïtes	Semblable à falci- parum, mais anneau cytoplasmique plus épais et plus inten- sément coloré	Arrondi, en général sans pseudopodes Vésicules petites ou absentes Pigment brun clair peu marqué	8 mérozoïtes Pigment souvent au centre
Plasmodium falciparum	Volume et forme normaux Infections multiples plus fréquentes que chez vivax et malariae Taches de Maurer rares	Anneau cytoplas- mique grêle Vésicule petite Noyaux petits souvent doubles	Vésicules petites ou absentes Pigment disséminé brun clair ou en blocs brun noir	8-24 mérozoïtes, parfois plus, nombre variable Pigment souvent périphérique

des Plasmodies humains (Giemsa)

Macrogamétocyte adulte	Microgamétocyte adulte	Durée du cycle asexué	Stades dans le sang périphérique
Noyau petit, excentrique, rouge foncé Cytoplasme bleu homogène, sans vésicules Pigment abondant, disséminé	Noyau plus grand que chez macrogamétocyte, excentrique ou central, diffus, rouge clair Cytoplasme de bleu clair à rose Pigment disséminé et à granu- lation plus fine que chez macrogamétocyte	48 h	tous
Semblable à vivax, mais plus petit	Semblable à vivax, mais plus petit		
		72 h	tous
Semblable à vivax, très rarement dans érythrocytes ovales	Semblable à vivax, très rarement dans érythrocytes ovales	Е	
		48 h	tous
Forme en croissant	Moins falciforme et plus trapu que macrogamétocyte		
Noyau condensé au centre, rouge foncé Cytoplasme homogène, de bleu à violet Pigment concentré autour du noyau	Noyau diffus, plus grand que chez macrogamétocyte, corpuscules et filaments chro- matiques lâches, rouge clair Cytoplasme violacé, plus rose que chez macrogamétocyte Pigment disséminé	48 h	En général jeunes tropho zoïtes et gamétocytes, autres stades rares sauf dan cas aigus

	Infected erythrocyte	Small trophozoite early rings	Growing trophozoite	Mature schizont
Plasmodium vivax	Larger than normal Deformed Multiple infection not uncommon Schüffner's dots very often present, only from stage of growing trophozoite	Cytoplasmic circle thin Vacuole big	Pseudopodia Vacuole big	12 24 merozoites Pigment in 1 or 2 clumps
		1–2 chromatin dots	Pigment yellowish-brown	peripheral or central
nalariae	Normal or slightly smaller	Cytoplasmic circle thick Vacuole medium- sized	Without pseudopodia Rounded or bandshaped Vacuoles small or absent	6-12, usually 8 or 10 merozoites, often in a rosette
Plasmodium malariae	Multiple infection rare (Ziemann's stippling rare)			Pigment usually in
		1–2 chromatin dots	Pigment dark brown	centre
ovale	Somewhat larger than normal, often oval with fringed or irregular edges Schüffner's dots more pronounced than in vivax, already in young trophozoites	Similar to falci- parum, but cytoplas- mic circle thicker and darker in colour	Rounded, usually with- out pseudopodia Vacuoles small or absent	8 merozoites
Plasmodium		•		
Ь		1–2 chromatin dots	Pigment light brown unconspicuous	Pigment usually in centre
un		Cytoplasmic circle very thin Vacuole small	Vacuoles small or absent	8–24 merozoites, occasionally more, variable
Plasmodium falciparum	Normal in size and shape Multiple infection more frequent than in vivax and malariae Maurer's dots rare	9 9 8		
		Chromatin dots small, often double	Pigment light brown and scattered or in dark brown clumps	Pigment usually peripheral

Macrogametocyte mature	Microgametocyte mature	Duration of asexual cycle	Stages in peripheral blood
Chromatin dot small, eccentric, dark red Cytoplasm homogeneous, blue, without vacuoles Pigment abundant, scattered	Circular or ovoid Chromatin mass larger than in macrogametocyte, eccentric or central, diffuse, light red Cytoplasm from light blue to pink Pigment finer than in macrogametocyte, scattered	48 hrs	all
Similar to vivax, but smaller	Similar to vivax, but smaller	72 hrs	all
Similar to vivax, rare in oval erythrocytes	Similar to vivax, rare in oval erythrocytes	48 hrs	all
Chromatin mass compact, dark red, in centre Cytoplasm homogeneous, from blue to violet Pigment concentrated round chromatin	Chromatin mass larger, more diffuse than in macrogametocyte; loose, light red fragments and filaments Cytoplasm from violet to pink, always more reddish than in macrogametocyte Pigment scattered	48 hrs	As a rule signerings and gametocytes, other stages rare, except in severe cases



sondern verleihen dem Cytoplasma eine gelbliche Tönung. Gleichzeitig erscheint in diesem Stadium erstmals die Schüffner-Tüpfelung, wie auch Vergrößerung, Deformation und Entfärbung der roten Blutkörperchen von nun an besonders auffällig sind. Was die Gestalt des halberwachsenen Trophozoiten betrifft, so ist sie, wie schon auf S. 76 f. erwähnt, weitgehend abhängig von der Technik des Blutausstrichs. Plasmodien, die durch rasches Austrocknen oder Fixieren in der Bewegungsphase abgetötet werden, zeigen eine ausgeprägte Pseudopodienbildung, während bei langsamem Absterben das Cytoplasma sich zu einem kompakteren, schwach amöboid gestalteten Körper kontrahiert. Das Stadium des halberwachsenen Trophozoiten ist bei *Pl. vivax* wesentlich größer als bei den andern Plasmodienarten.

Reife Trophozoiten

Ca. 36—40 Stunden nach Erythrocytenbefall füllt der Parasit die Wirtszelle, die jetzt bis auf das Doppelte ihrer normalen Größe angewachsen ist, nahezu aus. Der reife Trophozoit unterscheidet sich vom vorangehenden Stadium durch seine kompaktere, rundliche, oft unregelmäßig gebuchtete Form und den großen, chromatinreichen Kern, welcher meist an der Peripherie der Zelle liegt. Pseudopodien fehlen, dagegen kann man im Cytoplasma lockere und dichtere Stellen, selten noch kleine Vakuolen und gelbbraunes Pigment erkennen. Mit diesem Stadium ist das Wachstum des Parasiten abgeschlossen, und von nun an spielt sich lediglich die Aufteilung des Zellmaterials in einzelne Merozoiten ab.

Unreife Schizonten

Der Kern des reifen Trophozoiten ist in zwei bis mehrere Chromatinmassen aufgeteilt, welche zu Beginn der Teilungen noch eine relativ lockere Struktur und unregelmäßige Konturen zeigen, später aber zu regelmäßiger geformten, kompakteren Kernen ausgebildet werden. In jungen Schizonten bleibt die Plasmastruktur des reifen Trophozoiten zunächst erhalten, indem die Tochterkerne von einer einheitlichen Cytoplasmamasse umgeben sind. Mit fortschreitender Kernteilung schnüren sich den einzelnen Chromatinkörperchen zugeordnete Plasmaportionen ab, die aber in diesem Stadium noch durch Stränge verbunden sind. Die zerstreuten Pigmentkörner sammeln sich zwischen den Plasmabrücken zu kleinen Häufchen an.

Reife Schizonten

Als reife Schizonten bezeichnet man erst das Stadium vollendeter Kernteilung. Der ganze Parasitenkörper ist zu diesem Zeitpunkt in 12—24, meistens 17—21 Merozoiten aufgeteilt, die aus einem

kompakten Chromatinkörper und umgebender, rundlicher bis unregelmäßig geformter, pigmentfreier Plasmamasse bestehen. Die Merozoiten können in Trauben zusammengedrängt oder isoliert frei im Stroma des Erythrocyten liegen. Das Pigment ist zu 1—2 lockeren Klumpen an der Peripherie oder zwischen den Merozoiten konzentriert.

Makrogametocyten

Reifer Trophozoit und Makrogametocyt sind oft schwer zu differenzieren, doch ergeben sich folgende typische Unterschiede: Im Gegensatz zum großen, lockeren Kern des reifen Trophozoiten besitzt der Makrogametocyt einen relativ kleinen, kompakten, dunkel gefärbten Chromatinkörper, welcher oft von einem weißen Hof umgeben wird und meist exzentrisch liegt. Das Cytoplasma des Makrogametocyten ist nie vakuolisiert, färbt sich dunkelblau und homogen, wodurch es sich vor allem vom reifen Trophozoiten unterscheidet, welcher ein mehr oder weniger stark geflecktes Plasma aufweist, indem neben intensiv gefärbten, dichten Cytoplasmapartien auch bleiche, schwachgefärbte Stellen oder sogar kleine Vakuolen ausgebildet sind. Außerdem besitzt der Makrogametocyt zahlreichere, größere und dunklere Pigmentkörner, während beim reifen Trophozoiten ebenfalls diffus verteiltes, aber feinkörnigeres und helleres, goldbraunes Pigment vorkommt. Ein weiteres charakteristisches Merkmal ist die Form des Makrogametocyten, der einen regelmäßigen, kreisförmigen oder ovalen Umriß hat. Beim reifen Trophozoiten ist dagegen die Kontur unregelmäßig und oft mit tiefen Einbuchtungen versehen. Ferner kann auch die Größe der beiden Parasitenformen einen gewissen Anhaltspunkt bieten. indem der ausgewachsene, reife Makrogametocyt gewöhnlich größer ist als der reife Trophozoit. Ersterer ist ca. 1½—2mal so groß wie ein normaler Erythrocyt und füllt die Wirtszelle bis auf einen kleinen Zwischenraum oder vollständig aus.

Mikrogametocyten

Der Kern ist im Unterschied zum Makrogametocyten meist zentral, groß, diffus, hellrot gefärbt und enthält im reifen Stadium fadenartige und körnelige Chromatinstrukturen, in netzartiger, lockerer Anordnung, die oft von einer farblosen Zone umgeben sind. Der Kernumriß kann entweder rundlich, oval bis unregelmäßig sternartig gebuchtet erscheinen oder als breite Spindel oder Bandform quer im Cytoplasma des Parasiten liegen. Der Mikrogametocyt besitzt weniger Cytoplasma als der Makrogametocyt. Es färbt sich schwächer und kann graublau, grünblau, graurosa bis fast farblos erscheinen. Auch beim Mikrogametocyten sind die Pigmentkörner

zahlreicher als beim Trophozoiten; im Unterschied zum Makrogametocyten treten aber weniger und hellere Pigmentkörner auf.

Bei *Pl. vivax* kommen die verschiedensten Stadien der Trophozoiten und Schizonten nebst Gametocyten im gleichen Ausstrich vor. Gametocyten treten früh im Cyclus auf. Die jungen Gametocyten unterscheiden sich bei allen Plasmodien von den jungen Trophozoiten durch ihre kompakte Form und bilden niemals Vakuolen aus.

Pl. malariae (GRASSI und FELETTI 1890)

Von allen Malariafällen werden 7% von *Pl. malariae* erzeugt. Die Quartana ist zwischen dem 53. nördlichen (Holland) und 30. südlichen (Argentinien) Breitegrad auf lokale Herde beschränkt, deren Verbreitung an das Vorkommen der relativ geringen Zahl von empfänglichen Anopheles-Arten gebunden ist. Die untere Temperaturgrenze liegt, wie bei *Pl. vivax*, um 16° C. Da *Pl. malariae* aber gegen Temperaturschwankungen empfindlicher ist als *Pl. vivax*, kann sich die Quartana in der Regel in den kälteren Gebieten nicht halten. Primärinfektionen treten in der temperierten Zone hauptsächlich von Juli bis September auf.

CYCLUS IM MENSCHEN (Tab. 4, S. 85)

Der exoerythrocytäre Cyclus dieser Plasmodienart ist bisher nicht bekannt. Garnham vermutet, daß der Infektionsverlauf dem *vivax*-Typus gleicht, da sich in bezug auf die Rückfälle ähnliche Verhältnisse wie bei *Pl. vivax* ergeben.

Pl. malariae entwickelt sich langsamer als die andern Plasmodienarten. Die durchschnittliche Dauer der präpatenten Periode ist auf 28—37 Tage ausgedehnt. Der Trophozoit braucht zur Reifung 54, der Teilungsprozeß in 6—10 Merozoiten ca. 18 Stunden, was einer Schizogoniedauer von 72 Stunden entspricht. Im Vergleich zu vivax und falciparum weist malariae eine entsprechend schwächere Parasitierung der Erythrocyten auf; sie beträgt durchschnittlich nur 0,9%. Die Gametocyten erscheinen 7—14 Tage nach Beginn des erythrocytären Cyclus in unregelmäßigen Schüben im Blut und sind seltener als bei den andern Plasmodienarten.

BEZIEHUNG ZUR KRANKHEIT

Bei gut synchronisiertem Schizogonie-Cyclus treten die Fieberschübe alle 72 Stunden auf. Bei nicht synchronisierten Cyclen können, wie bei vivax, unregelmäßige oder tägliche Fieberanfälle auftreten. Im allgemeinen ist die Quartana gutartiger als die Tertiana. Der chronische Verlauf ist dagegen stärker ausgeprägt. Der langsamen Entwicklung der Schizogoniestadien, im Zusammenhang mit der geringen Merozoitenzahl der reifen Schizonten, entspricht eine lange I n k u b a t i o n s z e i t von durchschnittlich 30 Tagen. R ü c k f ä l l e wurden nach 3, 5, 12, 21, 45 und 60 Jahren (RIST und BOUDET 1907) beobachtet. In der temperierten und subtropischen Zone treten sie meist zwischen Herbst und Frühling auf. Ferner sind Fälle beschrieben worden, wo Quartana noch nach 10, 20 und 30 Jahren durch Blutspender übertragen wurde ¹.

Pl. malariae entwickelt keine echte I m m u n i t ä t, sondern zeigt in den meisten Fällen, als lange chronische Krankheit, nur eine Prämunität. Bei experimenteller Reinokulation von homologen Stämmen ergab sich nach viermaliger Applikation immer noch eine Reinfektion von 10%.

MORPHOLOGIE

(T. XII)

Infizierter Erythrocyt

Die Größe des befallenen Erythrocyten ist normal oder wird eher etwas reduziert. Ebenso bleibt auch seine Farbe erhalten. (Im Stadium des jungen Trophozoiten erscheint die Wirtszelle sogar leicht hyperchrom.) Nach Färbung mit leicht alkalischer Farblösung (pH 7,5) wird eine Tüpfelung sichtbar, die Z i e m a n n'sche Fleckung des Erythrocyten, deren Tupfen rundlich, von unregelmäßiger Größe (Größenordnung zwischen Schüffner-Tüpfelung von *Pl.vivax* und Maurer-Fleckung von *Pl.falciparum*), meist blaß und wenig ausgeprägt, differentialdiagnostisch von geringer Bedeutung ist. Multiple Infektion des Erythrocyten ist selten.

Junge Trophozoiten

Ringformen mit relativ großem, kompaktem Chromatinkörper, von gleicher Größe oder mit etwas engerem, aber massiverem Cytoplasmaring als bei *Pl. vivax*.

¹ Von verschiedenen Autoren (Russell 1952) wird die Ansicht vertreten, daß es sich bei der Quartana selten um echte Rückfälle handelt, sondern daß eine schwache Parasitämie im Blut bestehen bleibt, die oft erst bei einer Bluttransfusion in Erscheinung tritt.

Halberwachsene Trophozoiten

Mit fortschreitendem Wachstum verschwindet die Vakuole der Ringform relativ rasch, und der Parasit formt sich zu einem kompakten, rundlichen bis ovalen, vieleckigen oder langgestreckten Körperchen um. Die Chromatinmasse ist rundlich oder nimmt einen halbkreisförmigen Umriß an. Sie kann auch, sogar bei rundlichen Parasiten, zu unregelmäßigen langgestreckten Formen ausgezogen sein. Im Unterschied zu Pl. vivax zeigt der Plasmakörper eine regelmäßige, deutlich abgezeichnete Kontur; er bildet keine Pseudopodien und weniger Vakuolen. Außerdem enthalten die Parasiten das für Pl. malariae typische grobkörnige, dunkelbraune Pigment. Dieses ist früher entwickelt, reichlicher als beim Tertianaparasiten und meist an der Peripherie des Cytoplasmas verteilt. Im Stadium des halberwachsenen Trophozoiten kommt unter den langgestreckten Formen ferner die sogenannte Bandform zur Ausbildung, die differentialdiagnostisch ein besonders eindeutiges Merkmal der Quartana darstellt. Sie ist durch die spezifische Lage des Parasiten im Erythrocyten charakterisiert, indem der Cytoplasmakörper, je nach Entwicklungsstadium, als fadendünnes bis breites Band die Innenfläche des Blutkörperchens in der Äquatorialebene überzieht, wobei auch der Kern länglich ausgezogen ist. Die Pigmentkörner gruppieren sich meist am Cytoplasmarand, der dem Kern gegenüber liegt.

Reife Trophozoiten

Chromatin und Cytoplasma sind stark vermehrt. Sie füllen als rundliche oder bandartige, kompakte Formen, mit häufig gebuchtetem, unregelmäßigem Umriß, bis auf schmale Randpartien die Wirtszelle aus. Der chromatinreiche, relativ lockere Kern ist kugelig bis oval und weniger deutlich konturiert als bei *Pl. vivax*. Als auffälligste Unterschiede zum entsprechenden Stadium von *vivax* seien das dunkle, meist an der Peripherie des Cytoplasmas verteilte, grobkörnige Pigment und vor allem die Größe erwähnt. Da die Wirtszelle beim Quartana-Parasiten keinerlei Volumenzunahme erfährt, sind die Entwicklungsformen von *Pl. malariae*, auch wenn sie den Erythrocyten nahezu ausfüllen (reifer Trophozoit, Schizonten und reifer Gametocyt), immer kleiner als die entsprechenden Stadien von *Pl. vivax*.

Unreife Schizonten

Ähnlich wie bei *Pl. vivax*, nur kleiner und mit weniger Kernteilungen. Die Pigmentverklumpung tritt später auf als bei *vivax*.

Reife Schizonten

6—12, in der Regel 8—10 Merozoiten sind zu einer unregelmäßigen Traube gruppiert oder in Rosettenform angeordnet. Der Pigmentklumpen liegt meist zentral.

Gametocyten

Kern und Cytoplasma ähnlich wie bei *vivax*, mit kreisrundem bis ovalem Umriß, aber kleiner. Reife Formen füllen die Wirtszelle vollständig aus; das Pigment ist dunkler und grobkörniger als bei *vivax*.

Makrogametocyten und reife Trophozoiten sind wie bei *vivax* schwer voneinander zu unterscheiden. Die Makrogametocyten sind jedoch etwas größer und oft oval, die Pigmentkörner zahlreicher und auffälliger als beim reifen Trophozoiten.

Bei *malariae* kommen wie bei *vivax* die verschiedensten Stadien des erythrocytären Cyclus im gleichen Ausstrich vor. Gametocyten sind seltener als bei den andern Plasmodienarten. Sie treten spät im Cyclus auf und sind oft schwer zu finden. Unreife Gametocyten, die wie bei *vivax* im peripheren Blut nicht häufig sind, lassen sich von der ebenfalls kompakten Form der halberwachsenen Trophozoiten kaum unterscheiden. Alle Stadien der Quartana-Parasiten sind kompakter und erscheinen deshalb intensiver gefärbt als die andern Plasmodienarten.

Pl. ovale (Stephens, 1922)

Einzelne Fälle von Ovale-Malaria (total etwas über 100 Fälle) sind bisher für Griechenland, Ägypten, tropisch Afrika, Süd-Ost-Rußland, Neu Guinea, Neu Britannien, Philippinen, China und Südamerika (Kolumbien, Venezuela) registriert. Die untere Temperaturgrenze liegt wie bei vivax und malariae bei 16° C. In Tanganyika wurde die Übertragung von ovale das ganze Jahr über beobachtet.

CYCLUS IM MENSCHEN (Tab. 4, S. 85)

Vermutlich gehört *ovale* in bezug auf seinen exoerythrocytären Cyclus nach GARNHAM zum sogenannten *falciparum*-Typus (vgl. S. 97), da *ovale*-Infektionen sehr leicht heilbar sind und keine Rückfälle zeigen. Die erythrocytäre Schizogonie beginnt nach einer im Minimum 8-tägigen präpatenten Periode und dauert wie bei *vivax* 48 Stunden, wobei sich der ganze asexuelle Cyclus im peripheren

Blut abspielt. Gametocyten sind selten und treten in unregelmäßigen Schüben 12—14 Tage nach Beginn des erythrocytären Cyclus auf. Bei natürlichen Infektionen ist die Parasitendichte in der Regel äußerst gering. Bei experimentellen Infektionen variiert die Parasitenzahl nach Sinton, Hutton und Shute (1939) von 1—160 pro 100 Gesichtsfelder.

BEZIEHUNG ZUR KRANKHEIT

Da der Schizogoniecyclus von *ovale* im Verlauf der Infektion, wie bei *vivax*, relativ gut synchronisiert wird, treten die Fieberanfälle regelmäßig alle 48 Stunden auf. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 14 Tagen verläuft die Krankheit ähnlich, aber milder als bei *vivax*. Sie heilt meist nach 7—8 unbehandelten Fieberattacken spontan ab und soll, wenn überhaupt, höchst selten rückfällig sein. Bei 100 experimentell erzeugten Ovale-Fällen trat nach Shute kein einziger R ückfall auf. Für *ovale* ist Immunität auch gegenüber heterogenen Stämmen beschrieben. Man nimmt an, daß eine bleibende Immunität entwickelt wird.

MORPHOLOGIE (T. XII)

Infizierter Erythrocyt

Wie bei *vivax* wird die Wirtszelle mit fortschreitendem Wachstum des Parasiten vergrößert und entfärbt, aber vor allem stark deformiert. Im Ausstrich hat dies das Zustandekommen bizarrster Formen von ovalen bis langgestreckten Erythrocyten mit unregelmäßigen, gezackten und ausgefransten Rändern zur Folge. Auch Schüffner-Tüpfelung tritt auf, doch erscheint sie im Unterschied zu *vivax* bereits im Stadium des jungen Trophozoiten, ist ausgeprägter und leichter darstellbar.

Junge Trophozoiten

Die Ringform ist kleiner als bei *vivax*, Kern und Cytoplasmaring massiver und stärker gefärbt als bei *falciparum*. Das Hauptmerkmal dieser Form ist vor allem die dichte, scharf gezeichnete Schüffner-Tüpfelung, die schon in diesen frühen Entwicklungsstadien bei fast 100% der infizierten Blutkörperchen ausgebildet ist.

Halberwachsene und reife Trophozoiten

Diese Stadien haben eine auffallende Ähnlichkeit mit *malariae*, indem sie nur wenig amöboide Beweglichkeit zeigen. Es sind kompakte, rundliche bis ovale Körperchen, die höchstens kleine Vakuolen und selten Pseudopodien ausbilden. Im Vergleich zu *mala*-

riae sind sie aber größer und besitzen helleres, weniger auffallendes Pigment.

Die Wirtszelle ist in charakteristischer Weise deformiert. Sie erscheint meist langgestreckt mit unregelmäßig gefransten Rändern und bis in die äußersten zackigen Spitzen mit intensiv gefärbter Schüffner-Tüpfelung ausgefüllt.

Unreife Schizonten

Sie gleichen, abgesehen vom helleren und feinkörnigeren Pigment, den entsprechenden Formen von Quartana; jedoch ist, wie bei den vorangehenden Stadien, die Gestalt der Wirtszelle arttypisch deformiert. Ca. 25% der infizierten Erythrocyten sind mit Sicherheit oval. In der Regel liegt der kompakte rundliche Parasit im Zentrum des ovalen, stark vergrößerten Blutkörperchens, das ausgezackte Ränder besitzt und Schüffner-Tüpfelung aufweist.

Reife Schizonten

Die Wirtszelle zeigt dieselben Charakteristika wie im vorangehenden Stadium. Der Parasit liegt meist im Zentrum des vergrößerten Erythrocyten, wie bei *malariae* mit durchschnittlich 8 Merozoiten, die zu einer Rosette gruppiert, oder unregelmäßig um einen zentralen, hellbraunen Pigmentklumpen angeordnet sind.

Gametocyten

Mikro- und Makrogametocyten gleichen den entsprechenden Formen von *vivax* und sind, da die Wirtszelle nur äußerst selten oval ist, von ihnen schwer zu unterscheiden.

Wie bei *vivax* und *malariae* erscheinen alle Stadien im peripheren Blut.

An die Beschreibung von *Pl. ovale* schließen wir hier eine kurze Bemerkung über das bisher noch nicht allgemein als selbständige Art anerkannte *Pl. wilsoni* Roberts (1940) an, da dessen Habitus nach der Beschreibung von Roberts Züge von *Pl. ovale, vivax* und *malariae* vereinigt. *Pl. wilsoni* ist bisher nur aus Ostafrika (Kenya und Tanganyika) gemeldet. Infektionen mit dieser Malaria-Variante sind stark und zeigen viele Rückfälle. Der infizierte Erythrocyt ist stärker vergrößert als bei *vivax* und entfärbt, zeigt jedoch oft keine Tüpfelung. Wenn eine Fleckung auftritt, so ist sie feiner und schwächer als die Schüffner-Tüpfelung. Dagegen tritt in der Wirtszelle manchmal eine zarte, hellrote, netzartige Linienzeichnung auf.

Junge Trophozoiten

Ähnlich *ovale*, selten amöboid mit deutlicher Vakuole. Oft multiple Infektionen von 3-4 Parasiten pro Erythrocyt.

Halberwachsene Trophozoiten

Wenig amöboid, eher kompakt mit Vakuole und gelbschwarzem Pigment. Wenn amöboid, dann unähnlich den wurzelartigen Pseudopodien von *vivax*, in einzelne Cytoplasmafragmente unterteilt.

Die Schizonten bilden 10-12 Merozoiten aus.

Gametocyten

Sie füllen die Wirtszelle bis auf eine schmale Randzone, die meist eine schwache Tüpfelung zeigt. Die Parasiten sind *malariae*-artig pigmentiert; das Cytoplasma färbt sich im Vergleich zu den bekannten Plasmodienarten auffallend schwach an.

Pl. falciparum (WELCH 1897)

Das Verbreitungsgebiet der Tropica ist hauptsächlich auf die aequatoriale, tropische und subtropische Zone beschränkt. Sie kommt nur vor, wo die mittlere Temperatur in der warmen Jahreszeit 18—21° C beträgt. Trotzdem beansprucht falciparum 50% aller Fälle, somit 7% mehr als vivax-Malaria. Pl. falciparum dominiert in der aequatorialen und in der tropischen Zone und ist auch in den Subtropen in den Sommer- und Herbstmonaten häufiger als Pl. vivax. In warmen Sommern kann sich die Tropica sporadisch auch in der temperierten Zone entwickeln, wo sie aber nie heimisch wird.

CYCLUS IM MENSCHEN (Tab. 4, S, 85)

Die präpatente Periode von *Pl. falciparum* dauert im Minimum 5 Tage. Während dieser Zeit wächst der Parasit in den Leberparenchymzellen rasch heran und ist innert 5 Tagen reif mit ca. 40 000 Merozoiten (Short et al. 1951). Zum Unterschied von Pl. vivax ist aber die exoerythrocytäre Phase auf die präpatente Periode beschränkt und scheint nach Beginn der erythrocytären Schizogonie zu erlöschen. Infektionen mit Pl. falciparum sind kürzer als bei den anderen Plasmodienarten, zeigen keine echten Rückfälle und sind leicht heilbar. Wie beim vivax-Typus kann sich die exoerythrocytäre Schizogonie auch hier nur aus Sporozoiten entwickeln, und es besteht zwischen Leberparenchym und Blut das gleiche Einwegsystem. Die erythrocytäre Schizogonie von falciparum beansprucht 48 Stunden, ist aber im Unterschied zu den anderen Plasmodien schlecht synchronisiert. In der Entwicklung des erythrocytären Cyclus zeigt Pl. falciparum eine besondere Eigenart. Während bei vivax, ovale und malariae alle Formen des asexuellen Cyclus normalerweise im peripheren Blut auftreten, reifen die Schizonten von Pl. falciparum in den Kapillaren innerer Organe

(Gehirn, Herz, Darm, Knochenmark und Nebenniere) aus, wo sie im Stadium des jungen bis halberwachsenen Trophozoiten (ca. 24 Stunden nach Erythrocytenbefall) zurückgehalten werden. Dieses Zurückhalten der Parasiten in den Kapillaren wird durch die Agglutination und das Fehlschlagen der parasitierten Erythrocyten an den Kapillarwänden erklärt, die nach Knisely und Bloch (1942) durch eine Ablagerung von Fibrin an der Oberfläche der Blutkörperchen erzeugt wird. Dasselbe Phänomen der Verklumpung parasitierter Erythrocyten konnte Thomson auch in Kulturen beobachten. Zusammengeballte parasitierte Erythrocyten treten ferner bei Tropicakranken häufig im Blutausstrich auf. Teilungsformen und reife Schizonten findet man im peripheren Blut nur bei äußerst massivem Befall, wie er vor allem bei Kindern vorkommt. Normalerweise reifen nun die Trophozoiten während weiterer 24 Stunden in den Kapillaren der inneren Organe zu Schizonten aus, wo auch die Merozoiten frei werden. Während bei den andern Plasmodienarten, deren Sporulation sich im peripheren Blut abspielt, eine relativ große Zahl von gesunden Blutkörperchen zur Verfügung steht, finden die falciparum-Merozoiten in ihrer nächsten Umgebung, im Thrombus, der die Kapillaren ausfüllt, ein viel geringeres Angebot an unparasitierten Erythrocyten. Es erklärt dies den für Pl. falciparum so charakteristischen multiplen Befall des einzelnen Blutkörperchens sowie auch die ausnehmend hohe Parasitendichte dieser Plasmodienart, die bei einer Zahl von über 500 000 Parasiten/mm³ Blut im Maximum bis 44,2% der Gesamterythrocyten ausmachen kann. Der Durchschnittswert beträgt 20-30%. Die Geschlechtsformen erscheinen nach mehreren asexuellen Generationen erst ca. 10 Tage nach Blutbefall. Sie entwickeln sich, wie bei den andern Malaria-Arten, vornehmlich in den inneren Organen und treten im Stadium fast erreichter Reife in den peripheren Kreislauf ein, wo sie in ca. 5 Tagen zur infektiösen, in der Anopheles entwicklungsfähigen Form werden.

Die Gametocyten gelangen in wellenartigen Schüben in den Blutkreislauf, unter gleichzeitiger Abnahme der Trophozoiten, welche häufig ganz verschwinden können. Gametocyten- und Trophozoitenwellen lösen einander ab, wobei während der Gametocytenwelle die Heilung einsetzen kann. Am Ende der Infektion findet man deshalb oft nur noch Gametocyten im Blut. Die Makrogametocyten überleben am längsten und zeigen auch die stärkere Chinintoleranz. Der prozentuale Anteil der Gametocyten ist bei *Pl. falciparum* viel höher als bei allen anderen Plasmodienarten und kann 50 000—150 000 pro mm³ Blut ausmachen.

BEZIEHUNG ZUR KRANKHEIT

Da die Synchronisierung des Schizogoniecyclus bei der Tropica weniger zum Ausdruck kommt als bei den andern Malaria-Arten, tritt das für die Tropica charakteristische intermittierende Fieber auf. Außerdem kann aber auch der 48-stündige Cyclus in Erscheinung treten, was der *[alciparum-Malaria den Namen «maligne Tertiana» eingetragen hat.*

Die Inkubationszeit beträgt 7—27 Tage. Da, wie wir wissen, die Parasiten in den inneren Organen ausreifen, können die ersten Fiebersymptome auftreten, bevor Parasiten im peripheren Blut zu finden sind. Es mag ferner damit zusammenhängen, daß, im Unterschied zu den anderen Plasmodienarten, das Parasitenmaximum (ringförmige Trophozoiten) bei der Tropica erst einige Stunden nach dem Schüttelfrost auftritt. Bei Tropica mit 48-stündigem Fiebercyclus ist die Parasitendichte in den fieberfreien Intervallen höher als am Tag des Fieberanfalls. Die Infektion ist meist akut oder zeigt höchstens einen kurzen chronischen Verlauf. Auf Grund einer spontanen Ausheilung sind die Parasiten in der Regel nach 6, spätestens 12 Monaten aus dem Kreislauf verschwunden, oder die Krankheit endet fatal.

Die meisten tödlichen Fälle der Tropica werden verursacht durch multiple Kapillarembolien, wobei die Emboli der blockierten Gefäße aus parasitierten Erythrocyten bestehen.

Eine I m m un i tä t gegenüber homologen Stämmen ist oft erst nach 4-maligen Inokulationen erreicht. Heterologe Stämme erzeugen dagegen wieder eine Infektion.

MORPHOLOGIE

(T. XII)

Infizierter Erythrocyt

Die Normalgröße der Wirtszelle bleibt erhalten. Nach Überfärbung oder nach Behandlung mit alkalischer Farblösung treten in den befallenen Erythrocyten manchmal große, rostfarbene, unregelmäßig geformte Flecken, die sogenannte Maurer-Fleck ung, auf. Multiple Infektion der Erythrocyten kommt häufiger als bei den anderen Arten vor.

Junge Trophozoiten

Die Ringformen der Tropica sind immer kleiner als die entsprechenden Stadien der anderen Plasmodienarten. Sie zeichnen sich durch ihren zarten, äußerst dünnen Cytoplasmaring aus, der einen bis mehrere relativ kleine Chromatinkörper einschließt. Doppel-

kerne sind viel häufiger als bei den andern Arten. Mit fortschreitendem Wachstum zeigt dieses Stadium eine starke Formvariation. Neben erweiterten, fadendünnen Ringen treten häufiger als bei den anderen Plasmodien sogenannte R and und Brücken form en auf. Diese erscheinen als dünne Cytoplasmastränge mit eingelagertem Chromatinkorn, die sich der Erythrocytenmembran anschmiegen oder brückenartig von der Peripherie nach innen wölben. Ferner finden sich auch rundliche, rechteckige, flammen- oder strichartige Parasitenformen. Die jüngsten Trophozoiten füllen kaum ¹/₆ der Erythrocyten aus und können schon in diesem Stadium aus dem peripheren Kreislauf verschwinden.

Halberwachsene Trophozoiten

Die Ringform wird beibehalten, Chromatin und Cytoplasma jedoch stark vermehrt, so daß der Parasit in diesem Stadium zu einem erweiterten, massiveren, relativ großkernigen Ring anwächst, ca. ¼ bis ¼ des Erythrocyten ausfüllt, dem jungen Trophozoiten von vivax gleicht und in Präparaten, die wenig Parasiten enthalten, leicht damit zu verwechseln ist. Durch die ersten Pigmentkörner ist das Plasma der halberwachsenen Trophozoiten oft gelblich getönt. Dies ist in der Regel die älteste asexuelle Form, die im peripheren Kreislauf vorkommt.

Reifer Trophozoit

Reife Trophozoiten und Schizonten fehlen im peripheren Blut, außer bei sehr schweren Infektionen, wo man sie neben zahlreichen Ringen als seltene Formen finden kann. In diesem Stadium sind die Parasiten sehr klein, ihr Umriß nicht größer als die ältere Ringform mit kompaktem hellgefärbtem Cytoplasma und einem Chromatinkorn, das nur wenig größer ist als beim Ring. Die Pigmentkörner sind als feiner Nebel im Cytoplasma verstreut oder zu einem kleinen dichten, fast schwarzen Pigmentblock verklumpt.

Unreife und reife Schizonten

Sie gleichen am meisten den entsprechenden Stadien von malariae. Um sie von diesen zu unterscheiden, führen wir folgende Merkmale an. Die Schizonten von falciparum sind immer kleiner (reife Schizonten füllen nur ca. ¾ der in ihrer Größe normal gebliebenen Wirtszelle aus), enthalten weniger Pigment, welches fast schwarz erscheint und sich früh, oft schon vor Beginn der Kernteilung, zusammenballt. Im reifen Schizonten kommen 8—24 Merozoiten zur Ausbildung.

Gametocyten

Die Gametocyten der Tropica sind außer in ihren jüngsten Stadien in ihrer Gestalt völlig verschieden von denjenigen der anderen Plasmodienarten und stellen das differentialdiagnostisch zuverlässigste Merkmal dar. Die zu Beginn der Entwicklung noch rundlichen, kompakten Parasiten, die wie bei den andern Plasmodienarten nie Vakuolen ausbilden, nehmen mit fortschreitendem Wachstum langgestreckte, oft eckige bis spindelartige Formen an.

Der Makrogametocyt wächst zu einem länglichen, gekrümmten, bananen- oder sichelförmigen Körper aus, der ein homogenes, intensiv-blau bis violett gefärbtes Cytoplasma mit relativ kleinem rundlichem, dunkelrot gefärbtem, kompaktem Kern aufweist, der meist zentral oder polwärts verschoben ist. Das dunkelbraune Pigment ist in einzelnen lockeren Körnern dicht um den Kern konzentriert und kann ihn oft teilweise verdecken. Die reife Form ist ca. 1½ mal so lang wie der Durchmesser eines Erythrocyten und spannt die Wirtszelle so aus, daß ihre Membran dem Parasiten entweder eng anliegt, oder auf der Konkavseite des Gametocyten als durchsichtige Wölbung sichtbar wird.

Der Mikrogametocyten durch seine kurze, gedrungene Gestalt, die in der Regel keine Krümmung zeigt und deshalb auch als Zigarrenform bezeichnet wird. Er färbt sich allgemein schwächer und ist immer rotstichiger als der Makrogametocyt. Der Kern ist groß, diffus und in hellrote, lockere Chromatinkörner und Fäden aufgelöst. Das Pigment ist heller und im Unterschied zum Makrogametocyten in der ganzen Zelle zerstreut.

Da die Tropica-Parasiten schon im Stadium des jungen oder des halberwachsenen Trophozoiten aus dem peripheren Kreislauf verschwinden, kommen im Blutausstrich, außer in schweren Fällen, nur Ringformen und Gametocyten vor. Ein weiteres charakteristisches Merkmal für Tropica ist der starke Befall der Erythrocyten, der im Vergleich mit den anderen Plasmodienarten pro Gesichtsfeld meist eine höhere Parasitendichte ergibt. Ferner sind auch die Gametocyten häufiger als bei vivax, malariae und ovale.

Pl. tenue (STEPHENS 1914)

Bei Tropica-Infektionen treten manchmal Stämme auf, die, speziell im Stadium des halberwachsenen Trophozoiten, amöboide Formen annehmen, indem das Cytoplasma ähnlich wie bei *vivax* fein ausgezogene, netzartig verschlungene Pseudopodien bildet, oft bis zu ¾ des Erythrocyten ausfüllt und mehrere Chromatinkörner enthält.

Während verschiedene Autoren diese Stämme als eine besondere Plasmodienart von den typischen falciparum-Stämmen abgrenzen, wird von der Mehrzahl der Malariologen die Ansicht vertreten, daß es sich nur um eine Variante von falciparum handelt, welche bei schweren Infektionen auftritt. Ihrer Ansicht nach sind die amöboiden Formen das Resultat einer entweder nur scheinbaren oder wirklichen Verschmelzung mehrerer Trophozoiten nach multiplem Erythrocytenbefall.

Was die klinischen Symptome betrifft, so lassen sich die *tenue*-Infektionen von den Infektionen mit typischen *falciparum*-Stämmen nicht unterscheiden.

DIFFERENZIERUNG DER PLASMODIEN IM «DICKEN TROPFEN»

Durch die Wirkung der Haemolyse sind die Parasiten im dicken Tropfen meist stark geschrumpft und deformiert. Die erfolgreiche Diagnose von Malaria aus dem dicken Tropfen setzt deshalb eine gute Kenntnis der verschiedenen Parasitenformen im Ausstrich voraus. Nach Giemsa-Färbung sieht man im dicken Tropfen einen körnigen, wolkigen oder netzartigen, blauviolett bis rötlichgrauen Untergrund, auf dem besonders an den Rändern gelegentlich noch die Umrisse schlecht haemolysierter Erythrocyten zu erkennen sind. In großer Zahl findet man ferner weiße Blutkörperchen, die teils geschrumpft mit unregelmäßigem Umriß und geplatzten, schwach gefärbten Kernen erscheinen. Bei einiger Übung lassen sich Lymphocyten und Neutrophile und auch die Eosinophilen, bei denen stets noch einige eosinophile Granulationen erhalten bleiben, leicht differenzieren. Dazwischen sieht man Thrombocyten, als rotviolette, körnelige, unscharf umrissene Körperchen einzeln oder in Haufen, deren Zahl größer ist, wenn das Blut schon vor dem Verteilen im Gerinnen begriffen war.

Rote und blaue Farbniederschläge, aufgefallener Staub und bei schlechter Bedeckung und langer, feuchter Aufbewahrung (speziell im tropischen Klima!) gelegentlich auch Bakterien, Pilzhyphen, Hefen und Fliegenkot kommen im dicken Tropfen vor und können beim Ungeübten leicht Anlaß zu Verwechslungen geben.

Bei den jungen Ringformen fällt zunächst nur das dunkelrot gefärbte Chromatinkorn auf, während das anhängende ring-, scheiben- oder kommaförmige, schwächer gefärbte Cytoplasma meist erst nach einiger Übung beachtet wird. Die Diagnose auf Malariaparasiten darf aber nie aus leuchtend roten Körnern allein gestellt werden, sondern es muß auch bei den jüngsten Ringformen stets ein blauer Cytoplasmateil deutlich zu erkennen sein. Wenn in einem dicken Tropfen nur Ringformen vorkommen und in spärlicher Zahl, so ist es oft unmöglich, die Art zu bestimmen. In solchen Fällen muß man weitere Präparate anfertigen, um womöglich reifere Parasitenstadien zu finden, welche die Diagnose erleichtern.

Bei Tertiana und Quartana finden sich, außer bei ganz schwachen Infektionen, selten nur Ringe im peripheren Blut; es werden folgende Kombinationen beobachtet:

- a) halberwachsene, reife Trophozoiten und unreife bis reite Schizonten, Gametocyten.
- b) Reife Schizonten und ganz junge Trophozoiten.
- c) alle Formen.

Wenn dagegen bei starkem Befall nur Ringformen und keine älteren Stadien im Präparat zu finden sind, kommt praktisch nur Tropica in Frage. Die kleinen, zarten Tropica-Trophozoiten mit dem winzigen Chromatinkorn und fadendünnen Cytoplasmaring sind auch im dicken Tropfen von den größeren Tertiana- und Quartana-Ringen mit massiverer Chromatin- und Cytoplasmabildung relativ gut zu unterscheiden. Ferner sind bei Tropica die sichelförmigen Gametocyten im dicken Tropfen als signifikantes diagnostisches Merkmal wenig deformiert und auch für den Anfänger leicht zu erkennen.

Im Verlauf einer Tropica-Infektion können wir im Blutpräparat folgende Stadien erwarten:

- a) Ringe (junge und halberwachsene Trophozoiten).
- b) Ringe und Gametocyten.
- c) Gametocyten.
- d) Nur Makrogametocyten.

Bei Tertiana und Quartana geben die halberwachsen en und reifen Trophozoiten für die Bestimmung den besten Anhaltspunkt. Meistens sind bei Tertiana Reste der befallenen Blutkörperchen als hellrote Scheiben noch gut erhalten, wobei speziell die Schüffner-Tüpfelung deutlich sichtbar bleibt. In wenig zerstörten Erythrocyten wird die ursprüngliche amöboide Form der halberwachsenen Trophozoiten oft relativ gut bewahrt. bei freiliegenden Parasiten dagegen zerrissen, verzerrt oder auch, wie besonders bei reifen Trophozoiten, zu dichten und deshalb dunkler erscheinenden Körperchen kontrahiert (S. 89, 93).

Bei der Quartana, deren Trophozoiten auch im Ausstrich kaum amöboide Stadien aufweisen, zeigen dagegen alle halberwachsenen bis reifen Trophozoiten dieselbe charakteristische kompakte Form, die in jedem Fall massiver wirkt als bei Tertiana. Der dunkel gefärbte, unauffällige Chromatinkörper ist in eine dichte, rundliche, stark pigmentierte Cytoplasmamasse eingebettet, wobei sich das braunschwarze, grobkörnige Quartana-Pigment von dem gelblichen Tertiana-Haemozoin deutlich unterscheidet. Da das Stadium des halberwachsenen Trophozoiten im ausgedehnten Cyclus von *Pl. malariae* ca. 48 Stunden dauert, kommt diese für die

Quartana im dicken Tropfen besonders charakteristische Form am häufigsten vor und ist deshalb in den meisten Präparaten zu finden.

Im dicken Tropfen am wenigsten verändert werden bei allen Plasmodienarten die Teilungsformen, indem, wie im Ausstrich, Pigmentstruktur und Kernzahl der reifen Schizonten als wesentliches Bestimmungsmerkmal dienen können.

Makrogametocyten sind bei Tertiana und Quartana vom Stadium der reifen Trophozoiten nicht zu unterscheiden. In beiden Fällen erscheint der Parasit als kompaktes, rundliches bis ovales Körperchen mit dichtem homogenem Cytoplasma, einheitlicher Chromatinmasse und gleichmäßig verteiltem Pigment.

Reife Mikrogametocyten sind dagegen bei diesen Arten eher zu erkennen auf Grund ihres großen runden oder sternartig geformten Kerns, der von wenig, schwach gefärbtem bis farblosem Cytoplasma umgeben wird, das auffällige Pigmentkörner enthält. Im dicken Tropfen ist der Mikrogametocytenkern oft stärker gefärbt als im Ausstrichpräparat.

In langsam getrockneten dicken Tropfen können bei allen Plasmodienarten Exflagellationen auftreten, wie auch befruchtungsvorbereitende Kernveränderungen beim Makrogametocyten (S. 80), die normalerweise erst im Mückendarm ausgelöst werden.

Pl. ovale läßt sich im dicken Tropfen nicht bestimmen.

MISCHINFEKTIONEN

Es ist anzunehmen, daß viel mehr Mischinfektionen vorkommen. als in der Regel auf Grund von Blutpräparaten diagnostiziert werden. Dies hängt damit zusammen, daß gewöhnlich bei Mischinfektionen eine Plasmodienart vorherrscht und deshalb die anderen Arten leicht übersehen werden. Als Mischinfektion kommt am häufigsten die Kombination Pl. falciparum und Pl. vivax vor, weniger häufig vivax und malariae oder auch falciparum und malariae, während Mischungen aller drei Arten sehr selten sind. Ferner findet man auch Pl. ovale in Mischung mit anderen Plasmodien. Bei Tropica-Mischinfektionen dominiert falciparum, während bei einer Tertiana-Quartana- oder Ovale-Kombination vivax überwiegt. Dabei wird oft die asexuelle Entwicklung der einen Parasitenart unterdrückt. Erst wenn eine Malaria-Art ausgeheilt ist, kommt es zum Auftreten der asexuellen Form der anderen. So tritt bei Mischinfektionen von Tertiana und Tropica im Frühjahr oft ein Rückfall von Tertiana auf, während im akuten Stadium die Tropica das Bild beherrscht.

Cyclus der Plasmodien in der Anopheles

Die Entwicklungsdauer in der Anopheles ist je nach Plasmodienart verschieden und von der Außentemperatur abhängig. Die untere Temperaturgrenze, bei welcher die Sporogonie noch ungestört ablaufen kann, liegt nach Angaben verschiedener Autoren für *Pl. vivax* bei 15,5—17,5° C, für *malariae* und *ovale* bei 15—16,5 resp. 16° C, während *Pl. falciparum* unter 18—21° C nicht mehr normal entwicklungsfähig ist. Die optimale Temperatur beträgt für alle Plasmodienarten 25° C.

TABELLE 5
Wichtigste biologische und morphologische Unterschiede
der Plasmodien in der Sporogonie

Plasmodium	vivax	malariae	ovale	falciparum
Untere Temperaturgrenze	15,5–17,5 ⁰ С	15–16° C	16 ⁰ C	18−21° C
Dauer der Sporogonie bei verschiedener Außentempe- ratur (Optimum: 25°C)	25°C: 9-10 Tage 20°C: 16-17 Tage 16°C: 30 Tage	25°C: 15–21 Tage 20°C: 30–35 Tage	25°C: 12–16 Tage	25°C: 10–12 Tage 20°C: 22–28 Tage
Pigment- einschlüsse der jungen Oocysten	Mehr als 30-40 hellbraune Nadeln und Stäbchen unregelmäßig verteilt oder in dünnen Linien, ohne bestimmtes Muster angeordnet	Dunkle rundliche Körner,zahlreich, meist an einer Stelle der Cyste verklumpt	Körner länglich, dunkel, zahlreich, zu bestimmten Mustern grup- piert	Grobkörnig, schwarz, in Halb- kreis oder Streifen quer über die Cy- ste verteilt

Nach Shute tritt bei höheren Temperaturen keine merkliche Verkürzung des Cyclus auf, jedoch eine starke Zunahme der Anophelessterblichkeit, wogegen aus einer Herabsetzung um wenige Grade bereits eine deutliche Verlangsamung der Sporogonie resultiert. Auf Tabelle 5 ist die Sporogoniedauer der 4 Plasmodienarten bei verschiedenen Außentemperaturen zusammengestellt. Wir ersehen daraus, daß bei optimalen Temperaturen vor allem vivax und falciparum, gemäß dem gleichartigen Entwicklungsrhythmus im Menschen (48 Stunden-Schizogonie), auch in der Anopheles sich

annähernd gleich schnell entwickeln. Der langsamen Reifung der Schizonten im Menschen (72 Stunden-Schizogonie) entspricht für Pl. malariae auch für die Sporogonie eine ausgedehnte Entwicklungsperiode. Pl. ovale nimmt eine Zwischenstellung ein. Interessant ist die Feststellung, daß die beiden seltensten Plasmodienarten, Pl. malariae und ovale, die längsten Entwicklungszeiten in der Anopheles zeigen und daß Pl. malariae, das am wenigsten Gametocyten produziert, die längste Lebensdauer im Menschen (S. 85) aufweist.

Da der Infektionsgrad der Anopheles von der Gametocytenzahl im Blut des Trägers abhängt, läßt sich auch aus der O o c y s t e n d i c h t e auf eine bestimmte Plasmodienart schließen. Bei *Pl. ovale* und *malariae* werden durchschnittlich immer weniger Oocysten zu finden sein als bei *Pl. vivax*, während *Pl. falciparum* mit der höchsten Gametocytenzahl auch eine extreme Oocystendichte erzeugt. Infektionsbefunde, bei welchen der ganze Anophelesdarm vollständig von dichtgedrängten Oocysten übersät ist, so daß sich die Oocystenränder gegenseitig berühren, sind in der Regel typisch für Tropica.

Signifikante Kriterien zur morphologischen Abgrenzung der verschiedenen Plasmodien im Verlaufe der Sporogonie sind spärlich und bisher noch ungenügend gesichert, so daß es in vielen Fällen nicht möglich ist, die Plasmodienart einer infizierten Anopheles zu bestimmen. Als einfachstes und zuverlässigstes Merkmal haben sich bisher die Unterschiede in der Ausbildung und Verteilung des Pigments in jungen Oocysten bewährt (vgl. Tab. 5).

Wie wir wissen, ist in den jungen Oocysten das Pigment des Makrogametocyten in arttypischer Weise erhalten, wo es bis zum Stadium halbreifer Oocysten noch relativ gut zu erkennen ist, mit fortschreitender Differenzierung der Sporozoiten später dagegen unsichtbar wird. Bei *Pl. vivax* ist das Pigment gelbbraun (heller gefärbt als bei den andern Arten) und in zahlreichen (über 30—40) dünnen Nadeln und Stäbchen ohne ein bestimmtes Muster, oder auch in wenigen, dürftigen Linien in der Cyste verteilt.

Das Pigment von *Pl. malariae* ist ebenfalls reichlich vorhanden, aber die einzelnen Körner sind größer, eher kokken- als stäbchenförmig und viel dunkler gefärbt als bei *vivax*. Sie sind meist an einer Stelle der Cyste zusammengeballt. Manchmal zieht sich vom Pigmentklumpen aus eine Reihe oder ein Kreis von Pigmentkörnern am Rande der Cyste entlang. *Pl. ovale* zeigt eine besonders charakteristische Pigmentfigur. Die eher dunkel gefärbten, länglichen Körner sind in bestimmten Mustern angeordnet, wovon zwei sich im rechten Winkel kreuzende Pigmentreihen am häufigsten zu be-

obachten sind. Diese Anordnung bleibt bei der heranreifenden Cyste bis zum 8./9. Tag erhalten.

In den Cysten von *Pl. falciparum* findet sich nur wenig (10—12 Körner) grobkörniges, schwarzes Pigment, das zu eckigen Klumpen oft unregelmäßig verteilt, seltener in einem Streifen quer über die Oocyste oder in einem Halbkreis angeordnet ist. Ein besonderes Merkmal der *falciparum*-Cysten ist ferner die auffällig scharf gezeichnete Oocystenkontur.

Außer den Cystenmerkmalen kennt man weitere, aber bisher noch wenig gesicherte Artunterschiede in bezug auf Ookineten- und Oocystengröße und Sporozoitenmorphologie. Nach Grassi, Wenyon und andern Autoren sollen die Ook in et en vom *Pl. falciparum* kleiner sein als bei den andern Plasmodienarten.

Die Messungen von KINOSHTA, MER und WALCH ergaben für die Größe reifer Oocysten eine Reihe, wonach Pl. vivax nach 17 Tagen die kleinsten Oocysten mit maximal $40~\mu$ Ø, Pl. falciparum nach 18 Tagen $54~\mu$ Ø und Pl. malariae nach der längsten Entwicklungsdauer von 28 Tagen die größten Cysten mit maximal $60~\mu$ Ø ausbildet.

Nach ältern Angaben von Grassi, Darling und Wenyon sollen dagegen die Oocysten von Pl. vivax mit einem Durchmesser von $50-60~\mu$ (entsprechend den großen Makrogametocyten) am größten sein. Die Ergebnisse der Sporozoiten - Messungen verschiedener Autoren sind noch widersprechender.

BOYD (1935) stellt für die Größe der Sporozoiten so starke individuelle Schwankungen fest, daß er eine Identifikation nach der Sporozoitengröße für unmöglich hält. MER mißt bei Pl. vivax, das im Unterschied zu den andern Arten besonders stark bewegliche Sporozoiten besitzt, eine Länge von $8\,\mu$, bei falciparum von $9\,\mu$ und bei malariae von $11\,\mu$, wobei die malariae-Sporozoiten breiter sein sollen als bei den zwei andern Arten.

Nach James, Nicol und Shute sind die *ovale*-Sporozoiten kleiner als diejenigen von *falciparum* und *vivax*. Die Sporozoitenlängen von *ovale*, *falciparum* und *vivax* verhalten sich wie 9 : 11 : 13.

Chancen der Infektion

Aus dem äußerst komplexen und umfangreichen Gebiet der Malaria-Epidemiologie sollen hier nur die wichtigsten Faktoren behandelt werden, die für die Übertragung der Parasiten vom Menschen auf die Anopheles und von der Anopheles auf den Menschen Voraussetzung sind. Zur Infektion einer empfänglichen Anopheles muß

eine genügende Zahl von reifen Gametocyten im menschlichen Blut vorhanden sein. Experimentell ist erwiesen, daß ein Durchschnitt von 12 Gametocyten pro mm³ Blut eine erfolgreiche Infektion ergibt. Kligler und Mer (1937) infizierten sogar einen erheblichen Prozentsatz von A. elutus mit nur 5 Gametocyten pro mm³ Blut. Nach Shute werden starke Infektionen erst mit 100-200 Gametocyten pro mm³ Blut erreicht. Dabei ist das Verhältnis der Geschlechter von Wichtigkeit; der Infektionsgrad steigt mit der Mikrogametocytendichte. Was die Voraussetzungen zur Übertragung in der Anopheles betrifft, so ist klar, daß nur jene Arten und Individuen als Überträger in Frage kommen, welche die normale, je nach Plasmodium artspezifisch bestimmte Sporogoniedauer überleben. Wenn also z. B. für Pl. vivax bei einer mittleren Temperatur von 20 bis 24° C die Mikrogametenbildung 20 Minuten bis 3 Stunden, die Zeit, in der Befruchtung möglich ist, bis 3 Tage und die Oocystenreifung 10—12 Tage beanspruchen, kann mit einer Infektion der Speicheldrüsen und somit der Abgabe von Sporozoiten erst vom 12. Tag an nach der infizierenden Blutmahlzeit gerechnet werden. Deshalb ist für die erfolgreiche Übertragung von Pl. vivax eine minimale Lebensdauer des Überträgers von 12-14 Tagen erforderlich. Es ist anzunehmen, daß die ausgedehnte Sporogoniedauer von Pl. malariae, die oft zu einem vorzeitigen Abbrechen des Cyclus durch den Tod der Anopheles führt, neben zahlreichen anderen Faktoren für die Seltenheit dieser Plasmodienart mitverantwortlich ist. Wenn der erforderliche Zeitabschnitt für die Sporogonie garantiert wird, ist es für den normalen Ablauf des Cyclus ausschlaggebend, wo sich die Anopheles nach dem infizierenden Stich aufhält, d. h. wie das Mikroklima ihrer Umgebung beschaffen ist. Da der Parasit während des Sporogoniecyclus in einem poikilothermen Wirt lebt, bestimmt die äußere Temperatur seine Entwicklung und Lebensfähigkeit. Auf S. 105 haben wir bereits die Temperaturabhängigkeit der Plasmodien kennengelernt und für den normalen Ablauf des sexuellen Cyclus arttypische untere Temperaturgrenzen festgestellt. Außer der Temperatur spielt aber auch die relative Luftfeuchtigkeit (RLF) eine wichtige Rolle, indem sie für eine normale Sporogonie nicht unter 50-60% absinken darf. Um eine ungestörte Entwicklung des Plasmodiums in der Mücke zu garantieren, müßte also z.B. eine Anopheles im Fall von Pl. vivax sich mindestens während 2 Wochen in einem Mikroklima aufhalten, in welchem die Temperatur nicht unter 15°C und die relative Feuchtigkeit nicht unter $\hat{50}\%$ sinken darf. Experimentelle Untersuchungen haben aber gezeigt, daß nicht alle Sporogoniestadien der Plasmodien gleichmäßig für Kälte empfindlich sind, sondern daß in bestimmten Entwicklungsphasen auch kühlere Temperaturen relativ gut ertragen werden. So hat Jancsó (1921) bewiesen, daß vor allem während des Eindringens des Ookineten in die Mitteldarmwand höhere Temperaturen benötigt werden, während eine vorübergehende Abkühlung im Stadium der Oocysten-Entwicklung nur eine Verzögerung der Sporozoitenbildung mit sich bringt. Nach Grassi ist die Temperaturempfindlichkeit der Mikrogameten am größten, indem Exflagellation und Befruchtung bei *Pl. vivax* nicht unter 15° C, bei *Pl. falciparum* nicht unter 18° C ablaufen können.

Die Beobachtung, daß in der Natur (Mazedonien) während des ganzen Winters am Darm überwinternder Anophelen halbreife Oocysten vorkommen können, legt die Frage nahe, ob diese noch unentwickelten Oocysten mit Einsetzen der günstigen Frühlingstemperatur zur Weiterentwicklung befähigt seien. Im Versuch wurde in der Folge tatsächlich bestätigt, daß eine Entwicklung, die unter optimalen Temperaturbedingungen beginnt, im Stadium der Oocystenreifung durch unterschwellige Temperaturen unterbrochen werden kann, bei Wiederansteigen der Temperatur in den optimalen Bereich aber normal weiterläuft. So konnten Oocysten von Pl. falciparum durch niedrige Temperaturen von 9,7 bis 18,7° C (die dem Überwinterungsklima der betreffenden Anophelen entsprechen) während 15 Tagen in ihrem Wachstum völlig gehemmt, durch nachfolgenden Aufenthalt in günstigeren Temperaturen von 20-24° C aber zu normaler Reife gebracht werden. Niedrigere Temperaturen von 5,5 bis — 1°C werden vorübergehend gut ertragen, erzeugen jedoch nach längeren Perioden eine irreversible Schädigung. Auf Grund dieser Resultate ist anzunehmen, daß die unreifen Cysten, die unter natürlichen Bedingungen bei überwinternden Anophelen vorkommen, im Frühling reif werden und normale Sporozoiten entwickeln. Auf diese Weise kann eine im Spätherbst infizierte Anophele ihre Infektion den Winter über konservieren und erst im Frühjahr weitergeben. Nach Boyd kommt ein Überwintern der Plasmodien in der Mücke nur ausnahmsweise und in milderen Gegenden in Frage - MAYNE (1915) konnte im Mississippidelta bei 2000 überwinternden Anophelen keine Oocysten finden — und spielt für das Überdauern der Infektion bis zur günstigen Jahreszeit kaum eine Rolle. Diese hält sich somit ausschließlich im menschlichen Wirt. Dasselbe gilt in der tropischen Zone auch für die Trockenzeit. Die infektiöse Periode einer Anopheles hängt von Aufenthalt und Lebensdauer der Sporozoiten in der Speicheldrüse ab. Selbstverständlich ist bei schwach-infizierten Exemplaren der Sporozoitenvorrat schon nach wenigen Blutmahlzeiten verausgabt. Bei stark infizierten Mücken weist dagegen James bei Pl. vivax noch nach 24 Blutmahlzeiten — 92 Tage nach Speicheldrüsenbefall — infektiöse Sporozoiten nach. Mit Pl. falciparum

infizierte Anophelen sollen dagegen rascher entseucht sein. BOYD beschreibt eine starke Abnahme der Infektion schon nach 10 und ein Erlöschen nach 40 Tagen.

Außer diesen eben geschilderten Bedingungen, die für die Übertragung der Infektion Voraussetzung sind, kommen noch eine Reihe von weiteren Faktoren in Frage, die die Eignung einer Anopheles zur Übertragung bestimmen. Als Kriterien zur Beurteilung der Gefährlichkeit eines Malariaüberträgers seien hier nur einige wichtige Gesichtspunkte angeführt, wie Häufigkeit, Lebensgewohnheiten und Lebensdauer der übertragenden Anophelenarten und ihre Empfänglichkeit für die Infektion. Da von 100 Anophelen, die sich in der Natur durch Stich infizieren, durchschnittlich nur eine, im Maximum 10, eine Infektion entwickeln, spielt die Mückendichte eine wichtige Rolle für die Verbreitung der Malaria. Es ist klar, daß auch ein von Natur aus günstiger Überträger nur zur erfolgreichen Übertragung kommt, wenn er in genügend großer Anzahl vohanden ist. So sind z. B. zwei Arten, die zu den gefährlichsten Malariaüberträgern überhaupt gehören, A. sundaicus in Singapore und Vorderindien, und A. maculatus in Hongkong, nur unbedeutende Malariastifter, da sie in diesen Gegenden in viel zu geringer Dichte vorkommen. Dasselbe gilt für A. maculipennis in vielen europäischen Gegenden, für A. superpictus in Italien und Nordafrika, A. argyritarsis in Mittelamerika und Mexiko, A. culicifacies in Bengalen, A. fluviatilis in Ceylon u. a. m. Anderseits können normalerweise spärlich vertretene und sonst auch für die Malariaübertragung nicht gerade geeignete Arten durch lokale oder klimatisch bedingte Dichte-Steigerungen plötzlich gefährlich und Ursache schwerer Epidemien werden, wie z.B. A. hyrcanus und A. kochi in Niederländisch-Ostindien und A. annularis in Vorderindien.

Es geht aus diesen Tatsachen für die Malariabekämpfung hervor, daß es nicht nötig ist, zur Eliminierung der Malaria ganze Anophelespopulationen bestimmter Gebiete auszurotten. Es genügt eine Dezimierung des Anophelenbestandes, um die Infektionsquote soweit hinunterzudrücken, daß eine Übertragung praktisch nicht mehr möglich ist.

Die Faktoren, von denen die Dichte der Überträger abhängt, sind eng mit den spezifischen Lebensgewohnheiten den handen verknüpft. Während in tropischen, vornehmlich in den aequatorialen Gebieten viele Anophelesarten sich das ganze Jahr über fortpflanzen und ihre Dichte nur geringen Schwankungen unterliegt, ergeben sich für die meisten Arten vor allem in der temperierten und subtropischen Zone bestimmte Hauptentwicklungszeiten, die mit dem Klima und den Brutgewohnheiten in Zu-

sammenhang stehen. In der gemäßigten und subtropischen Zone fällt das Mückenmaximum in die warme Jahreszeit, während in der tropischen Zone viele Arten während oder im Anschluß an die Regenzeit die günstigsten Brutbedingungen finden. Bei anderen Arten, wie z. B. den Flußbettbrütern A. superpictus und zum Teil auch A. culicifacies, liegen dagegen Brut-Optimum und Dichte-Gipfel in der Trockenzeit.

Als wichtiges Kriterium für die Wirksamkeit eines Überträgers gilt ferner die räumliche Beziehung der Mücken zum Menschen, d.h. die Situation von Brut- und Jagdgebiet in bezug auf die menschlichen Siedlungen. So kann die Lage der Brutstellen zu den Wohnstätten im Zusammenhang mit der Windrichtung von großer praktischer Bedeutung für die Übertragung sein. Brutstellen in unmittelbarer Nähe von Häusern sind selbstverständlich gefährlicher als solche im Brackwasser der Mangroven oder in der gelichteten Urwaldregion. Was das Jagdgebiet anbelangt, so sind die Freilandmücken, deren Berührung mit dem Menschen eher zufällig ist, weniger wirksame Überträger als die ausgesprochenen Hausmücken, die vorzugsweise in den menschlichen Behausungen jagen, die anthropophilen Arten gefährlicher als die anthropo-zoophile Form (vgl. dazu S. 53). Da die Lebensdauer des Überträgers durch die Malaria-Infektion an sich nicht verkürzt wird, dürfte die artspezifische Lebenszeit ebenfalls mitbestimmend sein für die Wirksamkeit einer Überträgerart. Kurzlebige Arten mit dadurch beschränkter Stechperiode werden weniger gefährlich sein. Versuche in Indochina haben z. B. für A. minimus, einen der wichtigsten Überträger dieser Gegend, eine 5—10 mal längere Lebensdauer ergeben als für A. vagus, die in ganz Ostasien weitverbreitet, aber als Malariaüberträger von geringer Bedeutung ist.

Eines der interessantesten, doch wenig erforschten Gebiete der Malariaepidemiologie ist das Problem der Empfänglichkeit hkeit der Mücken für die Plasmodieninfektion. Wir wissen, daß von den rund 200 Arten der Gattung Anopheles, die auf der Welt vorkommen, kaum mehr als 60 für Plasmodien empfänglich sind. Diese Empfänglichkeit variiert aber nicht nur nach Art, nach Rassen und Stämmen, sondern ist auch individuell verschieden und sogar innerhalb der Lebensperiode ein und desselben Individuums, je nach Jahreszeit und Entwicklungszustand, Schwankungen unterworfen. Diese Verhältnisse werden noch dadurch kompliziert, daß sich die Empfänglichkeit der Mücke je nach Art des Plasmodiums verschieden verhält und auch gegenüber verschiedenen Rassen und Stämmen eine Differenzierung erfährt. Was die individuellen Schwankungen der Empfänglichkeit betrifft, so ist es naheliegend, den physiologischen Zustand der Mücken dafür verantwortlich zu machen.

Man weiß, daß die Mücke in bestimmten Stadien ihrer Entwicklung z.B. kurz nach dem Schlüpfen, vor oder nach der Eireifungsperiode usw.) für die Plasmodien empfänglicher ist als in anderen Lebensperioden. Belege über die jahreszeitlichen Schwankungen der Empfänglichkeit sind durch Beobachtungen an A. maculipennis atroparvus und A. messeae gegeben, wonach sich diese zur Zeit der Winterruhe als weniger empfänglich für die Infektion erwiesen haben als während der übrigen Jahreszeit. Ferner ist experimentell festgestellt, daß die einzelnen Anophelesarten in ihrer Empfänglichkeit gegenüber den verschiedenen Plasmodienarten stark variieren. So entwickelt sich z. B. Pl. falciparum in A. albimanus, A. argyritarsis und A. superpictus besser als in anderen Anophelesarten. Für Pl. vivax sind dagegen A. quadrimaculatus, A. pseudopunctipennis, A. maculipennis, A. subpictus, A. annularis, A. pattoni etc. besonders gute Überträger. Außerdem gibt es aber auch Arten, in denen sich Pl. falciparum und vivax gleich gut entwickeln können wie z. B. A. funestus, A. gambiae, A. maculatus, A. sundaicus u. a. m.

Allgemein ist dagegen die Empfänglichkeit der Anophelen für Pl. malariae am geringsten und in vielen Fällen die experimentelle Infektion mit dieser Plasmodienart nicht gelungen. Im Experiment als für Pl. malariae empfänglich befunden sind: A. maculipennis atroparvus, A. hyrcanus sinensis, A. sacharovi, A. quadrimaculatus, A. punctipennis, A. sundaicus, A. maculatus, A. stephensi und A. culicifacies, A. varuna und A. crucians. Daraus geht hervor, daß sich offenbar mit der Zeit eine mehr oder weniger gute Anpassung der Plasmodien an bestimmte Überträger herausgebildet hat. Dabei müssen wir auch innerhalb der Plasmodienarten mit verschieden infektiösen Stämmen rechnen, die wiederum an gewisse Anophelesstämme unterschiedlich angepaßt sind. Hiezu sei ein Experiment von BOYD und KITCHEN (1936) erwähnt. Während bei A. quadrimaculatus und A. punctipennis für zwei Stämme von Pl. vivax annähernd dieselbe Empfänglichkeit ausgebildet war und auch bei A. quadrimaculatus für fünf Stämme von Pl. falciparum, variierte dagegen A. punctipennis in der Empfänglichkeit für Pl. falciparum sehr stark und erwies sich für bestimmte Stämme sogar als immun.

Daß die einzelnen Plasmodienstämme an die spezifischen lokalen Überträger besonders angepaßt sind, wird am besten durch die Ergebnisse von Boyd und Mitarbeitern (1938) illustriert. Zwei nordamerikanische Arten. A. quadrimaculatus und A. punctipennis, ließen sich nicht nur mit Pl. vivax und Pl. falciparum aus dem gleichen faunistischen Gebiet, sondern auch mit Plasmodien aus der südamerikanischen tropischen Region infizieren. Bei der südamerikanischen A. albimanus gelang dagegen die Infektion in keinem

Fall mit nordamerikanischen Plasmodienstämmen, sondern nur mit solchen der tropischen südamerikanischen Region.

Die Empfänglichkeit einer Anopheles kann auf zweierlei Arten ermittelt werden. Entweder durch den Nachweis von Sporogoniestadien in Anophelen, die in der Natur gefangen wurden, oder im Experiment, indem man die suspekten Mückenarten auf Gametocytenträgern saugen läßt. Die zweite Methode ist gewöhnlich die einfachere, die erste dagegen unbedingt schneller und sicherer, wenn man dabei gleichzeitig etwas über die praktische Bedeutung der betreffenden Mücken erfahren will. Der Prozentsatz der Anophelen, die sich bei der Sektion als infiziert erwiesen, wird als Infektionsindex bezeichnet, der je nach der Methode als experimenteller Index (E.I.) oder als natürlich er Index (N.I.) zu differenzieren ist. Der Infektionsindex wird gewonnen durch den Nachweis der Oocysten (Oocystenindex) am Mitteldarm, und der Sporozoiten (Sporozoitenindex) in den Speicheldrüsen, wobei der Sporozoitenindex der wichtigere und daher der gebräuchlichere ist. Aus zahlreichen Erfahrungen ist nämlich bekannt, daß die Bildung von Oocysten die Entwicklung infektionstüchtiger Sporozoiten nicht garantiert. In vielen Fällen reifen die Oocysten nicht aus, sondern degenerieren, bevor die Sporozoitenbildung einsetzt, oder es tritt eine Degeneration der Sporozoiten nach dem Platzen der Oocysten auf. Zudem verschwinden nach und nach die reifgewordenen, geplatzten Darmcysten, und schließlich kann der Befall nur mehr in der Speicheldrüse festgestellt werden, die praktisch zeitlebens infiziert bleibt (siehe S. 124).

3. Tierplasmodien

Parasiten, die zum Genus *Plasmodium* gehören, wurden bisher für viele Arten der folgenden Tiergruppen beschrieben:

Amphibien: Kröten, Frösche.

Reptilien: Echsen, Schlangen.

Vögel: Strauße, Hühnervögel, Tauben, Pinguine, Schwäne,

Wildgänse, Reiher, Falken, Eulen, Uhus, Ziegenmelker, Papageien, Spechte, Schwalben, Sperlinge, Finken, Meisen, Lerchen, Stare, Elstern, Dohlen, Krähen,

Raben und viele tropische Sperlingsvögel.

Säugetiere: Igel, Fledermäuse, Flughunde, Schuppentiere, Amei-

senbären, Ratten, Eichhörnchen, Zorillas, Fischotter, Bären, Hunde, Büffel, Schafe, Ziegen, Antilopen,

Pferde, Halbaffen, Breit- und Schmalnasenaffen, Menschenaffen.

Während die Tierplasmodien vor allem für den Parasitologen und Zoologen von besonderer Bedeutung sind, gibt es darunter zwei Plasmodiengruppen, Affen- und Vogelmalaria, die auch den Mediziner und Epidemiologen interessieren. So bietet z. B. die Affenmalaria im Hinblick auf das Reservoirproblem und die Paralysetherapie, für die Ausarbeitung pharmakologischer Teste auch die Vogelmalaria, ein wichtiges Untersuchungsobjekt.

Was das Reservoirproblem betrifft, so gilt der Mensch für die humanpathogenen Plasmodien bisher immer noch als einziges Reservoir. Die experimentelle Übertragung von Menschenplasmodien auf Menschenaffen hatte bisher nur wenig Erfolg, dem keinerlei praktische Bedeutung zukommt.

So konnten z. B. Mesnil und Roubaud (1920) nach 12-maliger Inokulation von *Pl. vivax* auf einen Schimpansen eine flüchtige, nur während 9 Tagen nachweisbare Infektion übertragen, sowie Taliaferro und Cannon (1934) auf Heulaffen eine Tropica, die aber bereits nach der ersten Passage erlosch.

Neuere Beobachtungen in Zentralafrika gestatten allerdings die Erwägung, ob in gewissen Gegenden nicht auch Menschenaffen als Malariareservoir in Frage kommen könnten. Bei den Menschenaffen, Gorilla und Schimpansen, wurden nämlich drei Arten von Malariaparasiten nachgewiesen, deren Blutformen mit den menschlichen Arten: *Pl. falciparum*, *Pl. vivax* und *Pl. malariae* identisch scheinen. Um die Verwandtschaft zwischen den menschlichen Plasmodien und den entsprechenden Arten der Menschenaffen abzuklären, wurden jeweils die einander korrespondierenden Plasmodienarten vom Schimpansen auf den Menschen und umgekehrt vom Menschen auf den Schimpansen inokuliert.

Im Fall der falciparum-ähnlichen Parasiten blieben Mensch und Schimpanse refraktär. Im Fall des vivax-ähnlichen Parasiten entwickelte sich im Schimpansen eine larvierte Infektion, welche erst wieder nach einer Rückimpfung vom Schimpansen auf den Menschen in Erscheinung trat. Der Mensch zeigte gegenüber Pl. schwetzi eine geringe Empfänglichkeit, und es kam höchstens zu einer schwachen, flüchtigen Infektion. Das malariae-ähnliche Affenplasmodium ist dagegen auch für den Menschen virulent und entwickelt im menschlichen Wirt die typischen Quartanafiebersymptome, während der menschliche Stamm im Schimpansen nur eine symptomlose Infektion mit spärlicher Parasitendichte erzeugt. Die hohe Empfänglichkeit des Menschen gegenüber diesem Affenplasmodium hat auch zur Frage geführt, ob zwischen diesem und dem human-

pathogenen Plasmodium eine Artverwandtschaft bestehe, und ob Menschenaffen als Reservoir für die Quartana von praktischer Bedeutung sein könnten. Auf Grund der ausgeprägten Wirtsspezifität wurde davon abgesehen, die entsprechenden Menschen- und Affenplasmodien jeweils zu einer Art zusammenzufassen. So wurden die Affenplasmodien von den humanpathogenen Arten, *Pl. falciparum*, *Pl. vivax*, *Pl. malariae*, als *Pl. reichenowi*, *Pl. schwetzi* und *Pl. rodhaini*, als besondere Arten abgegrenzt. Es wird ferner die Auffassung vertreten, daß es sich bei den genannten Plasmodien um biologische Rassen handeln könnte, wobei sich die eine an den Menschen, die andere an den Menschenaffen angepaßt hat.

Kreuzweise Impfversuche mit Menschen- und Menschenaffenplasmodien.

	Mensch	Schimpanse
Pl. falciparum	+	
Pl. reichenowi		+
Pl. vivax	+	(+) Iarviert
Pl. schwetzi	(十)?	+
Pl. malariae	+	
Pl. rodhaini	+	+

Experimentell bearbeitet sind weitere Affenplasmodien, wie Pl. kochi, Pl. inui, Pl. cynomolgi und Pl. knowlesi, die sich auf Macacen, z.B. Rhesusaffen, leicht züchten lassen. Während Pl. inui und Pl. cynomolgi für die Entdeckung des exoerythrocytären Cyclus der menschlichen Malaria von großer Bedeutung waren (vgl. S. 41), ist Pl. knowlesi von besonderem medizinischem Interesse, da es leicht auf den Menschen übertragbar ist und zur Fiebertherapie verwendet werden kann. Pl. knowlesi entwickelt im natürlichen Wirt (z. B. Macacus irus) eine milde Infektion mit 24-stündlichem Fiebercyclus, die meist spontan ausheilt. Auf experimentellen Wirten (wie Macacus rhesus) kann die Infektion jedoch akut verlaufen, eine enorme Parasitendichte entwickeln und letal enden. Auf den Menschen übertragen, beträgt die Inkubationszeit nach intravenöser Inokulation 4—6 Tage. Die Fieberanfälle treten während 10 Tagen alle 24 Stunden auf und erzeugen in dieser Zeit Temperaturen von über 39° C. Nach dieser Zeit heilt die Infektion spontan aus und läßt sich, da das Plasmodium sehr chinin-empfindlich ist, leicht regulieren.

Wenigstens 12 Arten von V o g e l p l a s m o d i e n sind gut untersucht und lassen sich auf leicht züchtbare Versuchstiere, wie Hühner (*Pl. gallinaceum*), Kanarien- oder Webervögel (*Pl. cathemerium*, relictum, elongatum, rouxi, circumflexum, lophurae etc.),

übertragen. Da diese Vogelplasmodien, wie die menschliche Malaria, neben dem erythrocytären Cyclus auch exoerythrocytäre Parasitenformen ausbilden und ihre Überträger, Aedes und Culex, im Laboratorium leicht zu halten sind, eignen sie sich zum Austesten von Antimalariamitteln im Träger wie im Überträger besonders gut. In neuerer Zeit (VINCKE 1950) wurde in einer Kongobaumratte (Thamnomys surdaster) das neue Pl. berghei entdeckt, das durch Blutinokulation auf weißen Mäusen und Ratten angeht. Da aber ein geeigneter Überträger für diese Plasmodienart noch nicht gefunden werden konnte, ist der experimentelle Wert von Pl. berghei bisher noch in Frage gestellt (S. 117).

4. Technik zum Studium der Malaria

HALTUNG UND PRÄPARATION VON STECHMÜCKEN

a) Materialbeschaffung

Wie schon auf den Seiten 52 und 53 angedeutet worden ist, halten sich die Anopheles-, Aedes- und Culex-Arten an sehr verschiedene Biotope, und danach wird sich in jedem einzelnen Fall auch die Materialbeschaffung richten müssen, falls es darum geht, in der Natur Imagines für Versuchs- oder Sammlungszwecke zu erbeuten. Es ist also nicht möglich, allgemeingültige Angaben zu machen bezüglich der Lokalitäten, wo nach dieser oder jener Art zu suchen wäre. Da kann nur die eigene Nachforschung an Ort und Stelle oder die Auskunft Ortskundiger weiterhelfen. Für den Fang der Imagines gilt aber als Regel, daß man ihrer am leichtesten dann habhaft wird, wenn sie, vornehmlich in den Abendstunden, in Wohnungen oder Stallungen oder auch im Freien unter Menschenansammlungen auf Nahrungssuche ausgehen. Besser als am Tagesstandort im Gebüsch wird man sie jetzt am Wirt selber, an der Wand, am Moskitonetz usw. mit der Saugflasche oder dem Saugrohr mühelos abfangen können. Allerdings sind gewisse Anopheles- und Culex-Arten auch tagsüber in Räumen zu finden, z.B. an Dachsparren oder unter der Strohabdeckung von Eingeborenenhütten, etwa an Spinnweben hängend. oder während der Trockenzeit in besonderen Unterschlupfen, wie natürlichen Höhlen, Röhren und unterirdischen Gängen erdbewohnender Tiere usw. Die Entdeckung eines solchen Standortes kann ebenfalls reiche Beute bringen. Im südamerikanischen Malariadienst werden z.B. zum Fang der auch zoophilen A. albimanus Fallen benützt, indem man in einem kistenförmigen, allseitig abgedichteten, vorne mit einem Gitter und reusenartigen Einflugschlitzen versehenen Raum einen Esel unterbringt. Vom Warmblüter angelockt, dringen die Mücken durch die Schlitze ein, finden aber den Rückweg nicht mehr und können nach Belieben eingesammelt werden. Lichtfänge bringen im allgemeinen keine namhafte Ausbeute, da sich die Mücken weniger durch optische als durch «geruchliche» Eindrücke lenken lassen.

Nicht weit von den Standorten der Mücken finden sich bekanntlich auch ihre Brutplätze. Man wird also zum Erbeuten von Eiern, Larven und Puppen alle in Frage kommenden Wasseransammlungen daraufhin untersuchen müssen. Nähert man sich einem solchen Gewässer, so soll dies möglichst behutsam geschehen, da besonders die Anopheles-Larven und -Puppen Bodenerschütterungen, die sich auf das Wasser fortpflanzen, unmittelbar wahrnehmen und mit Flucht in die Tiefe beantworten. Da sie ziemlich lange ohne Atem auskommen, könnte man leicht schließen, der Tümpel sei Anopheles-frei. Bei genauem Hinsehen kann man allerdings die charakteristisch angeordneten Anopheles-Eier (vgl. T. IV a, S. 47) oder die Eiflosse der Culiciden (vgl. T. V a, S. 48) an der Oberfläche dahintreiben sehen.

Will man Stechmücken lebend bis ins Laboratorium transportieren, so müssen die Tüllkäfige mit den Imagines, bzw. die Wasserbehälter mit den Larven, vor Sonne und starker Erschütterung geschützt werden.

b) Zucht von Anopheles, Aedes und Culex

Für Laboratoriumsuntersuchungen über menschliche und tierische Malaria ist es unerläßlich, Zuchten von Anopheles und Aedes zu unterhalten. Allerdings lassen sich lange nicht alle Anopheles-Arten züchten, so z. B. bereitet die Haltung von Plasmodium berghei zwischen Ratte (also einem Laboratoriumstier par excellence) und A. dureni wegen der komplizierten Zucht des Überträgers immer noch Schwierigkeiten (S. 116). Es folgen hier einige zuchttechnische Angaben, die an A. quadrimaculatus, A. stephensi u. a., sowie an Culex pipiens und der besonders leicht zu haltenden Aedes aegypti erprobt worden sind. Bei der cyclischen Haltung von Malaria mit Anopheles ist man auf Stämme von Pl. vivax (Mensch) und Pl. knowlesi (Affe) angewiesen, die an verschiedenen Instituten für Fieberschock-Therapie zur Verfügung stehen (S. 115). Aedes und Culex kommen als Überträger für Vogelmalaria-Plasmodien in Betracht.

Zum Halten und Züchten von Stechmücken sind irgendwelche Klimatisierungs-Vorrichtungen der Zuchträume unumgänglich, am besten eigentliche Klima-Anlagen, die für eine konstante Temperatur von etwa 26—28° C und eine RLF von 85—90% sorgen. Die Zuchträume sollten zudem natürlicherweise oder künstlich etwa im Tag-Nacht-Rhythmus Licht und Dunkelheit empfangen.

Die adulten Mücken werden in Flugkäfigen gehalten, welche seitlich und oben mit feinmaschigem Drahtnetz oder Gaze bespannt sind. An der Vorderseite wird ein Einschlupf mit Stoffmanschette angebracht, dessen Durchmesser so gewählt werden muß (ca. 20 cm), daß die zur Ernährung benötigten, blutspendenden Kleinsäuger (Kaninchen oder Meerschweinchen) leicht eingeführt werden können. In einem Käfig von 50×50 cm Bodenfläche und einer Höhe von 65 cm können zwischen 1500 und 2000 Mücken gehalten werden.

Die den Mücken dargebotenen Kleinsäuger müssen am Rücken kurz geschoren und in einem besonderen Käfig untergebracht werden, der ihre Bewegungsfreiheit weitgehend einschränkt, da die Mücken sonst nicht in Ruhe saugen können. Dieser Käfig wird am besten aus einem weitmaschigen Drahtnetz hergestellt und an der Unterseite mit einem Metall-Schieber versehen, welcher Kot und Urin auffängt, um eine Beschmutzung des Flugkäfigs zu vermeiden. Die Mücken sollten etwa zweimal pro Woche während 2 Stunden gefüttert werden. Da sie im Dunkeln besser saugen (S. 53), werden die Flugkäfige während dieser Zeit zugedeckt. Anschließend wird der Käfigboden mit 70% igem Alkohol gereinigt.

Da sich die männlichen Mücken ausschließlich und die weiblichen zusätzlich von Zuckersaft ernähren, gibt man in jeden Käfig eine kleine Glasschale mit verdünntem Bienenhonig, der alle 3—4 Tage erneuert wird. In diese Honiglösung legt man etwas Watte, so daß die Mücken saugen können, ohne sich zu beschmutzen. Auch Gaze-Säckchen mit aufgekochten Rosinen, die man im Käfig aufhängt, leisten gute Dienste.

Zucht von Anophelen (z. B. A. quadrimaculatus, A. stephensi).

Anophelen werden vorzugsweise auf Kaninchen gefüttert. In den oben beschriebenen Flugkäfig gibt man ein Wassergefäß, dessen Rand mit Filtrierpapier ausgeschlagen ist, damit die Mücken besser absitzen können und die Eier, welche sie auf die Wasserfläche legen, nicht durch Adhäsion am Rande der Schale kleben bleiben und austrocknen. Jeden zweiten Tag wird das Wasser nach Entfernen der Eier erneuert. Die frisch gelegten Eier werden mit einer kleinen Drahtöse (Durchmesser etwa 1 cm) abgefischt und in flache Emailbecken $(27 \times 33 \text{ cm})$ gebracht, die mit abgestandenem Wasser gefüllt sind und etwas eingeweichtes Heu enthalten (die sich bildenden Heuinfusorien dienen als zusätzliche Nahrung). Um hier die Adhäsion und das damit verbundene Austrocknen der Eier zu verhindern, setzt man diese in ein kleines, schwimmendes «Dock», bestehend aus einem in der Mitte oval ausgeschnittenen Blättchen wasserabstoßenden Papiers. Da die Larven von A. quadrimaculatus ca. 36 Stunden, die von A. stephensi etwa 48 Stunden nach Ablage der Eier zu schlüpfen beginnen und sich bald im ganzen Becken verteilen, gibt man am zweiten Tag zum erstenmal Futter auf die Wasseroberfläche.

Man verfüttert jeweils zweimal täglich eine Prise Piscidin ¹, vom vierten Tag an 1 Prise Piscidin + 1 Prise pulverisierten Hundekuchen ². Fütterung jeweils um 9 und 16 Uhr. Am 8.—10. Tag kann das «Dock» entfernt werden, da bis dann sicher alle Larven geschlüpft sind. Die ersten Puppen bilden sich 10—14 Tage nach Ansetzen der Eier. Von da ab müssen die Zuchtbecken täglich kontrolliert und alle Puppen mit einer Quetschpipette abgesaugt werden. Die Puppen werden in 250 cm³-Weithalsflaschen verbracht, die fast bis zum Rand mit abgestandenem Wasser gefüllt sind. Über diese Flaschen stülpt man die an der Schmalseite eines kleinen Gazekäfigs (4,5 × 8,5 × 8,5 cm) angebrachte Einschlupfmanschette. Imagines von A. quadrimaculatus schlüpfen 2—4 Tage, diejenigen von A. stephensi 1½—2 Tage nach Verpuppen der Larven. Die frischgeschlüpften Imagines werden einmal täglich mit einem Saugrohr aus dem Schlupfkäfig in einen großen Flugkäfig verbracht.

Zucht von Culex pipiens.

Die adulten Mücken werden wie Anophelen behandelt, nur genügt in diesem Fall eine Blutmahlzeit pro Woche. Culex saugt ebenso gut auf Meerschweinchen wie auf Kaninchen, kann aber auch ohne Blutmahlzeit auskommen (speziell die Varietät C. p. var. autogenicus); allerdings legen die Weibchen bei Blutnahrung mehr Eier. Will man eine Zucht forcieren, so läßt man die Mücken zweibis dreimal wöchentlich saugen. Eine kleine Schale mit abgestandenem Wasser dient zur Ablage der Eifloße. Eine Umrandung mit Filtrierpapier ist hier nicht nötig. Die Eier werden alle zwei Tage aus dem Käfig entfernt und in Zuchtbecken mit abgestandenem Wasser angesetzt. Als Futter verwendet man hier zweimal täglich feingemahlene, gesiebte Weizen-Kleie. Die Puppen

¹ Piscidin: Reformfutter in Körnerform für Aquarienfische, Nr. 000. Hersteller: Chemische Präparatenfabrik vormals Chem. G. Haberlé, Hamburg/Deutschland.

² Purina Dog Food: Hersteller: Ralstone Purina Company, 835 South Eighth Street, St. Louis (Missouri).

werden alle zwei Tage herausgenommen und, wie bei Anopheles beschrieben, in Weithalsflaschen mit aufgesetztem Schlupfkäfig untergebracht. Die Imagines von Culex schlüpfen 2—3 Tage nach der Verpuppung.

Zucht von Aedes aegypti.

Die Imagines werden wie die anderen Stechmücken gehalten. Sie saugen ebenfalls auf Kaninchen und Meerschweinchen. Da Aedes in der Natur ihre Eier nicht direkt auf der Wasseroberfläche deponiert (S. 45), gibt man eine mit feuchtem Filtrierpapier ausgeschlagene Petri-Schale (Durchmesser 9 bis 10 cm) in den Flugkäfig. Das Filtrierpapier wird alle zwei Tage neu angefeuchtet und etwa alle 14 Tage ersetzt. Aedes-Eier können bei einer RLF von ca. 80% monatelang an der Luft aufbewahrt werden, ohne ihre Entwicklungsfähigkeit einzubüßen. Die Eier werden nach Bedarf angesetzt. Der Schlüpfakt kann durch eine Behandlung mit Vitamin C provoziert werden. Man gibt das Filtrierpapier mit den daraufliegenden Eiern in ein kleines Glasgefäß mit Redoxonwasser (750 I.E. Vitamin C = 3/4 Tabletten Redoxon-Roche à 0,05 g auf 100 cm³ Wasser; vor Gebrauch filtrieren). Die Larven beginnen meist schon nach ½ Stunde zu schlüpfen und werden in Zuchtbecken mit abgestandenem Wasser weitergezüchtet. Fütterung zweimal täglich mit gemahlener, feingesiebter Kleie (S. 118). Die Puppen werden alle 2 Tage abgefischt; die Imagines schlüpfen 2-3 Tage nach dem Verpuppen.

c) Konservierung von Stechmücken-Stadien

Das Abtöten der Imagines erfolgt mit den üblichen Narkotica wie Aether und Chloroform oder mit Cyankali. Stehen diese Mittel nicht zur Verfügung, so kann man sich auch recht gut mit konzentriertem Tabakrauch behelfen, in welchem die Mücken sehr rasch eingehen. Sollten Bestimmungsmerkmale auf Flügeln, Tarsen, Palpen usw. erhalten bleiben, worauf sich z.B. die Tafeln VII—X beziehen, so ist jede Feuchtkonservierung zu vermeiden, da dadurch die Zeichnungsmuster verwischt werden und die Schuppenbeläge verlorengehen.

Trocken

Diese Konservierungsart kommt ausschließlich für Imagines in Betracht. Um besonders in tropischem Klima das Schimmeln zu verhindern, sind die frisch abgetöteten Mücken zwischen feinen Lagen von Zellstoff (wenn dieser nicht erhältlich ist, zwischen dünnem Fließ- oder Seidenpapier) so zu orientieren, daß die Flügel flach ausgebreitet sind und die Beine und Palpen nicht geknickt werden. Das Einlegen zwischen Watte ist nicht günstig, da sich die Körperanhänge daran festhaken und beim Herauslösen Schuppen und Borsten verlieren oder sonst beschädigt werden. Nach sachgemäßer Orientierung werden die Mücken gut getrocknet, z. B. in der Nähe einer brennenden Glühlampe. Sie sind dann starr und brüchig und sollten ohne weitere Manipulationen zwischen den Zellstoff in gut schließende Behälter verpackt werden. Am Boden dieser Gefäße kann etwas Paradichlorbenzol zum Schutz gegen Insektenfraß ausgestreut oder der Zellstoff mit DDT vorbehandelt werden (S. 384). Bei längerer Aufbewahrung des Materials in der Tropenzone empfiehlt sich zur Verhinderung von Schimmelbildung außerdem eine Vorbehandlung des Zellstoffs mit Merfen (S. 384).

In flachen Kartonschachteln, zwischen Zellstoff verpackt, kann auch der Versand dieses Insektenmaterials zweckmäßiger erfolgen als in einer Konservierungsflüssigkeit. Feuchtbehandlung ist später immer noch möglich, allerdings nicht für histologische Verwendung.

Feucht

Für allerhand morphologische Untersuchungen können Imagines, Puppen und Larven in Alkohol (85%) oder in Formol (4%) fixiert werden. In letzterem Fall müssen die Objekte durch einen Wattebausch unter der Flüssigkeitsobertläche gehalten werden. Für histologische Zwecke kann speziell die Fixierung in Duboscq'scher Lösung empfohlen werden (S. 391).

d) Herstellung von Präparaten

Einwandfrei trocken-konservierte, gegebenenfalls noch einmal nachbehandelte Mücken können für Bestimmungszwecke zu Trockenpräparaten verarbeitet werden. So sind sie auf die Dauer besser geschützt als im Zellstoff. Zwischen einigen Wattefasern werden sie auf dem Objektträger passend orientiert, mit einem Deckglas überdeckt und dieses durch eine Paraffinumrandung hermetisch abgeschlossen. Sehr schön, aber kostspieliger ist die besondere Übung erfordernde Methode des Einschließens in Kunstharz (S. 405), die sich speziell für museale Zwecke empfiehlt.

Morphologische Präparate von Mückenbestandteilen, wie Kopf, Stechrüssel usw., können von alkohol- oder formolfixiertem Material aus gemacht werden, indem man gründlich in Aqua dest. auswäscht und dann direkt in Faure'sche oder noch besser in Puri'sche Lösung überführt (S. 405). Eier werden am besten nach der Methode von Cova-Garcia behandelt, wenn man das Schrumpfen der Schwimmkammern vermeiden will. Für Larven empfiehlt Cova-Garcia die Fixierung nach MacGregor (S. 392).

METHODEN ZUR DARSTELLUNG DER MALARIAPARASITEN

A. Bei Mensch und Wirbeltier

a) Plasmodien im peripheren Blut

Nativpräparat (S. 385)

Schon bei gewöhnlicher maximaler Abblendung des Kondensors, besser noch mit Phasenkontrast- oder Dunkelfeldeinrichtung, kann der Malariaparasit lebend im Erythrocyten beobachtet werden, wobei vor allem das stark lichtbrechende Pigment sichtbar ist. Bei *Pl. vivax* fällt die Lebhaftigkeit der amöboiden Bewegungen auf, nach welchen die Art den Namen «vivax» erhalten hat.

Bekanntlich tritt die Exflagellation des Mikrogametocyten nicht nur normalerweise im Darminhalt der Malariamücke ein, sondern auch in frisch entnommenem Blut des Wirbeltier-Wirtes, offenbar als besondere Reaktion auf die im Nativpräparat veränderten physiologischen Bedingungen (Temperatursenkung, Oberflächenspannungswechsel, pH-Veränderung infolge Citratbeigabe usw.). Diese Tatsache kann vorteilhaft für Lebendbeobachtungen und -demonstrationen verwertet werden. Ein kleiner Tropfen gametocytenhaltigen Blutes (als zugänglichstes Material eignen sich besonders Vogelplasmodien) wird mit einem dreimal kleineren Tropfen Natriumcitrat (3%) auf

dem Objektträger vermischt und mit dem Deckglas abgedeckt. Im Präparat, das mit Vaseline abgedichtet oder in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird, kann man dann nach ca. 20 Minuten plötzlich die auffallende Kreiselbewegung der betreffenden Erythrocyten, sodann das Ausschleudern und Freiwerden der Mikrogameten beobachten. — Um ein Dauerpräparat der Exflagellation anzufertigen, empfiehlt Shute (1951) die Herstellung gewöhnlicher Blutausstriche, welche aber während mindestens 15 Minuten am Austrocknen verhindert werden müssen. Zu diesem Zweck bedient man sich einer Petri-Schale, deren Boden und Deckel nach Art einer feuchten Kammer mit Filtrierpapier ausgeschlagen sind, welches mit heißem Wasser getränkt wird. Das frisch ausgestrichene Blutpräparat wird kräftig angehaucht und auf Glasfüßchen in die wassergesättigte Atmosphäre gebracht. Die Feuchtigkeit der Kammer wirkt offenbar haemolysierend und befreit die Gametocyten aus ihren Wirtszellen, so daß die Exflagellation im Blutplasma ungestört ablaufen kann. Nach 10-25 Minuten, um mit Sicherheit ein exflagellierendes Stadium festzuhalten, am besten alle 5 Minuten, werden Präparate zum Trocknen gestellt und nachfolgend wie gewöhnliche Blutausstriche fixiert und gefärbt.

Blutausstrich und «Dicker Tropfen»

Zur Darstellung der erythrocytären Plasmodienformen im peripheren Blut bedient man sich des Blutausstriches und des dicken Tropfens. Genaue Angaben über Art der Blutentnahme, Herstellung, Fixierung und Färbung dieser Präparate finden sich S. 385 ff. Zur Färbung beider Präparat-Typen verwendet man meist eine der zahlreichen Varianten der panoptischen ROMANOWSKY-Färbung (wie Giemsa-, Field-, Leishman- oder Wright-Färbung). Alle diese Methoden liefern bei richtiger Anwendung gute Resultate. WRIGHT (amerikanisch) und Leishman (englisch) unterscheiden sich kaum und geben ähnliche Resultate wie GIEMSA, doch ist GIEMSA in den Tropen vorzuziehen, da sich der Farbstoff bedeutend besser hält. Ein weiterer Vorteil der Giemsa-Färbung besteht darin, daß die gleiche Stammlösung auch für Schnittpräparate viel verwendet wird und der Farbstoff zudem als gebrauchsfertige, gut haltbare Lösung gekauft werden kann, während die andern Farbgemische oft nur in Pulveroder Tablettenform erhältlich sind. Die FIELD'sche Färbung hat den Vorteil großer Schnelligkeit, eignet sich aber nur für dicke Tropfen. FIELD und Leishman sind besonders günstig zur Darstellung der Schüffner-Tüpfelung und der Maurer-Fleckung. Neben den Romanowsky-Gemischen wird für Schnelldiagnosen häufig die Manson-Färbung angewendet (Borax-Methylenblau). Diese Methode hat jedoch den Nachteil, daß die Präparate sehr rasch abblassen.

b) Plasmodien in Organen (EE-Stadien)

Exoerythrocytäre Stadien lassen sich für Kurszwecke am besten bei Vogelmalaria darstellen. Ein günstiges Objekt liefern z.B. die Schizonten von Pl. gallinaceum in den Pericyten der Hirnkapillaren. Eine maximale Entwicklung der exoerythrocytären Stadien in den Hirnkapillaren ist bei 8--10tägigen Kücken, nach Sporozoiteninfektion um den 9. bis 10. Infektionstag, nach Blutinokulation erst nach dem 12. Infektionstag zu erwarten. Ein ungefähr stecknadelkopfgroßes Stück der Großhirnrinde wird ausgestochen, zwischen zwei Objektträgern zu möglichst dünnen Ausstrichen gequetscht, 5 Minuten in Methylalkohol fixiert und nach Giemsa gefärbt (Rezepte S. 400).

B. Darstellung der Plasmodien bei der Stechmücke

a) Sezieren der Mückenorgane

Für die Bestimmung des Infektionsindex sowie für alle in den nachfolgenden Abschnitten geschilderten Operationen zum Nachweis des Malariaparasiten ist es unerläßlich, die Präparationsmethode zu kennen, nach der die befallenen Organe, d. h. der Mitteldarm und die Speicheldrüsen, der Mücke unbeschädigt entnommen werden können. Mit einiger Übung kann man sich unschwer eine große Fertigkeit im Mückensezieren erwerben. Die Operation findet am besten unter der Binokularlupe auf einem Objektträger in einem Tropfen Ringer-, bzw. Locke-Lösung statt (S. 383), nachdem vom frisch getöteten Anopheles-Weibchen Flügel und Beine, die später stören würden, abgetrennt worden sind. Zuerst wird unter Schonung von Kopf und Thorax der Darm aus dem Abdomen herauspräpariert (Fig. 1 A). Man durchtrennt zu diesem Zweck die Körperwand (ohne die inneren Organe zu verletzen) einerseits auf der Grenze zwischen Thorax und Abdomen, andererseits vor dem zweitletzten Hinterleibssegment mit Hilfe von zwei gewöhnlichen spitzen Nadeln oder feinen Uhrmacherpinzetten. Darm und Geschlechtsorgane haften innerlich an der Abdomenspitze, und wenn man nun sorgfältig an dieser zieht und gleichzeitig den Thorax festhält, so können nach Durchtrennung des Darmes an seiner Austrittsstelle aus dem Thorax die Eingeweide aus dem Abdomen extrahiert werden. Eine Beschädigung des Ovars ist beim Vorhandensein reifer Eier kaum zu vermeiden, aber belanglos; der Darm ist ziemlich resistent und kann in seiner ganzen Länge von den übrigen Organen (Tracheen, Fettgewebe, Ovar usw.) gelöst werden (Fig. 1 B). Über dessen weitere Verarbeitung siehe unter den folgenden Abschnitten b) und c).

Die Speicheldrüsen werden gewonnen, indem man die dünne «Halspartie» der Mücke zwischen Kopf und Thorax durchtrennt (Fig. 1 A) und die Öffnung gegen den Thorax zu durch sorgfältiges Auftrennen des Panzers etwas erweitert. Dann massiert man durch wiederholtes Aufpressen der Nadel die vordere Thoraxpartie, so den Kontakt der darin liegenden Speicheldrüsen mit den benachbarten Organen auflockernd. Zieht man sodann am Kopf, unter gleichzeitigem Festhalten des Thorax, so können miteinander das den Brustteil durchquerende Vorderdarmstück und die am Speichelgang haftenden milchigdurchsichtigen Speicheldrüsen herausgezogen werden. Die weitere Verarbeitung der letzteren wird unter Abschnitt d) beschrieben.

b) Darstellung der Ookineten

Ookineten lassen sich im Darminhalt von Mücken, die auf Gametocytenträgern gefüttert wurden, 10 bis 12 Stunden nach der infizierenden Blutmahlzeit nachweisen. Um mit Sicherheit das gewünschte Parasitenstadium zu erhalten, werden innerhalb dieses Zeitabschnittes jeweils mehrere Mücken in zweistündigen Intervallen abgetötet und nach der oben beschriebenen Methode seziert. Vom herauspräparierten, magenartig erweiterten Mitteldarm werden die Malpight'schen Gefäße abgetrennt und der Darminhalt auf einen Objektträger in einen kleinen Tropfen Locke-Lösung, besser aber (da die Salzlösung häufig ungünstig auf die Färbung wirkt) in einen Serumtropfen entleert. Serum und Darminhalt werden zu einem homogenen Gemisch ver-

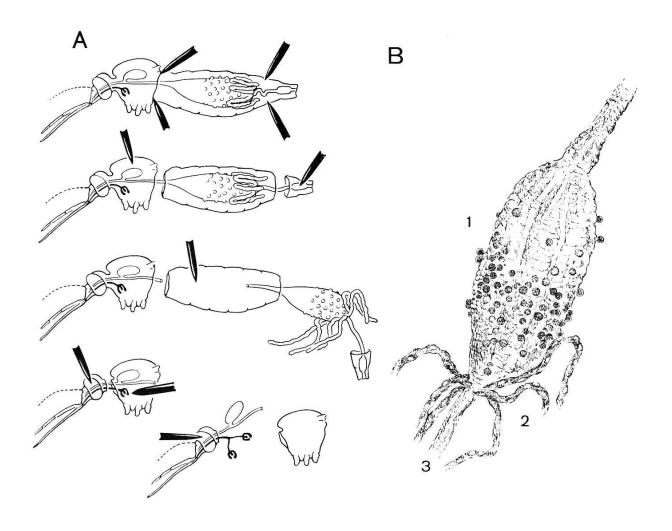


Fig. 1.

- A. Präparation von Darm und Speicheldrüsen bei einer Anopheles Préparation de l'intestin et des glandes salivaires d'une Anophèle Preparation of Intestine and Salivary Glands of an Anopheles (conf. Text)
- B. Cysten von Pl. gallinaceum auf Darm von Aedes aegypti Oocystes de P. gallinaceum sur l'intestin de Stégomyia fasciata Oocysts of P. gallinaceum on the Midgut of Aedes aegypti
 - 1 Magenartige Erweiterung des Mitteldarmes mit verschieden reifen Cysten Estomac parsemé de kystes à différents stades de maturité Stomach wall dotted with cysts in different stages of maturity
 - 2 Malpighi'sche Gefäße Tubes de Malpighi Malpighian tubes
- 3 Enddarm Intestin postérieur Hindgut

rührt und davon mehrere dünne Ausstriche bergestellt, die wie Blutausstriche weiterbehandelt werden.

c) Färbung des Oocystendarmes

Auf frisch sezierten Därmen können die Oocysten mit einiger Übung erkannt werden, und es ergibt sich ein Bild, wie es auf Fig. 1 B dargestellt ist. Soll nun die Anzahl der Cysten pro Darm festgestellt werden, um sich über die Stärke des Befalls ein Bild zu machen, so kann das Objekt in physiologischer Lösung zwischen Objektträger und Deckgias sorgfältig hin- und hergerollt werden, wobei man jeweils den Rand des leicht gequetschten Organs nach Cysten absucht. Man kann dann auch besser unterscheiden zwischen etwa anhaftenden Fettzellen und den Cysten, da letztere durch die Basalmembran fest mit der Außenfläche der Darmwand verwachsen sind, während die Fettzellen nur lose aufliegen. Um das Platzen der Därme bei diesem Vorgehen zu vermeiden, kann ein feines, kurzes Haarstückchen mit in das Präparat eingeschlossen werden. Das Deckglas liegt dann dem Haar auf und kann ohne Beschädigung des Organs leicht darauf hin- und hergezogen werden.

Zur besseren Charakterisierung der Oocysten sei noch folgende Methode aufgeführt: Füttert man die Mücken zwei Tage vor der Darmsektion mit Glukoselösung (10%), der wenig wasserlösliches Eosin beigegeben wird, so färben sich die Oocysten, nicht aber die darin enthaltenen Sporozoiten. Sie heben sich dann als rötliche Kügelchen viel deutlicher von der Darmwand ab. Diese Vitalfärbung eignet sich selbstverständlich nicht für ein Dauerpräparat.

An frisch sezierten Därmen können die Oocysten zum Platzen gebracht und die freiwerdenden Sporozoitenschwärme (Schlängelbewegung bei *Pl. vivax*) erkannt werden. Ein besseres Studium ermöglichen gefärbte Totalpräparate. Nach Fixierung in Duboscq oder Carnoy (S. 391) werden die Cystendärme in Uhrgläsern mit Hämatoxylin gefärbt und nach Entwässerung in Kanadabalsam eingedeckt (S. 396). Eine kompliziertere Methode, aber mit weit schöneren Resultaten in bezug auf die Sporozoitendifferenzierung, ist die Versilberung nach Rio Hortega, zum Gebrauch für Anophelesdärme modifiziert von Nieto-Caicedo (S. 403).

d) Darstellung der Sporozoiten in der Speicheldrüse

Die aus dem Thorax des Mückenweibehens exstirpierten Speicheldrüsen werden in einem kleinen Tropfen Serum oder Locke-Lösung mit Nadeln zerzupft und zerquetscht. Nach Auflegen eines Deckglases sind die Sporozoiten schon im ungefärbten Präparat bei geeigneter Abblendung oder noch besser mit der Phasenkontrasteinrichtung zu erkennen. Es ist aber auch ohne weiteres eine färberische Nachbehandlung des luftgetrockneten Präparates wie beim Blutausstrich möglich. Werden in einem bestimmten Gebiet die Speicheldrüsen von mehreren tausend Anophelesweibehen auf ihren Sporozoitenbefall untersucht (rasches Verfahren im Nativpräparat), so gibt der Prozentsatz der positiven Fälle den sogenannten Mücken-Infektionsindex (S. 113).

¹ Dieses bisher noch unveröffentlichte Rezept verdanken wir einer persönlichen Mitteilung von Dr. M. NIETO-CAICEDO, Malariologia, Trujillo, Venezuela.

C. Zucht des Malariaparasiten in Kulturmedien

Bass und Johns (1912) haben erstmals eine Methode beschrieben, die es erlaubt, die er ythrocytären Plasmodienformen in dextrosehaltigen Nährlösungen in vitro zu züchten. Seither ist diese Technik unter Anwendung von sauerstoffdurchströmten Nährmedien komplexer Zusammensetzung verbessert worden. Gute Resultate ergibt die «Rocker-dilution and perfusion»-Technik (Geiman und Mitarbeiter 1946). Da in der Kultur eine starke Parasitenvermehrung erzielt werden kann (durchschnittliche Vermehrung z. B. für Pl. knowlesi 3,9mal in 23 Stunden), wäre diese Methode an sich ideal zur Parasitenanreicherung für diagnostische Zwecke in verdächtigen Fällen, wo im dicken Tropfen keine Parasiten nachweisbar sind, kommt aber bei der Kompliziertheit der Technik kaum in Frage. Als einfachste Methode für Diagnosen kann die Blutkultur nach Bass und Johns, variiert nach Thomson und Thomson (1913), empfohlen werden.

Die Züchtung primärer und sekundärer ex oer ythrocytärer Plasmodienstadien in Gewebekulturen gelingt nur bei Vogelplasmodien; am besten nach der Methode von Hawking (1944, 1945) mit Knochenmark und Milzgewebe infizierter Kücken und Kanarienvögel in Carrel-Flaschen mit Tyrode-Lösung und Geflügelserum. In den Gewebekulturen entwickeln sich bei Pl. gallinaceum als frühestes Stadium Cryptozoiten zu Metacryptozoiten. Sporozoiten konnten bis jetzt auf Gewebekulturen nicht zur Entwicklung gebracht werden. Die Versuche, exoerythrocytäre Stadien von Pl. vivax in Lebergewebe zu züchten (Dubin und Mitarbeiter 1950), blieben auf Grund der technischen Schwierigkeiten bisher ohne Erfolg. Die in vitro-Zucht menschlicher Plasmodien, für welche ja kein geeignetes Versuchstier existiert, wird für die Malariaforschung nicht nur für die weitere Abklärung des Lebercyclus, sondern besonders im Rahmen immunologischer und pharmakologischer Teste von Bedeutung sein.

VIRUS-KRANKHEITEN

Im vorausgehenden Kapitel ist die Rolle der Stechmücken bei der Aufnahme und Weitergabe des Malariaparasiten geschildert worden. Man vergegenwärtige sich bei diesem typischen Fall cyclischer Übertragung noch einmal, wie das Plasmodium, ein Einzeller, seinen aus recht verschiedenartigen Vermehrungsphasen zusammengesetzten Entwicklungscyclus zum Teil im Menschen, zum Teil in der Mücke zurücklegt. Je nach der Phase, in der sich der Erreger befindet, zeigen sich bestimmte Affinitäten zwischen ihm und dem lebenden Substrat, auf dem er gedeiht. Dies hat zur Folge, daß er sich abwechselnd in der menschlichen Leber, in den Erythrocyten,

in der Wandung des Mückendarms oder in den Speicheldrüsen des Insekts lokalisiert. Aus der laufenden «Umspezialisierung» der verschiedenen Stadien ergibt sich gewissermaßen ganz von selbst der Infektionsgang, dessen Anfang und Ende sich immer wieder zum ununterbrochenen Kreislauf verknüpfen. Ähnliches finden wir bei vielen andern Erregern, ob es sich nun um einzellige Protozoen, um vielzellige Würmer oder um Spirochaeten und Rickettsien handelt, deren Lebenseinheit gar nicht als Zelle im klassischen Sinne erkannt werden kann.

Wenn wir nun anschließend einen kurzen Seitenblick auf zwei Viruskrankheiten — Gelbfieber und Dengue — werfen, so hat dies verschiedene Gründe. Erstens gehören sie, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, in diesen den Mücken gewidmeten größeren Abschnitt, weil sie ebenfalls ausschließlich durch Nematoceren übertragen werden. Zweitens verdienen sie erwähnt zu werden, weil sie für die Tropenzone besonders bedeutungsvoll sind. Außerdem ist es aber in einem allgemeinen Zusammenhang interessant, den Infektionsgang dieser optisch nicht wahrnehmbaren, filtrierbaren Erreger auf Grund der heutigen Kenntnisse vergleichsweise zu beurteilen.

1. GELBFIEBER

Das Gelbfieber, in waldigen Gebieten auch Dschungelfieber genannt, ist sowohl im tropischen Afrika als in Südamerika verbreitet. Es wird in erster Linie durch Aedes aegypti¹ und durch einige andere Aedes-Arten übertragen, in Südamerika vor allem durch verschiedene waldbewohnende Stechmücken-Arten des Genus Haemagogus.

Ein von Gelbfieber befallener Mensch ist kaum länger als drei oder vier Tage, vom Ausbruch der Krankheit an gerechnet, für die Mücke infektiös. Nur während dieser Zeit ist das Gelbfieber-Virus im Blut vorhanden und kann beim Saugakt aufgenommen werden. Man bezeichnet als Inkubationszeit der Mücke die Periode, die verstreicht, bis das Virus aus dem Darm in deren Speicheldrüsen vorgedrungen ist, d. h. bis das Insekt durch Stich wieder einen Menschen infizieren kann. Die Dauer dieser Zeit hängt von der Außentemperatur ab und beträgt bei 26—30°C 9 bis 12 Tage (BAUER und HUDSON 1928); sie kann durch Abkühlen auf 23°C

¹ Zur Morphologie, Biologie und Entwicklung von Aedes aegypti siehe Seiten 44 ff.).

um etwa 10 Tage verlängert, durch Temperatursteigerung auf 37° C bis auf 4 Tage herabgemindert werden (DAVIS 1932).

Es ist nachgewiesen, daß sich das Gelbfieber-Virus schon einige Tage vor dem Ablauf der Inkubationszeit im Mückenkörper ausgebreitet hat. Werden nämlich einige Tage nach der infizierenden Blutmahlzeit Aufschwemmungen verschiedener gesonderter Mückenteile hergestellt und Laboratoriumstieren gespritzt, so erweisen sie sich bereits als infektiös (HINDLE 1929, ARAGÃO und DA COSTA LIMA 1929, DAVIS und SHANNON 1930). Das Virus durchdringt die Darmwand, ist im Abdomen, im Thorax, in den Beinen, den Flügeln und endlich auch in den Speicheldrüsen der Mücke nachweisbar. Und doch scheint es sich nicht um ein ganz wahlloses Durchdringen sämtlicher Gewebe, bzw. Zellen, zu handeln, denn es steht fest, daß wohl die Ovarien, bzw. ihre Hüllgewebe, infiziert sein können, daß aber die Eier virusfrei bleiben, indem nie eine Übertragung auf die nächste Generation einwandfrei festgestellt werden konnte (Frobisher, Davis und Shannon 1931).

Eine einmal infizierte Mücke bleibt es zeitlebens, und ihr Virusvorrat kann sich, auch bei regelmäßiger Speichelabgabe, nicht erschöpfen. Vielleicht vermehrt er sich in den Speicheldrüsen selbst oder erhält Nachschub aus dem übrigen Mückenkörper. — Auf das Insekt selber hat das Virus keine pathogene Wirkung, und es tritt auch keine Verkürzung der Lebensdauer ein, wie 6- und 8-wöchige Kontrollen infizierter Mücken ergeben haben.

2. DENGUE

Auffallend ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Dengue, jener in der tropischen und subtropischen Zone aller Kontinente verbreiteten Viruskrankheit, die trotz mancher Analogien weniger gefährlich ist als das in der Regel tödlich verlaufende Gelbfieber. Auch hier sind die Überträger Aedes aegypti und einige andere Aedes-Arten (jedoch keine Vertreter der Gattung Haemagogus). Im Fall der Dengue wird der Patient schon am Tag vor dem Auftreten der ersten Fieber für die Mücke infektiös und bleibt es bis zum 4. oder 5. Tag, dann verschwindet das Virus aus dem Blut. Der Infektionsgang in Aedes ist mit demjenigen des Gelbfiebervirus identisch, nur daß die Speicheldrüsen vielleicht etwas schneller, nämlich schon am 8. Tag, infektiös werden. Auch hier bleibt die Infektion zeitlebens erhalten.

Kommen wir jetzt auf die den Abschnitt einleitenden Überlegungen zurück, so können wir feststellen, daß sich die Viren bei ihrer Passage durch den Überträger nicht viel anders verhalten als manche sichtbare ein- oder vielzellige Erreger. Auch die Viren verlassen den Darm, der sie aufgenommen hat, schwärmen durch die Haemolymphe aus in fast alle Organe des Körpers und lokalisieren sich schließlich in der Speicheldrüse, dem eigentlichen Übertragungsorgan, dessen Funktion die Weiterführung des Cyclus garantiert. Der Ablauf des Infektionsganges ist somit überall prinzipiell ähnlich, nur daß es bei den Viren besonders schwer verständlich ist, wie sich diese submikroskopischen Gebilde gemäß den bestehenden Affinitäten «gerichtet» vorwärtsbewegen, wo wir doch keine Anhaltspunkte dafür besitzen, daß ihnen Eigenbewegung zukommt. Wenig weiß man auch darüber, ob sie, wie andere Erreger, im Überträger bestimmte vorübergehende Veränderungen erfahren, d. h. etwa eine Phase durchlaufen, während der sie für den Warmblüter-Träger nicht infektiös sind, wie dies für manche andere Erreger zutrifft (Plasmodien, Trypanosomen, Leishmanien, Würmer). Es scheint aber, daß man aus Davis und Shannon's (1930) Inokulationsversuchen mit verschiedenen Mücken-Körperteilen eher schließen darf, daß die Viren, ähnlich wie die Rickettsien und gewisse Spirochaeten, ihre Virulenz für den Warmblüter während der ganzen Insektenpassage nie einbüßen.

FILARIOSEN

ONCHOCERCIASIS

Der Fall der Onchocerciasis, der schon im allgemeinen Teil (S.8) erwähnt worden ist, soll hier etwas eingehender behandelt werden als Beispiel für die cyclische Übertragung eines parasitischen Wurmes durch Mücken. Wenn wir von gewissen Besonderheiten dieser verbreiteten tropischen Wurmkrankheit absehen, so kann ihre Aetiologie auch zur Illustration ähnlicher Verhältnisse dienen, wie sie bei der Übertragung anderer Filariden durch Stechmückenoder Chrysops-Arten vorliegen. Wir erinnern z. B. an Wuchereria bancrofti, Loa loa, Mansonella, Dipetalonema und verweisen auf die Tabellen 1 und 2 (S. 18, 21).

Überträger: Simuliidae (deutsch: Kriebelmücken, engl.: Buffalo gnats, franz.: maringouins), und zwar folgende 6 Arten:

```
Simulium damnosum
Simulium neavei

Simulium ochraceum
Simulium metallicum (Eusimulium avidum)
Simulium callidum (Eusimulium mooseri)
Simulium haematopotum

in Zentral- u.
Südamerika
```

Erreger: Onchocerca volvulus (Leuckart 1893)

Synonyme für Onchocerciasis:

```
deutsch: } Onchocercose
```

englisch: Onchocercosis, blinding filarial disease.

Befallene Organe:

- a) beim Überträger: Darm, Thoraxmuskulatur.
- b) beim Träger: Subcutanes Bindegewebe, Auge.

Geographische Verbreitung:

Tropisches Afrika: Liberia, Sierra Leone, Goldküste, Dahomey, Nigeria. Kamerun, Tschad, Sudan, Uganda, Kenya, Tanganyika.

Nyasaland, Kongo.

Mexiko

Zentral- und Süd-Amerika: Guatemala (Staat Chiapas), Venezuela, Surinam. Französisch-Guayana.

Die Onchocercose ist in Afrika besonders stark verbreitet und beziffert sich nach guten Schätzungen auf ca. 19 Millionen Fälle, denen in Zentralund Südamerika nur etwa 1 Million gegenübersteht. Es besteht die Vermutung, daß der parasitische Wurm im vorigen Jahrhundert durch schwarze Sklaven in Südamerika eingeschleppt worden ist und in dort vorhandenen Simulienarten neue Überträger gefunden hat. Dieser Fall bildet gewissermaßen das Gegenstück zu demjenigen des Sandflohs, der in umgekehrter Richtung im Ballastsand von Sklavenschiffen von Südamerika nach der westafrikanischen Küste gelangt ist (S. 365 f.).

Wichtige Entdeckungen zur Actiologie

1893 beschreibt Leuckart zum erstenmal Volvulus-Knoten auf Grund von fixiertem Material, das von der Goldküste stammte, und erkennt im Erreger einen parasitischen Wurm. Robles meldet 1906 und 1919 das Vorhandensein der Krankheit in Guatemala, beschreibt ihren Verlauf besonders auch beim Befall des Auges und vermutet erstmals, daß Simulien als Überträger in Frage kommen. Hier ist auch Brumpt zu erwähnen, welcher in der das Auge parasitierenden Filarie eine besondere Art (O. «caecutiens») zu sehen glaubte. Für Mexiko sind maßgebend die Arbeiten von Hoffmann (1930), Hoffmann u. Vargas (1931). Vargas (1942, 1945) und Mazzotti (1948), für Zentralamerika diejenigen von Strong und Mitarbeitern (1934 bis 1939), die auch interessante Vergleiche zwischen der afrikanischen und amerikanischen Onchocercose anstellen. Blacklock hat 1926—1927 die Aetiologie der Krankheit in Afrika. speziell die Übertragung durch Simulium damnosum, erstmals einwandfrei klargestellt. Im Belgischen Kongo ist das Problem bearbeitet worden von Dubots (1917), van den Berghe (1941), Lebied (1950) und Wanson (1950), auf des-

sen reichhaltige Abhandlung mit interessanten experimentellen Beiträgen und einem ausführlichen Literaturverzeichnis hier besonders hingewiesen sei; ihr sind auch verschiedene wertvolle technische Angaben, die hier folgen, entnommen worden.

1. Die Simulien, ihre Biologie und Entwicklung

Obschon die Simuliidae äußerlich kleinen Fliegen ähnlich sehen (T. II 7), werden sie systematisch bei den Diptera-Nematocera, also bei den Mücken eingeordnet. Ihre Lebensweise zeigt manche verwandte Züge mit den bereits geschilderten Stechmücken. Auch hier sind nur die Weibchen blutsaugend, während die Männchen Blüten besuchen. Bei der Entwicklung wird eine vollständige Metamorphose durchlaufen, und die Brut ist an das Wasser — und zwar an rasch dahinfließendes — gebunden. Die Weibchen entfernen sich nie sehr weit von ihren Brutplätzen, und das ist auch der Grund, weshalb die durch sie übertragene Onchocercose ausschließlich bei Menschen beobachtet wird, die an Flüssen oder stark fließenden Bewässerungsanlagen wohnen, wie Fischer, gewisse Plantagenarbeiter usw.

Die einzige wohl ausschließlich am Menschen blutsaugende Simulienart ist S. ochraceum, alle übrigen übertragenden Arten, d. h. S. damnosum, neavei, metallicum, callidum, haematopotum, sind anthropo-zoophil, indem sie neben dem Menschen auch Wild- und Haustiere angehen. Fast alle nicht übertragenden Simulienarten aber ernähren sich von Vogel- oder Säugerblut. Solche zoophile Arten können denn auch — zusammen mit gewissen Culicoidesarten — zu Überträgern tierischer Onchocercosen werden: Pferd (Sehnen, Nackenbänder), Rind (Aorta), Büffel, Antilopen usw. Es gibt eine ganze Anzahl tierischer Onchocercosen, die aber hier nur nebenbei erwähnt seien. Es ist möglich, daß wilde Wiederkäuer auch als Reservoir der menschlichen Onchocercose funktionieren.

Die Simulien vermehren sich in tropischen Gegenden sozusagen das ganze Jahr hindurch. Das frisch geschlüpfte Weibchen kopuliert und nimmt in der Regel bald eine Blutmahlzeit zu sich, setzt sich sodann in der Nähe oder über dem Wasser auf Pflanzen nieder, um die Nahrung zu verdauen und unter Verwertung derselben seine Eier innert 4—5 Tagen zu reifen. Wird die Blutmahlzeit aus irgendeiner Ursache verhindert, so unterbleibt auch die Eireifung. Die ca. 200—250 Eier werden in direkter Berührung mit dem fließenden Wasser abgelegt, indem sich das Weibchen auf die strom-

abwärts gerichtete Seite eines aus dem Wasser herausragenden Felsens, einer Wasserpflanze oder dergleichen setzt. Von den Weibchen gewisser Simulienarten wird behauptet, daß sie sich zur Eiablage unter die Wasseroberfläche begeben. Die Gesamtentwicklung dauert nun 9 Tage: schon nach etwa 4 Stunden schlüpfen die Larven, die sich mit einem abdominalen Saugnapf (zuweilen ist noch ein zweiter thorakaler vorhanden) aufrecht an der Unterlage festsetzen¹. Die Atmung erfolgt durch Fadenkiemen, als Nahrung werden Pflanzenteile, Detritus, Algen, Diatomeen usw. aufgenommen. Die 5 durch Häutungen getrennten Larvenstadien werden in 5 Tagen durchlaufen. Die reife Larve baut ein der Unterlage flach aufliegendes, tütenförmiges, stromabwärts offenstehendes Gehäuse. in welchem die Puppe wohnt und ihre langen Fadenkiemen vom sauerstoffreichen Wasser bespülen läßt. Nach 4 Tagen verläßt sie ihr Gehäuse und wird von Luftblasen, die sich unter den Flügeln angesammelt haben, zur Wasseroberfläche emporgetragen, wo dann die Imago ruckartig der Puppenhülle entweicht.

2. Stechakt und Infektion des Überträgers

Die Simulien tropischer Gegenden sind praktisch zu allen Jahreszeiten, außer bei Regen, von Sonnenaufgang bis Sonnenuntergang aktiv. Breitspurig setzen sie sich zum schmerzhaften Angriff auf die Haut. Die paarigen Maxillen und Mandibeln des kurzen Stechrüssels zerschneiden scherenartig die Haut und bearbeiten die Unterhaut und ihre Kapillaren, wodurch ein beträchtlicher Bluterguß entsteht und nach außen meist ein großer Blutstropfen austritt. Innert 5—8 Minuten wird nun der Saugakt vollzogen, indem durch den Hypopharynx der Speichel abgegeben, durch den Labrum-Epipharynx das Blut aufgesaugt und via Oesophag in den Mitteldarm gepumpt wird. Dieser weist keine peritrophe Membran auf.

Wenn eine Kriebelmücke auf der Haut eines mit *Onchocerca* volvulus infizierten Menschen saugt, so nimmt sie die im subcutanen Bindegewebe befindlichen Wurmlarven des sog. Stadiums I in sich auf ². Es scheint, daß der abgegebene Speichel auf die Larven

¹ S. neavei bildet hier eine interessante Ausnahme, indem sich seine Larven (und Puppen) auf Süßwasserkrabben festhalten («Phoresie»).

² Wir verweisen hier auf T. XIII; sie ist auf Grund persönlicher Angaben von Lebied und Wanson zusammengestellt worden.

T. XIII

Schema der Übertragung von Onchocerca volvulus durch Simulium damnosum

Diagramme montrant la transmission d'Onchocerca volvulus par Simulium damnosum

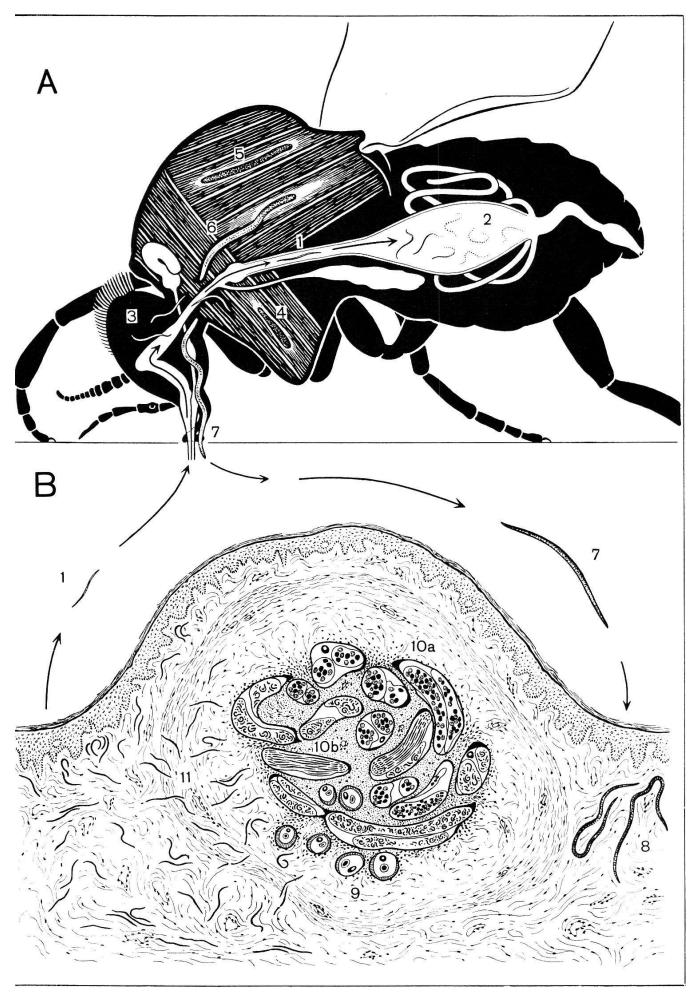
Diagram showing the Transmission of Onchocerca volvulus by Simulium damnosum

- A Cyclus von Onchocerca in Simulium Evolution d'Onchocerca dans la Simulie Cycle of Onchocerca in Simulium
- B Cyclus von Onchocerca im Menschen Evolution d'Onchocerca dans la peau de l'homme Development of Onchocerca in the human skin
 - 1 Simulium infiziert sich beim Einstich in die Haut mit Onchocerca-Larven (Stadium I)

La Simulie, en piquant la peau, absorbe le stade larvaire I d'Onchocerca Simulium, piercing the skin, absorbs larval stage I of Onchocerca

- 2 Ein Teil dieser Larven degeneriert im Mitteldarm Une partie de ces larves dégéni re dans l'intestin Some of these larvae degenerate in the midgut
- 3 Übrige Larven gelangen in Kopf und Brust Les autres larves sont libérées dans la capsule céphalique et le thorax The other larvae are released into the head and the thorax
- 4, 5, 6 Entwicklung der Larvenstadien II, III und IV in der Flugmuskulatur Evolution des stades larvaires II, III et IV dans la musculature alaire Development of larval stages II, III, and IV in the wing muscles
- 7,8 Das infektiöse Stadium dringt beim Stechakt über das Labium in den Menschen ein Le stade larvaire infectieux quitte lors de la piqûre le corps de la Simulie par le labium et pénètre dans la peau de l'homme During the blood meal the infectious larval stage passes through the labium and penetrates the human skin
- 9 Querschnitte geschlechtsreifer männlicher Würmer Individus måles mûrs en coupes transversales Transversal sections of mature male worms
- 10 Schnitte geschlechtsreifer weiblicher Würmer
 - a) Eier im Uterus b) Schlüpfbereite Embryonen Individus femelles mûrs en coupes transversales
 - a) Œufs dans l'utérus b) Embryons prêts à éclore Sections of mature female worms
 - a) Eggs in the uterus b) Embryos ready to hatch
- 11 Würmer im Stadium I beim Ausschwärmen im subcutanen Gewebe Mise en liberté de jeunes vers du stade I dans le tissu sous-cutané Worms of stage I dispersing into the subcutaneous tissue

T. XIII 133



eine besondere Anziehungskraft ausübt und offenbar bewirkt, daß diese während des Saugaktes in die vom Stechrüssel verletzte Stelle der Unterhaut von allen Seiten her einwandern. Man schließt dies aus der Beobachtung (Strong 1934), daß die Zahl der im frischgefüllten Simuliendarm vorgefundenen Larven I um ein Vielfaches diejenige übertrifft, die man normalerweise in einer kleinen Unterhautparzelle antreffen kann, welche etwa dem «Einzugsgebiet» des Stechrüssels entspricht. Bei weitem nicht alle aufgenommenen Larven I gelangen jedoch zur Weiterentwicklung. Viele, besonders die im hinteren Mitteldarmabschnitt liegenden, gehen schon nach 24 bis 48 Stunden ein (T. XIII A 2) und können als Leichen in den Faeces festgestellt werden. Nur diejenigen Larven I, die im Kopfoder Brustfeil meist schon 2—4 Stunden nach der Blutaufnahme durch den Oesophag durchtreten, können den Cyclus weiterführen (T. XIII A. 3). Im Thorax treffen sie auf die starken Bündel der dorsoventralen und longitudinalen Flugmuskulatur und dringen aktiv in deren Fasern ein. Intrazellulär, d. h. im Sarkoplasma der Muskelzellen eingebettet, durchlaufen sie innerhalb der nächsten 5—6 Tage das II., III. und IV. Stadium (T. XIII A. 4—6). Sie werden dabei zu den langen und dicken «Blutwurstformen», aus denen sich dann wieder das schlankere infektiöse Stadium entwickelt. Nach Befunden von Lebied (1950) und Wanson (1950) werden die Flugmuskeln infolge mechanischer und physiologischer Einwirkung der Parasiten in ihrer Leistung so sehr beeinträchtigt, daß infizierte Simulien nur noch zu Distanzflügen von etwa 10 bis 12 km befähigt sind, während bei uninfizierten Individuen solche von über 50 km festgestellt werden konnten. Dies erklärt auch, warum ein Herd von Onchocercose häufig auf ein bestimmtes Dorf oder eine Plantage beschränkt bleibt und nicht auf benachbarte Lokalitäten übergreift. Nur wenn infizierte Menschen aus einem Onchocercose-Gebiet in eine noch Onchocercose-freie, aber von Simulien bevölkerte Gegend überwandern, kann die Krankheit dort ebenfalls Fuß fassen.

Nach ca. 7-tägigem Cyclus hat das infektiöse Larvenstadium die Thoraxmuskulatur verlassen und liegt im Kopf bereit, um beim nächsten Stechakt durch den Rüssel und über die blutende Bißwunde in den menschlichen Körper überzutreten (T. XIII A. und B. 7—8). Das Saugen dauert eben lange genug, um die Infektion mit Sicherheit zu gewährleisten.

Nicht alle, sondern nur die hier genannten 6 Simulienarten sind empfänglich für Onchocerca volvulus, und nur in ihnen können die Larvenstadien des Wurmes — wenigstens zum Teil — ihre Entwicklung normal zurücklegen. Alle anderen Simulienarten sind, soweit bekannt, unempfänglich, d. h. falls sie Onchocerca-Larven in

den Darm aufnehmen, kann sich nicht einmal ein geringer Prozentsatz derselben in der Weise weiterentwickeln, wie es für die Überträger-Arten geschildert worden ist, sondern es gehen sämtliche schon im Darm zugrunde. Es trifft also hier Ähnliches zu wie bei jenen Anophelen, die gegenüber Malaria-Plasmodien unempfänglich sind (S. 111), oder wie für jene Tsetsefliegen- oder Phlebotomus-Arten, in welchen keine Trypanosomen bzw. Leishmanien aufkommen können (S. 213, 156). Und so wie es dort nicht nur empfängliche und unempfängliche Arten, sondern auch gute und schlechte Überträger gibt, hat Wanson für Simulium albivirgulatum eine interessante Zwischenstellung entdeckt. Bei dieser Art können Larvenstadien I von Onchocerca nach infizierender Blutmahlzeit wohl durch den Oesophag in den Thorax und zum Teil sogar bis in die Muskelzellen vordringen. Die Entwicklung des Wurmes bleibt jedoch spätestens auf frühem «Blutwurst»-Stadium stehen, und alle Larven gehen ein, bevor es zu einer Übertragung kommen kann.

3. Onchocerca und die von ihr in der menschlichen Haut hervorgerufenen Reaktionen

Die beim Stechakt unter die menschliche Haut gelangte infektiöse Larvenform entwickelt sich in den meisten Fällen zu einem reifen männlichen oder weiblichen Wurm. Nur wenn die Larve in den Augapfel vorgedrungen ist, kann die Ausbildung nicht bis zur Geschlechtsform weitergedeihen. Normalerweise setzt jetzt eine innere Differenzierung und ein beträchtliches Längenwachstum ein. Dabei bleibt der Wurm nicht etwa in der Nähe der Einstichstelle liegen ¹, sondern er kann sich in der Unterhaut umherbewegen und

¹ Die Annahme, wonach sich die Knoten jeweils an denjenigen Körperstellen bilden würden, wo die Stiche der infizierten Simulien erfolgt sind, besteht heute nicht mehr zu Recht. Sie fußte auf der Beobachtung, daß die unbekleideten Neger eher Knoten an den Beinen und am Rumpf aufweisen, die stärker bedeckt gehenden zentralamerikanischen Eingeborenen dagegen eher am Kopf. Genauere Statistiken haben dies zum Teil widerlegt. Außerdem wäre damit die Knotenbildung im Gehörgang, auf der Pleuralseite der Rippen usw., sowie auch die Augeninfektion nicht erklärt. Die Lokalisation eines Knotens an dieser oder jener Körperstelle dürfte vielmehr durch den zufälligen Zusammenschluß reifender Würmer auf ihren Wanderungen in der Unterhaut zurückzuführen sein.

so an verschiedene Körperstellen, sogar in die Muskulatur, gelangen. Meistens schließen sich aber mehrere heranreifende Würmer beiderlei Geschlechts (im Maximum etwa 7) zu einem Knäuel zusammen und provozieren um sich herum eine typische Gewebereaktion, die zur bekannten Knotenbildung führt.

Der Knoten fängt, falls er oberflächlich liegt, etwa 1 Jahr nach der Infektion an sichtbar zu werden 1 und erreicht erst nach 3 Jahren sein annähernd definitives Ausmaß, etwa von der Größe und Form einer kleinen Kartoffel. Er besteht aus einer vom subcutanen Bindegewebe auf den Reiz der Parasiten hin gebildeten fibrösen Kapsel, in deren weicherem Inneren die Würmer zu einem Knäuel vereinigt eingebettet liegen (T. XIII B.). Die Männchen sind dünne 2-3 cm lange fadenförmige Gebilde mit typisch hakenförmig gekrümmtem Hinterende, welches offenbar Leuckart zur Namengebung «Oncho-cerca» inspiriert hat. Die etwas dickeren Weibchen erreichen die beträchtliche Länge von etwa 50 cm. Allerdings werden die Wurmleiber nicht ohne weiteres sichtbar, wenn man einen Knoten anschneidet, sondern erst nach Anwendung der Mazerationsmethode (S. 138). Männchen und Weibchen bilden im Knoten ihre Geschlechtsprodukte aus und begatten sich; in den Weibchen wachsen die Embryonen heran (T. XIII B 9, 10 a, b). Die Junglarven des Stadiums I verlassen den mütterlichen Uterus, durchdringen die fibröse Kapsel des Knotens und schwärmen im subcutanen Bindegewebe aus, wo sie dann bereitliegen, um allenfalls bei einem Saugakt vom Simulium aufgenommen zu werden.

Wie schon erwähnt, können sich infektiöse Wurmlarven ins menschliche Auge «verirren», wo eine völlige Ausreifung nicht möglich ist. Andere dringen einzeln in die Muskulatur vor, wo sie geschlechtsreif werden, aber natürlich keine Knoten bilden können und deshalb auch nicht reproduktionsfähig sind. Die meisten aber finden sich dank ihrer Affinität zum «Bindegewebe» im Bereich der Unterhaut zu mehreren zusammen und verursachen dort die

Phot. 9/10

Simulien-Biotope — Biotopes des Simulies — Habitats of Simulium

9. Simulium: Brutstätte

Lieux de ponte

Kanaima-Fälle (Venezuela)

Breeding sites

10. Simulium: Jagdgebiet

Territoire de chasse Kanaima-Fälle (Venezuela)

Feeding places

¹ In Afrika hat man bei 10 Monate alten Kindern, in Südamerika sogar schon bei 2—3monatigen Säuglingen Knoten festgestellt.





Bildung von Knoten. Die Lage derselben ist naturgemäß sehr verschieden. Betrifft sie die Unterhaut schlechthin oder etwa einen Lymphknoten, so kommt es zu einer äußerlich sichtbaren Verdikkung, die dann mit Vorliebe an einer Stelle liegt, wo die Haut straff über den Knochen gespannt ist (Schädel, Rippen, Hüften, Ellbogen). Die Statistik ergibt, daß etwa in 75% der Fälle äußerlich sichtbare Knoten vorkommen; 37% von diesen sind am Kopf lokalisiert. Die übrigen 25% betreffen Knotenbildung an verborgenen Stellen, wie im Gehörgang, auf der Pleuralseite der Rippen usw.

Auch die Zahl der Knoten pro Individuum kann je nach dem Infektionsgrad selbstverständlich variieren. Doch ist die Feststellung interessant, daß laut Statistiken in Zentralamerika pro erkranktes Individuum nur je 1—6 Knoten, in Afrika dagegen deren 20—25 entfallen, als ob das Bindegewebe des Negers einen günstigeren Nährboden für Onchocerca bilden würde.

4. Technik zum Studium der Onchocerciasis

HALTUNG UND PRÄPARATION VON SIMULIEN

a) Materialbeschaffung und Zucht

Anthropophile Simulien werden in der Natur am besten tagsüber in der Nähe ihrer Brutplätze (Stromschnellen, rasch fließende Bäche usw.) gefangen, wo sie sich meist in großer Zahl aufhalten. Da sie vom Menschen besonders angezogen werden, ist es günstig, wenn man einen Freiwilligen als Lockmittel zur Verfügung hat. Die auf den entblößten Körperstellen absitzenden Simulien können durch Überstülpen von Glastuben leicht abgefangen und einige Zeit in Gefangenschaft gehalten werden. Der Infektionsindex solcher Wildfänge läßt sich dann nach den auf S. 139 f. angegebenen Methoden ermitteln.

Will man sich uninfizierte Imagines beschaffen, so ist dem Umstand Rechnung zu tragen, daß ein Züchten der Larven im Laboratorium wegen ihres großen Sauerstoffbedürfnisses mit fast unüberwindlichen Schwierigkeiten verbunden ist. Man kann etwa über einem natürlichen, viele Larven und Puppen enthaltenden Brutplatz ein großes, glockenförmiges, feinmaschiges Netz errichten, in welchem sich die an der Wasseroberfläche schlüpfenden Imagines laufend fangen. Einfacher ist jedoch folgende Methode: Es werden aus der Natur an ihrer dunklen Färbung kenntliche, reife Puppen eingebracht; die Wasserpflanzen, an denen sie angeheftet sind, müssen möglichst rasch transportiert werden, am besten in Flußwasser. Im Laboratorium werden die Pflanzen am Boden von Glaskäfigen trocken ausgelegt, worauf nach wenigen Stunden schon zahlreiche Imagines schlüpfen. Nun können die für Versuchszwecke bestimmten Weibehen leicht separiert werden.

Leider können aber weder aus Puppen gezüchtete noch wildeingefangene Simulien in Gefangenschaft ohne weiteres dazu gebracht werden, an Mensch oder Tier Blut zu saugen; einzig bei gewissen afrikanischen Arten kann es dank einer besonderen Technik mit Mühe gelingen (S. 139 f.). Diese Fütterungsschwierigkeiten sowie auch die Unmöglichkeit, bei gefangengehaltenen Simulien Eiablagen zu erzielen, verhindern leider das Aufrechterhalten einer kontinuierlichen Zucht dieser Insekten, und man ist für Versuchszwecke ganz auf die Beobachtung kurzfristig im Laboratorium gehaltener Imagines angewiesen.

b) Konservierung und Präparation

Feuchtkonservierung in Formol (4%) oder in Alkohol (85%), für histologische Zwecke in Dubosco (S. 391). Zur Herstellung von Präparaten ganzer Tiere oder einzelner Körperteile zu Bestimmungs- oder Lehrzwecken gelten die üblichen Methoden der Insektenpräparation (Faure'sche oder Puri'sche Lösung; Rezepte S. 404 f.).

METHODEN ZUR DARSTELLUNG VON O. VOLVULUS

A. Beim Menschen

a) Im subcutanen Bindegewebe

Auf infektionsverdächtigen oder mit Sicherheit von O. volvulus befallenen Individuen können die im Unterhautgewebe befindlichen Wurmlarven mittels Scarification nachgewiesen werden. Es werden z.B. in der Haut über dem Schulterblatt oder besonders vorteilhaft in der Nabelgegend in Abständen von ca. 1 cm (um möglichst ganze Larven zu gewinnen) einige feine Einschnitte gemacht und diesen mehrmals ein Objektträger aufgepreßt, um die mit Gewebesaft und Blut herausgeschwemmten Larven aufzufangen. Nach Giemsa-Färbung (eder schon nativ mit Citrat versetzt im Dunkelfeld) können die Larven leicht gefunden werden.

Zu demselben Ziel führen Biopsien, d.h. das Studium von Hautabrasionen in physiologischer Lösung.

b) In den Knoten

An Patienten operativ entfernte Knoten können histologisch verarbeitet werden (Fixierung: Formol oder Duboscq; Färbung: Hämatoxylin Heiden-HAIN). Man erhält dann das auf T. XIII B schematisch dargestellte Schnittbild.

Will man die Adultwürmer in toto aus dem Knoten isolieren, so ist die folgende Mazerations-bzw. Verdauungsmethode nach Wanson (persönliche Mitteilung) zu empfehlen. Einlegen des frischen, oder, wenn vorfixiert, gut ausgewaschenen Knotens in folgende Lösung:

Nach dieser Behandlung ist die äußere fibröse Kapsel des Knotens verdaut, jedoch noch nicht das bindegewebige Netzwerk, das den Wurmknäuel im Inneren durchzieht. Dieses kann eliminiert werden durch eine weitere 4-lägige Behandlung in einer frischen, wie oben zusammengesetzten Pepsin-Lösung. Diese kann im Verlauf der 4 Tage gegebenenfalls auch 1- bis 2-mal gewechselt werden. Nachher waschen in Wasser, um alle Partikelchen aus dem nun freien Wurmknäuel zu entfernen. Aufbewahren desselben in Alkohol (75%), dem etwas Glycerin beigegeben wird. Die Adultwürmer können auch sorgfältig voneinander isoliert werden, um ihre Zahl, Länge und Geschlecht festzustellen.

B. Beim Simulium

a) Im Nativpräparat

Durch Zerquetschen lebendfrischer Simulien oder in frisch herauspräparierten Thoraxmuskeln können die verschiedenen Larvenformen sichtbar gemacht werden. Hier leistet das Phasenkontrastmikroskop gute Dienste.

b) Im histologischen Präparat

Nach Duboscq-Fixierung (S. 391) können die Simulien in Schnitte zerlegt und die im Darm und in der Muskulatur enthaltenen Larven dargestellt werden. — Will man speziell den Muskelbefall untersuchen, so wird noch folgende Methode empfohlen: Fixieren der Simulien in Alkohol (70%). Isolieren und Eröffnen des Thorax, der nun über Alkohol (50% und 30%) in Wasser übergeführt wird. Die muskulaturhaltigen Thoraxstückehen während 4 Tagen in 1:4 verdünntem Glykhaemalaun (nach Carazzi) färben, gut auswaschen, dann am 5. Tag über die aufsteigende Alkoholreihe in Xylol bringen, wo sie beliebig lang aufbewahrt werden können. Die zu untersuchenden Muskelfasern werden unter dem Binokular in Cedernöl herauspräpariert und auf dem Objektträger in Kanadabalsam eingeschlossen. In solchen Dauerpräparaten können die verschiedenen Larvenstadien leicht erkannt werden.

c) Xenodiagnose

Im Hinblick auf die bereits erwähnte chemische Attraktion, die der Simulien-Speichel auf die Haut-Larven von Onchocerca ausübt (S. 131 ff.), könnte man sich von einem xenodiagnostischen Nachweis durch Ansetzen von Simulienweibchen am Menschen recht guten Erfolg versprechen. Seine praktische Anwendung scheitert jedoch noch an verschiedenen technischen Schwierigkeiten. Auf S. 137 ist mitgeteilt worden, wie man sich nichtinfizierte Simulienweibchen aus frisch eingebrachten reifen Puppen verschafft; es ist auch erwähnt worden, daß sie schwer für längere Zeit zu halten sind, da sie in Gefangenschaft kaum zum Blutsaugen gebracht werden können. Wie Wanson (1950) im Verlauf mühevoller künstlicher Übertragungsversuche zeigen konnte, gelingt es ohne allzu große Schwierigkeiten, Weibehen von Simulium albivir-

gulatum (S. 135) und S. faini nach einer- etwa eintägigen Hungerperiode auf leicht scarifizierter menschlicher Haut zum Saugen zu bringen. Von S. damnosum dagegen, das wegen seiner Überträgereigenschaften in dieser Hinsicht besonders interessant wäre, können nur etwa 20 bis 30% der Versuchsweibchen dadurch zum Stechen veranlaßt werden, daß man Spuren von Zuckerlösung als Lockmittel auf die scarifizierte Hautstelle bringt. Es zeigt dies vielleicht, in welcher Richtung weiter gesucht werden muß, jedoch existiert heute in der Tat für Onchocerca noch keine brauchbare xenodiagnostische Methode.

LEISHMANIASEN

1. Die Haemoflagellaten

Die Familie der Trypanosomidae umfaßt 6 Gattungen von parasitischen Flagellaten, die in den Körpersäften von Pflanzen und Tieren, wenige Arten auch als Parasiten des Menschen leben. Neben einwirtigen Arten (Genus Leptomonas, Crithidia und Herpetomonas), deren Wirte wirbellose Tiere, vornehmlich Insekten sind, haben sich auch solche mit zweiwirtigen Cyclen entwickelt: in Insekt und Pflanze (Phytomonas) oder in Insekt und Warmblüter bzw. Mensch (Leishmania, Trypanosoma).

Phylogenetisch betrachtet besteht die Vorstellung, daß aus den einwirtigen Formen allmählich Arten mit komplizierteren zweiwirtigen Lebenscyclen entstanden seien. So ist denkbar, daß sich einwirtige Flagellaten eines pflanzensaugenden Insektes mit der Zeit an das Milieu der betreffenden Pflanze angepaßt und ihren Lebenscyclus auf diesen 2. Wirt ausgedehnt hätten. Analogerweise könnte auch die Möglichkeit bestehen, daß einwirtige Flagellaten blutsaugender Insekten sich zu zweiwirtigen Parasiten entwickelt hätten, indem diese via Rüssel oder Exkremente auch auf den Blutspender übergegangen wären und sich an dessen Organismus, Blutmilieu oder Gewebe, adaptiert hätten. Außer dieser Annahme einer Evolution vom einfachen einwirtigen zum komplizierteren zweiwirtigen Cyclus besteht ferner die Auffassung, daß aus Arten mit zweiwirtigen Cyclen durch einen Regressionsvorgang sekundär wiederum einwirtige Arten entstehen könnten; eine Ansicht, mit der wir uns im Zusammenhang mit der Klassifikation der Trypanosomen (S. 197 ff.) noch einmal beschäftigen werden.

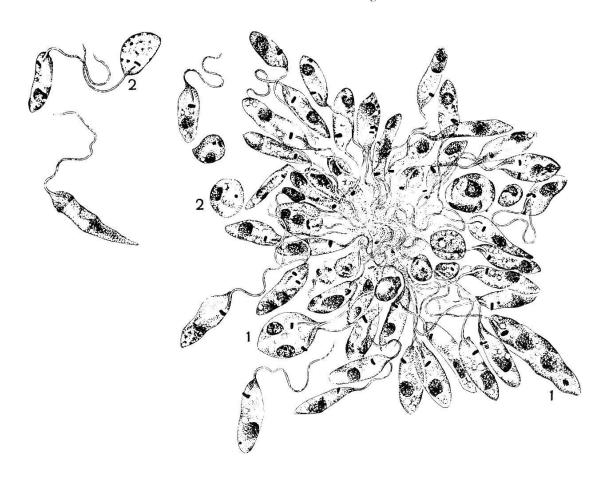


Fig. 2

Leptomonas-Formen von Leishmania brasiliensis aus Kultur Formes leptomonas d'une culture de Leishmania brasiliensis Leptomonad Flagellates of Leishmania brasiliensis from Culture (ca. 2000×)

- 1 Teilungsformen Divisions Dividing forms
- 2 Degenerationsformen Formes en dégénérescence Degenerating forms

Alle Trypanosomiden entwickeln im Verlauf ihres Lebenscyclus einen ausgeprägten Polymorphismus, d. h. sie machen je nach Gattung eine bestimmte Reihenfolge von Entwicklungsstadien durch, die sich morphologisch unterscheiden. Man hat die verschiedenen morphologischen Stufen (Fig. 3) nach der Gattung, bei der die betreffende Form im Hauptwirt auftritt, als Leishmania-, Leptomonas-, Crithidia- und Trypanosomaform bezeichnet. Tabelle 6 (S. 144) zeigt, daß Gattungen mit 2, solche mit 3 und andere mit 4 Entwicklungsstadien vorkommen, sowohl bei einwirtigen wie auch bei zweiwirtigen Arten, was auf Grund unserer vorangegangenen Überlegungen auf gewisse Verwandtschaftsbeziehungen zwischen den verschiedenen Gattungen schließen läßt. So besteht die Hypo-

these, daß die zweiwirtigen Arten des Genus Leishmania aus einwirtigen Leptomonasarten entstanden seien, die zweiwirtigen Trypanosoma dagegen von einwirtigen Herpetomonas abstammen sollen.

Aus der Familie der Trypanosomiden interessieren uns hier einzig die Gattungen Leishmania und Trypanosoma, weil ihnen die 6 menschenpathogenen Arten (Leishmania donovani, tropica, brasiliensis und Trypanosoma gambiense, rhodesiense, cruzi) sowie viele tierpathogene Formen (S. 210 f.) zugehören. Leishmanien und Trypanosomen werden unter dem Begriff der Haemoflagellaten in eine Gruppe zusammengefaßt, weil sich ein Teil ihres Lebenscyclus im Blut von Wirbeltieren, vornehmlich von Säugetier oder Mensch, abspielt. Bei den meisten pathogenen Haemoflagellaten ist ein komplizierter digenetischer Cyclus mit ausgeprägtem Polymorphismus entwickelt. Der Formwechsel ist jeweils mit dem Wirtswechsel verbunden, außerdem kann der Parasit aber auch innerhalb desselben Wirtes polymorph sein.

Wie wir aus Tabelle 6 (S. 144) entnehmen können, werden im Cyclus der Leishmanien nur Leishmania- und Leptomonasformen ausgebildet. Bei den Trypanosomen können dagegen alle 4 Entwicklungsstadien der Trypanosomiden vorkommen.

Zum Verständnis des Infektionsganges, speziell bei den polymorphen menschenpathogenen Trypanosomenarten, folgt hier eine kurze Beschreibung der Haemoflagellaten-Morphologie. Bei Leishmania, Leptomonas, Crithidia- und Trypanosomenform sind grundsätzlich dieselben, für die Trypanosomiden charakteristischen Zellelemente angelegt. Als Unterscheidungsmerkmale dienen vor allem die Lagebeziehung von Zell- und Geißelkern sowie auch das Ausmaß der Geißelbildung und eines mit der Geißel verbundenen weiteren Bewegungsorgans, der undulierenden Membran. Zum Studium der Funktionsstrukturen eines Haemoflagellaten wählen wir die Trypanosomenform, da ihr diagnostisch die größte Bedeutung zukommt. Fig. 3A zeigt eine schematische Darstellung eines Trypanosoms vom Typus der lewisi- oder brucei-Gruppe (Variationen dieser Grundform siehe T. XVI S. 200) mit langgestrecktem, spindelförmigem, seitlich leicht abgeflachtem Protoplasmakörper, der ein relativ stumpfes und ein spitz ausgezogenes Körperende besitzt. Im rundlichen bis ovoiden Zellkern sind nach Trockenfixierung die Chromatinflocken im ganzen Kernraum verteilt (vgl. T. XVI), während nach Naßfixierung das Chromatin im Kernzentrum zusammengeballt ist und von einem achromatischen Ring umgeben wird. Am stumpfen Ende des Trypanosoms liegt der Geißelkern, oder K in et oplast, der aus dem sogenannten Parabasalkorn und dem Blepharo-

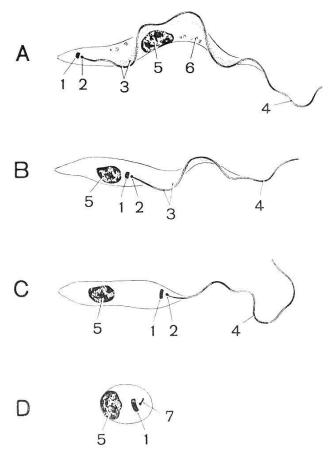


Fig. 3

Grundformen der pathogenen Haemoflagellaten Les quatre types morphologiques des Hémoflagellés pathogènes The Four Morphological Types of Pathogenic Haemoflagellates

- A Trypanosoma

 B Crithidia

 Parabasalkorn
 Appareil parabasal
 Parabasal granule

 Blepharoplast
 Blépharoplaste

 C Leptomonas

 D Leishmania

 Kinetoplast
 Kinétoplast
 - 3 Undulierende Membran mit Randfaden Membrane ondulante avec filament marginal Undulating membrane with marginal portion of flagellum
 - 4 Freie Geißel Flagelle libre Free portion of flagellum
 - 5 Zellkern Noyau Cell nucleus
 - 6 Volutinkörner Grains de volutine Volutin granules
 - 7 Blepharoplast und Geißelrest Blépharoplaste et rudiment du flagelle Blepharoblast and rudiment of flagellum

TABELLE 6

Entwicklungsstadien der Trypanosomidae in Tier und Pflanze

Genus	Form in Avertebrat	Form in Pflanze /Avertebrat	Form in Averte- brat/Vertebrat
Phytomonas		Leishmania Leptomonas	
Leptomonas	Leishmania Leptomonas		
Leishmania			Leishmania Leptomonas
Crithidia	Leishmania Leptomonas Crithidia		
Herpelomonas	Leishmania Leptomonas Crithidia Trypanosoma		
Trypanosoma			Leishmania Leptomonas Crithidia Trypanosoma

plasten zusammengesetzt ist. Nach Anwendung der gebräuchlichen Romanowsky-Färbmethoden erscheint der Kinetoplast meist als einheitlicher Körper. Mit Hilfe von gut differenzierenden cytologischen Methoden sind Parabasalkorn und Blepharoblast jedoch als gesonderte Körperchen darzustellen. Am Blepharoplasten inseriert die Geißel, welche zunächst als sogenannter Randfa-den der und ulierenden Membran, einer Cytoplasma-Ausfaltung, entlangläuft. Je nach Trypanosomenart kann der Randfaden als freie Geißel über das spitzausgezogene Körperende hinausragen oder aber auf die Körperlänge begrenzt sein. In letzterem Falle wird die Form als geißellos bezeichnet (vgl. T. XVI D, E).

Geißel und undulierende Membran sind die Bewegungsorgane der Haemoflagellaten, wobei die mit dem Randfaden verstärkte undulierende Membran durch flossensaumartige Wellenbewegungen den spindelförmigen Körper in Rotation versetzt und

TABELLE 7
Entwicklungsstadien der menschenpathogenen Haemoflagellaten

	Entwicklungsform			
Species	Leishmania	Leptomonas	Crithidia	Trypanosoma
T. gambiense T. rhodesiense			 Speicheldrüse von Glossinen Kultur 	 Blut, Lymph-drüsen, Gerebrospinal-Flüssigkeit von Wirbeltieren Darm und Speicheldrüse von Glossinen
T. cruzi	1. Intrazellulär speziell in Herz- u.Skelettmusku- latur, RES u Ge hirn von Wirbel- tier u. Mensch	1. Intrazellulär beiWirbeltier und Mensch, aber transito- risch	1. Intrazellulär bei Wirbeltier und Mensch, aber transito- risch	1. In Blut und Gewebe v. Wirbeltier und Mensch
	2. Darm von Reduviiden		2. Darm von Reduviiden	2. Rektalampulle von Reduviiden
	3. Gewebekultur		3. Kultur	3. Kultur
L. donovani	1. Intrazellulär im RES des ganzen Körpers von Wir- beltier u. Mensch	1. Mitteldarm u. Pharynx von Phlebotomus		
	2. Gewebekultur	2. Kultur		
L. tropica	1. Intrazellulär im RES der Haut von Wirbeltier und Mensch	1. Mitteldarm u. Pharynx von Phlebotomus		
	2. Gewebekultur	2. Kultur		
L. brasiliensis	1. Intrazellulär im RES von Haut u. Schleimhaut vonWirbeltier u. Mensch	1. Mitteldarm u. Pharynx von Phlebotomus		
	2. Gewebekultur	2, Kultur		

vorwärts bewegt. Bei begeißelten Formen wirkt das heftige Schlagen des freien Geißelendes wie ein Propeller. (Es liegt also nicht das «Schraubendampferprinzip» vor, wie dies bei geschwänzten Zellen, z. B. Spermien, der Fall ist.) Somit ist der Haemoflagellatenkörper in Vorder- und Hinterende polarisiert; Geißel und undulierende Membran erlauben ihm nicht nur eine rasche, freie

Beweglichkeit im flüssigen Medium, sondern die rotierende Bewegung ermöglicht auch das Durchdringen der Gewebe. Die typische Bohrbewegung der Trypanosomen hatte wohl GRUBY, der 1843 die ersten Haemoflagellaten im Froschblut entdeckte, zu der Genusbezeichnung «Trypanosoma», vom Griechischen «der Bohrer», veranlaßt.

Nachdem uns nun die Organisation des Trypanosomenkörpers bekannt ist, läßt sich auch die Struktur der 3 weiteren morphologischen Typen leicht ableiten, wie auch die Entwicklung des einen aus dem anderen, die ja in beiden Richtungen vom Trypanosom über Crithidia und Leptomonas zur Leishmaniaform als auch umgekehrt erfolgen kann.

Als Trypanosomenform bezeichnet man alle Flagellaten. deren Geißelkern hinter dem Zellkern liegt. Durch Wanderung des Geißelkerns unmittelbar vor den Zellkern entsteht aus der Trypanosomenform die Crithidiaform (Fig. 3B). Sie besitzt eine freie Geißel und wie das Trypanosom eine undulierende Membran, die aber hier auf den relativ kurzen Abschnitt des Randfadens, zwischen vorderständigem Kinetoplasten und Körpervorderende. beschränkt ist.

Wandert der Kinetoplast in derselben Richtung noch weiter nach vorn bis an die Peripherie des Vorderendes, so ist die Crithidiaform in die Leptomonas form (Fig. 3 C) übergegangen. Bei diesem Typus fallen selbstverständlich undulierende Membran und Randfaden ganz weg, da die Geißel ja unmittelbar nach ihrem Ansatz am Blepharoplasten frei wird.

Die Leishmania form (Fig. 3 D) bildet sich aus der Leptomonasform durch Verlust der Geißel bis auf den Rhizoplast, aus dem jederzeit eine neue Geißel hervorgehen kann. Im Unterschied zur Trypanosoma-, Crithidia- und Leptomonasform, die eine längliche spindelförmige Gestalt besitzen, zeichnet sich die Leishmaniaform durch ihren rundlichen bis ovalen Umriß aus.

Zur Ernährung der Haemoflagellaten sind keine präformierten Verdauungsorganellen ausgebildet. Die Nährstoffe werden aus dem umgebenden Milieu (Blut-Cerebrospinalflüssigkeit, Lymphe, Gewebesaft beim Wirbeltier: Darminhalt, Speicheldrüsensekrete bei übertragenden Insekten) via Oberfläche absorbiert und so auch die Stoffwechselendprodukte ausgeschieden, die bei pathogenen Arten für den Wirtsorganismus meist toxisch sind. Als Speicherstoffe kommen in Form von Plasmaeinschlüssen sogenannte Volutinkörner vor, die im lebenden Organismus als grünliche. stark lichtbrechende Körperchen erscheinen, sich mit Jod gelb und

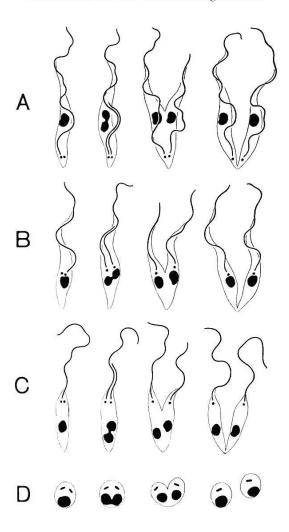


Fig. 4

Teilungsmechanismus bei den vier Haemoflagellaten-Formen Mécanisme de la division des quatre types d'Hémoflagellés Mechanism of Division of the Four Haemoflagellate Forms

A Trypanosoma C Leptomonas
B Crithidia D Leishmania

mit Azurfarbstoffen rot bis violett anfärben. Sie bestehen nach van den Berghe (1942) aus Ribonukleinsäure, einem Speicherstoff, der auch bei andern Einzellern, wie Sporozoen, Rhizopoden, Ciliaten, Hefen und Algen, vorkommt.

Die Fortpflanzung ist in erster Linie als eine vegetative Vermehrung durch Zweiteilung bekannt, die sich bei allen 4 morphologischen Typen nach demselben Modus abspielt (vgl. Fig. 4). Der Vorgang beginnt mit der Teilung des Kinetoplasten (also des Parabasalkorns inklusive Blepharoplast), wobei das eine

der Tochtertiere die Geißel der Mutterzelle behält, das 2. Tochtertier dagegen vom Blepharoplasten aus eine neue Geißel bildet. Während sich diese neue Geißel zur artspezifischen Länge auswächst, teilt sich durch bisher noch wenig bekannte mitotische Vorgänge auch der Zellkern, worauf die Durchtrennung des Cytoplasmas von vorne nach hinten erfolgt. Alle auf Fig. 4 dargestellten Teilungsstadien können im Blut von stark infizierten Laboratoriumstieren (speziell geeignet sind Infektionen mit *T. equiperdum*) beobachtet werden (vgl. dazu auch T. XVI). Außer der Zweitelung ist für *T. lewisi* eine multiple Teilung bekannt, wobei aus einem Trypanosom ähnlich wie bei der Schizogonie mehrere Tochtertiere entstehen.

Über sexuelle Vorgänge bei Haemoflagellaten bestehen bisher noch keine gesicherten Angaben. Von Interesse erscheint uns jedoch die Arbeitshypothese von Fairbairn (1946), welcher auf Grund seiner Beobachtungen bei Trypanosomen der brucei-Gruppe Langform und Kurzform als sexuell verschiedenwertige Stadien interpretiert, aus welchen auf Grund von sexuellen Vorgängen die intermediäre Blutform entstehen soll (S. 204).

2. Klassifikation der Leishmanien

Wie aus Tabelle 7 zu entnehmen ist, entwickelt das Genus Leishmania im Unterschied zu den anderen Haemoflagellaten im Warmblüter keine begeißelte Blutform, sondern ist auf eine unbewegliche Leishmaniaform beschränkt. Im Überträger, wie auch in der Kultur (vgl. S. 141, Fig. 2), kommt dagegen die Flagellatennatur wieder zum Vorschein, indem aus den unbeweglichen Gewebeform en begeißelte Leptomonasformen entstehen.

Die Gewebeform (vgl. T. I, 9) ist rundlich bis ovoid, 2—4,5 μ lang und 1—2 μ breit. Vor dem großen, ovalen Kern liegt der stäbchenförmige Kinetoplast von variabler Größe. Ein zarter Geißelrest (Rhizoplast), der am punktförmigen Blepharoplasten ansetzt, ist bei den Leishmanien selten zu sehen. Im Überträger oder in der Kultur können alle Übergangsstadien von der Leishmaniaform bis zur Leptomonasform beobachtet werden (vgl. Fig. 2). Die Leptomonasformen variieren von kurzer, birnartiger Gestalt bis zu langgestreckten, schlanken Spindelformen mit einer Länge von 14—20 μ und einer Breite von 1,5—4 μ .

Die heute bekannten menschlichen Leishmanien sind morphologisch nicht unterscheidbar. Dagegen lassen sich auf Grund ihrer verschiedenen geographischen Verbreitung, klinischen Manifestationen, serologischen Reaktionen sowie auch ihres Verhaltens auf künstlichen Nährböden (S. 173) 3 Arten abgrenzen: L. donovani, der Erreger der visceralen Leishmaniase, L. tropica der cutanen Leishmaniase und L. brasiliensis, der Erreger der südamerikanischen muco-cutanen Leishmaniase, während L. infantum (infantile viscerale Leishmaniase im Mittelmeergebiet) und L. chagasi (viscerale Leishmaniase in Südamerika) heute als mit L. donovani identisch befunden und deshalb als Varietäten dieser Art zu betrachten sind. Von allen 3 Leishmania-Arten wurde ferner eine Varietät canina abgegrenzt, wobei aber der Erreger der betreffenden Hundeleishmaniase bisher noch durch keine Methode von den entsprechenden menschlichen Arten zu differenzieren war.

Krankheitsform	ALTE WELT	NEUE WELT
Cutane oder Muco- cutane Leishmaniase	L. tropica (WRIGHT 1903) Orientbeule	L. brasiliensis (Vianna 1911) z. B. Uta, Espundia etc.
	Var. c	vanina
Viscerale	L. donovani	L. chagasi
Leishmaniase	(Laveran u. Mesnil 1903) Kala-Azar	(Da Cunha und Chagas 1937)
	L. infantum	Südamer, Kala-Azar
	infantile Kala-Azar im Mittelmeergebiet	
	Var.	canina

Was die Abgrenzung der 3 verschiedenen Leishmania-Arten betrifft, so besteht heute auch vielfach die Ansicht, daß eine Differenzierung in Arten unberechtigt sei. Vielmehr seien die verschiedenen Leishmanien höchstens als biologische Rassen oder auch nur als lokale Varianten zu betrachten, welche vielleicht vom Überträger oder von bestimmten Faktoren der Stammvirulenz abhängig sind.

3. Phlebotomus

Geographische Verbreitung:

Südeuropa, südliches Asien, Afrika, subtropisches und tropisches Amerika. In Peru auf 2500 m festgestellt, kommt aber sonst im allgemeinen nicht über einer Höhengrenze von 800—1000 m vor.

Morphologie

Alle Psychodidae oder Schmetterlingsmücken sind kleine, mottenähnliche Zweiflügler, deren ganzer Körper dicht mit weichen Haaren besetzt ist und an dessen buckligem Thorax die Flügel nach Schmetterlingsart schräg aufgerichtet inserieren («Engelsflügel»). Das Genus Phlebotomus umfaßt zahlreiche Arten von sehr kleinen, ca. 3 mm langen 1, schlanken, gelblich gefärbten Mükken. Von den anderen Genera der Familie der Psychodidae unterscheiden sie sich hauptsächlich durch den langgestreckten Körper, die schlankeren, längeren Flügel und Beine, den langen Stechrüssel mit beißenden Mundgliedmaßen und durch die behaarten, aber unbeschuppten Flügel und deren aufrechte Stellung in der Ruheposition. Zur Bestimmung der Arten bedient man sich verschiedener Merkmale wie z. B.: Variationen in der Anlage des Flügelgeäders, Länge der Palpensegmente, Ausbildung der Mundgliedmaßen, Struktur der Spermatheke des Weibchens und Typus des männlichen Hypopygiums, speziell der Verteilung der Dornen auf dem terminalen Segment des dorsalen Zangenpaares.

Lebensgewohnheiten

Die meisten Phlebotomenarten, aber nur die Weibchen, saugen Blut auf Mensch und Säugetieren, einige aber auch auf Vögeln und Reptilien und nur zufällig auf dem Menschen, wie z. B. P. schwetzi und P. africanus. Praezipitin-Teste ergaben für den wichtigsten Leishmania-Überträger in Südeuropa, P. perniciosus, eine auffallende Vorliebe für das Rind und nur relativ geringe Affinität zu Pferd, Vogel, Hund, Schwein und Mensch. Die meisten Arten

¹ Moskitonetze mit normaler Maschenweite Nr. 18 werden mit Leichtigkeit passiert.

sind nachtstechend und erst nach der Dämmerung, speziell in warmen und feuchten Nächten, aktiv. Licht zieht sie an, wobei große beleuchtete Flächen von größerer Wirkung sind als kleine, wenn auch stärker leuchtende Gegenstände. Tagsüber ruhen die Mücken in Ritzen und Spalten alter Gemäuer, Zementbauten und harter Erde, wo kühle und feuchte Schlupfwinkel zu finden sind: Im Sudan sind es Löcher von Nagern oder Erdspalten, in den Sandwüsten Asiens Wohnröhren von Rennmäusen und Erdhörnchen und in den Steinwüsten Höhlen von Wölfen. Schakalen und Füchsen. Da Phlebotomen schwache Flieger sind und auch gegen den leichtesten Wind nicht ankommen, ist ihr Lebensraum auf ein Gebiet von 1-2 km im Umkreis beschränkt. Die Jahreszeit der größten Phlebotomendichte entspricht wie bei den Stechmücken (S. 110 f.) auf allen Breitengraden den Monaten der größten Wärme und Feuchtigkeit. Nördlich des Aequators z. B. ist ihre Häufigkeit zwischen April und November am größten mit einem Gipfel in August und September.

Als ein spezifisches Merkmal ihres Verhaltens sei der ruckweise Zickzack-Flug erwähnt, mit dem sie auf der Wand zu entweichen suchen, wenn man sie fangen will. Ferner gehen Phlebotomen ihre Beute nie direkt an, sondern nähern sich nur langsam unter wiederholtem Absitzen. In Häusern verharren sie meist eine Weile an den Wänden, bevor sie Blut saugen.

Entwicklung

Die Kopulation der Phlebotomen kann vor oder nach der ersten Blutmahlzeit des Weibchens stattfinden. Manche Arten, wie z. B. P. papatacii, legen nur einmal Eier ab und brauchen zu deren Reifung nur eine Blutmahlzeit, während die Mehrheit der Leishmanien-übertragenden Arten (z. B. P. perniciosus) mehrmals Eier ablegen und demgemäß zur Reifung der verschiedenen aufeinanderfolgenden Eischübe auch mehrere Blutmahlzeiten benötigen. 30-36 Stunden nach der Blutaufnahme legt das Weibchen in einer dunklen, feuchten Ritze 30-50 Eier. Je nach Art ist der Brutplatz verschieden: Schuttablagen, lockere Erde, sandiger Boden, feuchte Ritzen und Spalten in Felsen, zerfallende Mauern oder Erdabhänge kommen in Frage. Die schlanken, ca. 0,4 mm langen Eier, die durch einen klebrigen Überzug aneinandergeheftet sind, erscheinen unmittelbar nach der Ablage völlig durchsichtig und farblos, dunkeln aber schon nach wenigen Stunden nach. — Nach 6-12 Tagen schlüpft eine raupenartige, segmentierte, grauweißliche Larve, die durch einen großen Kopf mit auffälligen dunkelbraunen, gezähnten Mandibeln ausgezeichnet ist. Jedes Abdominalsegment ist mit einer Querreihe von gezähnten Dornen besetzt, welche je nach Art verschieden geformt sind. Ferner trägt das Endsegment des Abdomens als charakteristisches Merkmal ein inneres Paar langer und ein äußeres Paar kurzer Schwanzborsten. — Bis zur Verpuppung macht die Larve während einer Periode von 25 bis 35 Tagen 4 Häutungen durch. Sie lebt von abgestorbenen Blättern und stickstoffhaltigen Abfällen. Im Laboratorium kann man die Larven von P. papatacii und P. perniciosus in einer Mischung von Erde und Meerschweinchen- oder Kaninchen-Faeces aufziehen oder mit Filtrierpapier, das mit organischen, stickstoffhaltigen Substanzen imprägniert ist, ernähren (vgl. auch S. 170). — Die Puppe ist an ihrem dreieckigen Kopf mit auffälligen, lappigen Antennenanlagen und am gekrümmten Abdomen, an welchem die letzte larvale Haut angeheftet bleibt, leicht zu erkennen. Thorax und Abdomen sind zu beiden Seiten mit kleinen Dornen besetzt. Das Puppenstadium dauert 6-14 Tage. Die Imagines, welche in feuchten Nächten ausschlüpfen, haben eine nur kurze Lebensdauer von ca. 14 Tagen, während die ganze Entwicklungsperiode von der Eiablage bis zum Schlüpfen der Imago ca. 7 Wochen in Anspruch nimmt.

Medizinische Bedeutung

Der Stich von Phlebotomus verursacht eine juckende Papel, welche von einer erythematösen Zone von ca. 10—20 mm Durchmesser umgeben ist. Häufig entwickelt sich im Zentrum der Papel eine Gewebsnekrose. Bei sensibilisierten Individuen können sich nach dem Stich Unwohlsein, Übelkeit und Fieber einstellen.

Als Krankheitsüberträger haben die Phlebotomen eine vielfältige Bedeutung, da sie nicht nur die Leishmaniase (Kala-Azar, Orientbeule, Espundia), sondern auch eine Viruskrankheit. das Papataci-Fieber (oder 3-Tage-Fieber, auch Phlebotomus-Fieber) und eine Bartonellosis (Oroya-Fieber oder Verruga peruana) übertragen. Die Überträger des Papataci-Fiebers, das im Mittelmeergebiet und im südlichen Asien vorherrscht, sind *P. papatacii*, vermutlich auch *P. perniciosus* und *P. minutus*. In Südamerika wird die Bartonellosis durch *P. verrucarum* und *P. noguchii* übertragen. — Die wichtigsten Überträger der Leishmaniasen sind diejenigen Arten, die während ihres Lebens mehr als eine Blutmahlzeit zu sich nehmen. Sie sind, nach Ländern geordnet, auf Tabelle 8 aufgeführt.

TABELLE 8

Natürliche Überträger der Leishmanien

L. donovani

Südliches Europa u. Nordafrika P. perniciosus Griechenland P. major Algerien und Tunis P. longicuspis

Anglo-Ägypt. Sudan P. langeroni, var. orientalis

Indien P. argentipes

China P. chinensis, P. sergenti var. mongolensis

Ferner stehen als Überträger im Verdacht P. papatacii (Spanien und Zentralasien) sowie P. argenti und P. minutus.

L. tropica

ItalienP. perfiliewiFranz. WestafrikaP. roubaudiGeorgienP. perniciosusIndien, GriechenlandP. sergenti

Mittelasien P. papatacii, Hauptüberträger für den

Menschen

P. caucasius, Hauptüberträger für die

Nagetiere

Ferner als Überträger in Höhlen von

Nagern und in menschlichen Wohnungen:

P. kaudelakii u. P. chinensis

L. brasiliensis

Brasilien P. migonei, P. pessoai, P. whitmanii, Im übrigen Südamerika zusätzlich P. longipalpis u. P. squamiventris

4. Infektionsgang

(Cyclische Übertragung durch Phlebotomus, vgl. T. XIV.)

Die Gewebeformen eines an Leishmaniase erkrankten Menschen oder Säugetieres gelangen mit der Blutmahlzeit in den von einer peritrophen Membran ausgekleideten Darm der Phlebotomus-Mücke. Bei der offenen Form der Leishmaniase (Orientbeule, südamerikanische Haut- und Schleimhautleishmaniase, offene Formen der L. donovani-Infektionen, vgl. S. 160 f.) infiziert sie sich durch das Saugen an Geschwüren und Geschwürrändern, indem sie mit Exsudat oder mit Blut R.E.S.-Zellen, die von Leishmanien befallen sind, oder aus zerstörten R.E.S.-Zellen freigewordene Leishmanien aufnimmt. Im Falle der geschlossenen Krankheitsform (ge-

T. XIV

Schema der Leishmania-Übertragung durch Phlebotomus Diagramme montrant la transmission de Leishmania par Phlebotomus

Diagram Showing the Transmission of Leishmania by Phlebotomus

- A Cyclus im Verdauungstrakt von Phlebotomus Cycle dans le système digestif du Phlébotome Cycle in the digestive tract of Phlebotomus
- B Cyclus im RES des Menschen Cycle dans le système réticulo-endothélial de l'homme Cycle in the reticulo-endothelial system of man
 - 1 Von Phlebotomus in die Stichwunde ausgewürgte Leptomonas-Formen Formes Leptomonas régurgitées par le Phlébotome pendant la piqûre Leptomonad flagellates introduced by the puncture of Phlebotomus
 - 2 Aus Leptomonas entstandene Leishmania-Form wird von RES-Zelle phagocytiert
 Transformation en forme leishmanienne qui est phagocytée par une cellule réticulo-endothéliale
 Leishmania form developed from Leptomonas is phagocyted by reticulo-endothelial cell
 - 3 Vermehrung in RES-Zelle Multiplication des Leishmanias dans la cellule r.-e. Multiplication in r.-e. cell
 - 4 Aus platzender RES-Zelle frei werdende Leishmania-Formen werden wieder phagocytiert

Des Leishmanias libérées sont phagocytées par d'autres cellules r.-e. Leishmania forms, released by rupturing r.-e. cell, are again phagocyted

5 Freie oder in RES-Zellen eingeschlossene Leishmania-Formen können von Phlebotomus mit dem Blut aufgenommen werden Des formes leishmaniennes libres ou englobées dans des cellules r.-e. peuvent être absorbées avec le sang par le Phlébotome

Leishmania forms contained in r.-e. cells as well as free ones can be ingested by Phlebotomus together with blood

6 Festsitzende RES-Zellen sollen Leishmania-Formen durch Pseudopodien aufeinander übertragen

Transmission supposée de Leishmanias d'une cellule à l'autre par l'intermédiaire de pseudopodes Stationery cells of r. a. system are supposed to transmit Leishmania forme

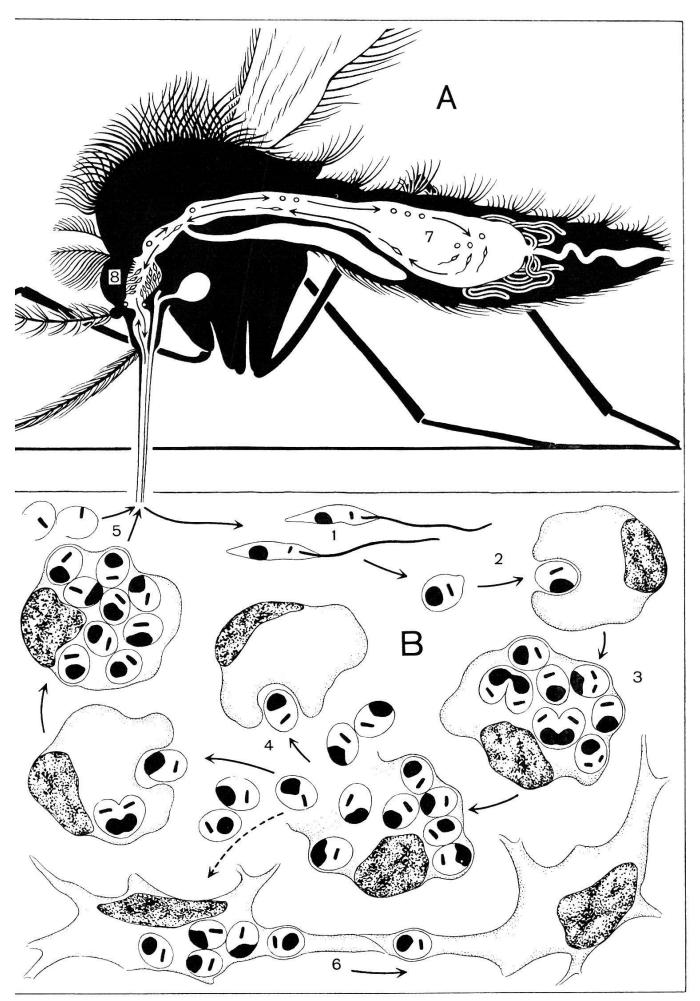
Stationary cells of r.-e. system are supposed to transmit Leishmania forms through pseudopodia

7 Mit dem Blut eindringende Leishmania-Formen verwandeln sich im Mitteldarm von Phlebotomus zu Leptomonas-Formen Des Leishmanias absorbées avec le sang se transforment dans l'intestin moyen du Phlébotome en formes Leptomonas

Leishmania forms, carried with the blood, develop in the midgut of Phlebotomus into leptomonad flagellates

8 Aus dem Mitteldarm stammende Leptomonas-Formen setzen sich im
Pharynx mit der Geißel fest und liefern die infektiösen Formen
Des formes Leptomonas, provenant de l'intestin moyen, se sont fixées
avec leurs flagelles dans le pharynx et fournissent les formes infectieuses
Leptomonas forms coming from the midgut are fixed with their flagella
in the pharynx and develop the infectious forms

T. XIV 155



schlossene Form von L. donovani-Infektionen) können die Gewebeformen mit dem Blut, das zu gewissen Perioden der Krankheit mit Leishmanien befallene Monocyten enthält, in den Überträger gelangen. Im Mitteldarm der Mücke werden auch die intrazellulären Gewebeformen befreit und bilden sich zu Leptomonasformen um, welche sich bis zum 3. Tag nach der Blutmahlzeit stark vermehren und nach und nach in den Vorderdarm zurückwandern. Am 4. bis 8. Tag p. i. haben sich dichte Agglomerationen von Leptomonasformen im Pharynx angesammelt, die mit dem freien Geißelende nach dem Lumen gerichtet, an der Pharvnxwand angeheftet sind und sich durch fortgesetzte Teilungen vermehren, bis der Pharvnx der Mücke durch die Massen verklumpter Flagellaten blockiert wird. Bei starken Infektionen können die Parasiten auch aus dem Pharynx weiter nach vorne bis in die Mundhöhle eindringen und die Proboscis befallen. Die Übertragung der für Mensch und Tier infektiösen Leptomonasformen muß man sich ähnlich vorstellen wie die jenige der Pestbazillen durch Xenopsylla cheopis (S. 293 ff.). Da das aufgesaugte Blut in dem verengten Pharvnx gestaut wird, muß es von der Mücke wieder ausgeworfen werden, wobei gleichzeitig Parasiten losgerissen und in die Stichwunde ausgewürgt werden. — Nach Feng (1950/51) muß zwischen gut und schlecht übertragenden Phlebotomen unterschieden werden, und zwar soll dies hauptsächlich von der Haltbarkeit der peritrophen Membran abhängen. Bei P. chinensis z. B. wird dieselbe bald brüchig, was zur Folge hat, daß die Leptomonasformen ungehemmt in den Proventrikel vordringen können. Bei P. monyolensis dagegen bildet die peritrophe Membran eine solide Hülle um den Darminhalt und verhindert die Infektion des Proventrikels, indem die Erreger schließlich so eingepackt anal ausgestoßen werden.

8—10 Tage nach der Aufnahme des Parasiten ist die Mücke infektiös. Leptomonasformen aus dem Pharynx der Phlebotomen, die beim Stich durch das Blutsaugrohr unter die Epidermis eines neuen Wirtes gelangen, runden sich im Gewebe zu Leishmaniaformen ab und werden von den R.E.S.-Zellen der Subcutis (phagocytierende Histiocyten oder neutrophile Leukocyten und Monocyten. die durch den Eintritt des Fremdkörpers angezogen werden) gefressen. Den Verdauungsfermenten der Phagocyten gegenüber sind die Leishmanien jedoch resistent und werden im Inneren der Zellen nicht abgetötet, sondern finden im Cytoplasma der Wirtszelle einen bekömmlichen Nährboden. Sie beginnen sich zu vermehren, bis die R.E.S.-Zelle schließlich von einer großen Menge durch Teilung entstandener Leishmanien angefüllt ist, die, zu charakteristischen Rosetten gruppiert, in den Vakuolen des Cytoplasmas liegen (vgl. T. I, T. XIV B). Allmählich geht die mit Leishmanien vollgepfropfte

Wirtszelle zugrunde und zerfällt, wobei die Parasiten befreit und von neuen R.E.S.-Zellen phagocytiert werden. Außer dieser Möglichkeit des Aussäens von Parasiten durch befallene und zerfallende R.E.S.-Zellen besteht weiter die Vorstellung, daß, speziell bei festsitzenden Phagocyten, durch feine Cytoplasmafortsätze, mit welchen sie untereinander verbunden sind, die Leishmanien von einer Zelle zur anderen weitergegeben werden können (vgl. T. XIV B 6).

Alle Leishmaniase-Arten, auch die viscerale, erzeugen denselben Primäraffekt, d. h. die Infektion beginnt immer mit dem Befall des cutanen R.E.S. Während sich die Parasiten bei der Haut- und Schleimhautleishmaniase (L. tropica und L. brasiliensis) aber im allgemeinen auf das R.E.S. von Haut und Schleimhaut beschränken, breiten sie sich bei der visceralen Leishmaniase (L. donovani) im R.E.S. des ganzen Körpers aus und können auch in Körperausscheidungen wie Stuhl, Urin und Nasenschleim nachgewiesen werden.

Aus dem Tierexperiment ist bekannt, daß die Leptomonasform der Leishmanien nicht nur durch den Stich eines Phlebotomus im Körper des Warmblüters zur Entwicklung gelangen kann, sondern auch über den Verdauungsweg, durch Verschlucken infizierter Schmetterlingsmücken oder ihrer Exkremente. Eine Infektion kann außerdem zustande kommen, wenn ein Phlebotomus zerquetscht und sein leptomonadenhaltiger Körpersaft in die Haut eingekratzt wird.

5. Leishmania donovani

(LAVERAN und MESNIL 1903)

Überträger: Phlebotomus.

Synonyme für die durch L. donovani erzeugte Leishmaniase:

deutsch: Viscerale oder Eingeweide-Leishmaniase, Kala-Azar,

Dum-Dum-Fieber, infantile Kala-Azar oder Ponos,

französisch: Kala-Azar, Leishmaniose viscérale (méditerranéenne).

englisch: Indian Kala Azar, tropical splenomegaly, black sickness, infantile Kala Azar, splenic anemia of infants, ponos.

Befallene Organe:

- a) beim Überträger: Mitteldarm, Pharynx, Proboscis.
- b) beim Träger: R.E.S. des ganzen Organismus.

Geographische Verbreitung:

Kommt in zerstreuten Herden auf allen Kontinenten außer Australien vor. Europa: Mittelmeerländer. — Afrika: Mittelmeerküsten. — Asien: Türkei, Transkaukasien, Irak, Iran, Turkestan, Indien, China. In Palästina selten. — Südamerika: Östliches Brasilien, Argentinien (Chacodistrikt), Bolivien.

Wichtige Entdeckungen zur Aetiologie:

Die ersten Berichte über die viscerale Leishmaniase stammen aus Indien und aus dem Mittelmeergebiet. - In Indien war die Eingeweideleishmaniase als Kala-Azar, d. h. «schwarze Krankheit», den Garostämmen in Assam wohl seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt. Diesem Assamherd, welcher sich 1889 bis in den Kamsupdistrikt ausgebreitet hatte, wurde jedoch erst 1882 allgemeine Beachtung geschenkt, als Clark für die Sanitary Commission of India einen Bericht abstattete über eine besonders schwere Form von «Malaria», welche ganze Distrikte am Fuße des Garohügels entvölkert hatte. — Unsere Kenntnisse der Mittelmeer-Leishmaniase gehen auf ROSER zurück, welcher 1835 auf eine bei Kleinkindern der griechischen Insel Spetzai vorkommende Erkrankung mit schmerzhafter Milzschwellung aufmerksam machte, die die Eingeborenen als «ponos» bezeichneten, und welche bald darauf als endemische Erscheinung von Pallas auch bei Kindern der Insel Hydhra beschrieben wurde. Eine ausgezeichnete Schilderung der klinischen Symptome der «ponos» verfaßte als erster Karamitas (1880) und Stephanos (1881). — Über die Aetiologie der Krankheit wurden zunächst die verschiedensten Theorien entwickelt, wobei auf Grund der augenfälligen Milzschwellung und Kachexie vor allem auf eine besonders schwere Form der Malaria ROGERS (1896), von GILLES (1887) auf eine Kombination von Malaria und Ankylostomiasis geschlossen wurde. Ross (1899) unterstützte Rogers' Malariatheorie, während Manson (1903), gestützt auf den Mißerfolg der Chinintherapie, auf die Möglichkeit einer Trypanosomeninfektion hinwies. Im Mai 1903 beschrieb auch tatsächlich Leishman in der Milz eines Soldaten, der 1900 in Netley an Dum-Dum-Fieber gestorben war, die Leishmaniaformen, welche er als degenerierte Trypanosomen interpretierte. Im Juli desselben Jahres und völlig unabhängig von Leishman meldete Donovan aus Madras die Entdeckung von ähnlichen Parasiten im Milzpunktat verschiedener Fälle von Dum-Dum-Fieber. Da aber LEISHMAN seine Entdeckung schon 2½ Jahre vor dem Erscheinen seiner Publikation gemacht hatte und diese nur zurückhielt, weil er seine Beobachtung damals noch nicht zu erklären vermochte, erkannte man ihm die Priorität vor Donovan zu. — Laveran und MESNIL, welche Donovan's Präparate untersuchten, interpretierten die Donovan-Körperchen zunächst als Parasiten der roten Blutkörperchen und reihten sie unter dem Namen Piroplasma donovani unter die Piroplasmen ein. Ross (1903) sah dagegen die Parasiten als Sporozoen an und nannte sie Leishmania donovani. — Die Flagellatennatur der Leishmanien wurde erst ein Jahr später von Rogers (1904) entdeckt, dem die Kultur von Leishmaniaformen aus Milzpunktaten in physiologischer Kochsalzlösung gelang. Nach 3 Tagen entwickelten sich aus den Gewebeformen bewegliche Leptomonasformen, die sich durch Teilung vermehrten. Die große Ähnlichkeit dieser Flagellaten mit parasitischen Insekten-Leptomonaden ließ vermuten, daß Leishmania donovani einen Zwischenwirt besitzen müsse, die Leishmanien also wohl ähnlich den damals bereits bekannten Trypanosomiasen durch ein Insekt übertragen würden. Eine Annäherung an die Entdeckung des Übertragungscyclus der Leishmanien brachten zunächst auch die Resultate von PAT-TON (1907, 1912) und WENYON (1911), welche dieselben Flagellatenformen, die sich aus den Gewebeformen der Leishmanien in künstlichen Nährmedien

entwickelten, auch im Darmtrakt blutsaugender Insekten (Cimex-Arten) feststellten, welche auf Kala-Azar-Erkrankten gefüttert worden waren.

Die Vermutung, daß Mücken vom Genus Phlebotomus in Indien als Überträger in Frage kämen, sprachen erstmals Mackie (1914) und Acton (1919) aus. Grundlegend waren in der Folge die Experimente von Knowles, Napier u. Smith (1924), denen es gelang, *Phlebotomus argentipes* auf Kala-Azar-Kranken zu infizieren. Ihre Ergebnisse wurden von Christophers, Shortt u. Barraud (1925) bestätigt und gaben Anlaß zur Gründung einer Kala-Azar-Kommission in Indien, welche sich zur Aufgabe machte, den Übertragungsmodus dieser Krankheit abzuklären. Im Rahmen dieser Unternehmungen fanden Shortt, Barraud u. Craighead erstmals natürlich infizierte Phlebotomen in den Behausungen von Kala-Azar-Kranken, und es gelang die cyclische Übertragung der Leishmanien im Tierexperiment (Napier, Smith u. Krishnan 1933, Smith, Lal, Mukerjee u. Halder 1936, Smith, Halder u. Ahmed 1940 und 1941) und endlich (Swaminath, Shortt u. Anderson 1942) auch die Infektion beim Menschen durch den Biß experimentell infizierter Phlebotomen.

Beziehung zur Krankheit

Was das klinische Bild der 3 verschiedenen Leishmaniasen betrifft, so ist es auch hier schwierig, zwischen den einzelnen Krankheitsformen eine scharfe Grenze zu ziehen. Leishmania donovani erzeugt im allgemeinen wohl eine generelle Infektion des R E.S., während die beiden anderen Arten lokalisierte cutane oder mucocutane Läsionen verursachen. Es wurden aber auch Fälle von L. tropica beschrieben, welche zu generellen Infektionen führten. Anderseits kommen bei gewissen Stämmen von L. donovani, die ihre Virulenz verloren haben 1, als Post-Kala-Azar-Symptom (als sogenannte Post-Kala-Azar-Dermatitis) infolge der Therapie oder als Ausdruck einer spontan auftretenden Immunität, Infektionen mit lokalen Haut- oder Schleimhautmanifestationen vor, die man im Gegensatz zu der rein visceralen oder geschlossenen Form als offene Form bezeichnet. Nach den Beobachtungen von KIRK (1944) gehen im Anglo-Ägyptischen Sudan die Krankheitsbilder der 3 klinischen Haupttypen so sehr ineinander über, daß es schwierig ist, die einzelnen Arten der Leishmaniasen zu differenzieren. Ferner variiert das klinische Bild der Kala-Azar auch je nach Verbreitungsgebiet und ist in Indien, im Sudan, im Mittelmeergebiet und in China verschieden. L. donovani-Infektionen treten in 2 Typen auf: als adulte oder als infantile Kala-Azar, von welchen beide Typen viscerale und gelegentlich auch

¹ Nach Kirk (1949) verlieren menschliche *L. donovani*-Stämme durch Serienpassagen z. B. auf Affen ihre Virulenz und erzeugen danach auf dem Menschen nur noch cutane Infektionen.

cutane Manifestationen entwickeln können. Außer den Unterschieden, die auf das Alter der Patienten zurückzuführen sind, ist die Symptomatologie der beiden Krankheitsformen nicht wesentlich verschieden. Die infantile Kala-Azar ist beschränkt auf Kinder unter 8 Jahren, wobei ca. 60% auf Kleinkinder unter 2 Jahren entfallen.

Da die Primärläsion der Krankheit selten beachtet wird, ist die Dauer der Inkubationszeit schlecht bekannt. Die genauesten Angaben aus Militärspitälern lauten 2-4 Monate (HAWKING 1946) oder, nach anderen Autoren, auch 3 Wochen bis 19 Monate.

Eine abgeheilte Infektion scheint eine bleibende 1 m m u n i tät zurückzulassen, da Reinfektionen außerordentlich selten sind. Jedoch ist dies für *L. donovani* noch ungenügend fundiert. Die dermalen Manifestationen, die als sog. dermale Post-Kala-Azar als Folge der Eingeweide-Leishmaniase auftreten können, werden als Immunitätserscheinungen interpretiert.

Übertragung

Das Tierexperiment bestätigt, daß eine direkte Infektion durch die Gewebeform der Leishmanien von Träger zu Träger möglich ist. So können z.B. Hamster durch Einimpfen von Geschwürexsudat oder infektiösem Nasensekret mittels Injektion oder durch Einreiben in die Conjunctiva erfolgreich mit Leishmaniase infiziert werden. Außer der cyclischen Übertragung durch Phlebotomen muß deshalb nicht nur bei der offenen, sondern auch bei der geschlossenen visceralen Leishmaniase, bei welcher die Parasiten mit den Körpersekreten (hauptsächlich im Nasenschleim, seltener in Stuhl und Urin) ausgeschieden werden, auch die Übertragung von Mensch zu Mensch in Betracht gezogen werden. Sie kann erfolgen durch direkten Kontakt, über Atem- oder Verdauungssystem, Berührung von Gegenständen, die mit Körpersekreten verunreinigt sind, wie auch durch Aufnahme von kontaminierten Nahrungsmitteln und Wasser. Nach den Ergebnissen von Forkner und Zia (1935) und SHORTT und SWAMINATH (1937), die bei über 50% ihrer Kala-Azar-Patienten einen massiven Befall des Nasensekretes wie auch der Tonsillenabstriche feststellten, muß angenommen werden, daß Tröpfcheninfektion durchaus möglich ist.

Die Ansteckungsgefahr über den Verdauungsweg scheint dagegen nach den Untersuchungen von Khaw für den Menschen von geringer Bedeutung zu sein, während dieser Infektionsweg bei der Übertragung von *L. donovani* auf das Reservoirtier wohl eine wichtige Rolle spielt. Versuche haben gezeigt, daß eine orale Infektion mit Leishmanien aus Körpersekreten bei Hamstern und andern kleinen Nagetieren leicht gelingt.

Wie bei andern Haemoflagellaten (vgl. Trypanosomen S. 206) ist auch bei den Leishmanien denkbar, daß außer der cyclischen eine rein mechanische Übertragung der Gewebeform durch Phlebotomen, Stechfliegen und andere blutsaugende Insekten, wie Flöhe, Wanzen, Hundeläuse, Zecken etc., in Frage kommt. Für L. donovani ist jedoch bisher noch kein Fall derartiger Übertragung bewiesen. Verschiedene Cimex- und Läuse-Arten sowie Larven von Rhipicephalus sanguineus (Blanc und Caminopetros 1930) lassen sich zwar experimentell mit L. donovani infizieren, und es können sich in ihrem Darm Leptomonasformen entwickeln, die einige Wochen am Leben bleiben, ihren gewohnten Cyclus aber nicht vollenden. Unter natürlichen Verhältnissen übertragen die erwähnten Insekten weder cyclisch noch mechanisch. Einzig für die Hundelaus (Linognathus setosus) vermuten JOYEUX und SAUTET (1939), daß sie gelegentlich an Menschen saugen und auf diese Weise die Hundeinfektion mechanisch auf den Menschen übertragen könnte.

Zur Frage einer eventuellen acyclischen Übertragung der Gewebeformen von *L. donovani* aus den Körpersekreten durch nichtblutsaugende Insekten, z. B. Fliegen, an Rüssel und Beinhaaren oder via Darmtrakt liegen keine Untersuchungen vor.

Reservoir

Natürliche Infektionen mit *L. donovani* sind als vereinzelte Fälle für Katze, Rind, Pferd und Schaf registriert worden. Von wirklicher Bedeutung als Reservoir ist aber außer dem Menschen nur der Hund, wobei je nach dem Verbreitungsgebiet dieser Leishmaniase entweder der Mensch oder der Hund als Reservoir in den Vordergrund tritt. Eine nähere Betrachtung der lokal verschiedenen epidemiologischen Verhältnisse zeigt, daß offenbar eine gewisse Korrelation besteht zwischen der jeweiligen menschlichen Krankheitsform und der Art des Reservoirs, d. h. der Gegebenheit, ob Mensch oder Hund als Reservoir von größerer Bedeutung sind.

Das klinische Bild der Hundeleishmaniase ist von vornherein von dem jenigen der menschlichen *L. donovani*-Infektionen dadurch grundsätzlich verschieden, daß beim Hund neben visce-

ralen Affektionen in jedem Fall sehr ausgeprägte Hautmanifestationen zur Entwicklung gelangen, die einer schnell disseminierenden, ulcerativen Dermatitis vergleichbar sind. Es ist leicht einzusehen, daß dadurch der Hund zu einer besonders günstigen Infektionsquelle für Phlebotomus wird, vornehmlich, wenn man die Hundeleishmaniase der menschlichen Krankheitsform der geschlossenen *L. donovani*-Infektionen gegenüberstellt, bei welcher die Parasiten meist nur während kurzer Perioden in den Monocyten des Kreislaufes erscheinen und somit dem übertragenden Insekt eine nur wenig ergiebige Infektionsmöglichkeit bieten.

TABELLE 9
Bedeutung des Hundes als Reservoirtier für L. donovani

Krankheitsform	Verbreitungsgebiet	Hund als Reservoir
Infantile Kala-Azar (syn. <i>L. infantum</i>) geschlossene viscerale Form	Mittelmeergebiet	+
Südamer, Kala-Azar (syn. <i>L. chagasi</i>) geschlossene viscerale Form	Südamerika	+
Kala-Azar geschlossene viscerale Form	China	+ ?
Anglo-ägypt. Kala-Azar offene Form mit Haut- und Schleimhautmanifestationen	Anglo-ägyptischer Sudan	
Kala-Azar mit offenen Hautmanifestationen	Indien	

Aus obiger Tabelle geht hervor, daß in Gebieten vorwiegend geschlossener Kala-Azar offenbar der Hund mit seiner offenen Leishmaniase die Rolle des Reservoirs übernimmt. In Gegenden der offenen Kala-Azar dagegen, in welcher Hautmanifestationen im Verlauf der Krankheit die Regel sind, wie z. B. in Indien oder noch ausgeprägter im anglo-ägyptischen Sudan, wo die Hautsymptome den jenigen der Orientbeule und Espundia gleichkommen, ist der Hund nicht oder nur in unbedeutendem Maße infiziert und kommt somit als Reservoir kaum in Frage. Im Mittelmeergebiet, wo 20% der Hunde mit Leishmaniase infiziert sind, ist der Hund als Haupt-

reservoir der geschlossenen infantilen Kala-Azar sichergestellt. Dasselbe gilt auch für die geschlossene Kala-Azar in Südamerika, doch nimmt man an, daß außerdem in unbewohnten Waldgebieten, wo die Krankheit durch den im Walde lebenden *P. intermedius* auf Waldarbeiter übertragen wird, ein bisher noch unbekanntes Wildtier der Urwaldregionen als weiteres Reservoir in Frage komme. Wenig abgeklärt ist auch das Reservoirproblem in China, wo geschlossene Kala-Azar, aber ein sehr geringer Prozentsatz an infizierten Hunden vorkommt. So wurde z.B. anläßlich einer epidemiologischen Kontrolle 1934/36 auf dem Lande, wo in 63 von 77 Dörfern menschliche Kala-Azar zu finden ist, kein infizierter Hund festgestellt, und nach Chung et al. (1939) ist die Zahl der infizierten Hunde auf 587 untersuchte Tiere in Peking nicht höher als 8.

Experimentell konnten außer Hund und Katze auch Affe (Macacus rhesus, M. cynomolgus), Maus, Ratte und Meerschweinchen mit L. donovani infiziert werden. Die höchste Empfänglichkeit für diese Leishmaniase zeigt der chinesische Hamster Cricetulus griseus wie auch die europäische Art Cricetulus grummentarius. Nach Blanc und Caminopetros soll auch das kleine mazedonische Murmeltier Citellus citellus sehr empfänglich sein und ist, da es sich in Gefangenschaft leicht züchten läßt, gut als Laboratoriumstier zu verwenden.

6. Leishmania tropica

(WRIGHT 1903)

Überträger: Phlebotomus.

Synonyme für die durch L. tropica erzeugte Leishmaniase:

deutsch: Orientbeule, Delhi- oder Bagdadbeule, Aleppobeule, Hautleish-

maniase.

französisch: Leishmaniase cutanée, bouton d'orient, bouton de Biskra. englisch: Oriental sore, Delhi-ulcer, Aleppo-, Delhi- oder Baghdad-boil,

cutaneous Leishmaniasis.

Befallene Organe:

a) beim Überträger: Mitteldarm, Pharynx, Proboscis.

b) beim Träger: R.E.S. der Haut.

Geographische Verbreitung: Endemisch in den Mittelmeerländern des südlichen Europa und nördlichen Afrika, in Zentral- und Nordostafrika und im westlichen und südlichen Asien. L. tropica kommt in denselben Ländern vor wie L. donovani, doch überdecken sich örtlich die Verbreitungsgebiete nur selten.

Europa: Sizilien, Cypern, Kreta, Sardinien, Süditalien, Spanien, Griechenland.

Afrika: Marokko, Tunis, Algier, Sahara, Ägypten, Sudan, Abessinien, franz. Kongo (Nigerdistrikt), Tschadseedistrikt, Nigeria, Westküste bis Südangola.

Asien: Syrien, Palästina, Armenien, Mesopotamien, Arabien, Persien, Kaukasus, Südrußland, Turkestan bis zum Punjab und den nordöstlichen Provinzen von Indien bis Bombay. In China am häufigsten in Hunan.

Besondere Zentren, nach denen auch vielfach die Krankheit benannt wurde, waren in Indien Lahore, Multan und Delhi, in Kleinasien Aleppo, in Mittelasien Bagdad und in Afrika Biskra.

Wichtige Entdeckungen zur Aetiologie:

Die Orientbeule wurde schon in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts erkannt und beschrieben. RUSSEL (1756) und darauf auch verschiedene andere Ärzte stellten Epidemien dieser Krankheit in Aleppo fest und beschrieben sie als Aleppobeule.

Im Geschwür eines armenischen Kindes fand WRIGHT (1903) erstmals den Erreger der Orientbeule und nannte ihn *Helcosoma tropicum* unter der Annahme, der Parasit sei ein Mikrosporidier. In der Folge fanden Marzinowsky und Bogroff (1904) in Rußland einen ähnlichen Parasiten bei einem an Orientbeule erkrankten Knaben, der sich in Persien infiziert hatte, und schlugen vor, den Organismus *Ovoplasma orientale* zu taufen. Bald darauf entdeckte man aber die Übereinstimmung mit dem von Leishman beschriebenen Kala-Azar-Erreger, von dem er morphologisch nicht zu unterscheiden ist, und ordnete ihn als *Leishmania tropica* demselben Genus zu.

Was die Übertragung der Orientbeule betrifft, so fiel schon früh auf, daß offenbar eine solche durch Kontakt möglich sei. Man wußte auch, daß eine 2-malige Infektion mit Orientbeule eine Seltenheit war, und es ist überliefert, daß aus diesem Grunde die Juden von Bagdad und Mosul schon in früher Zeit ihre Kinder an bedeckten Körperteilen mit Sekret einer Orientbeule inokuliert hätten, um sie vor einer späteren verunstaltenden Infektion im Gesicht zu schützen. Als interessante Abhandlung über die Geschichte der Orientbeule seien hiezu die Ausführungen von Hirsch (1886) genannt, welcher im besonderen die Infektiosität dieser Krankheit diskutiert, über die gewisse Widersprüche vorlagen. Polek, Groschel, Van Dyck, Carter und Wortabet erzielten durch Inokulation von Geschwürsekret im Selbstversuch keine Ansteckung, während FLEMMING'S (1868), WEBER'S und MURRAY'S Experimente an Freiwilligen und an sich selbst die direkte Übertragung der L. tropica durch Kontakt endgültig bewiesen haben. Es liegt wohl in der Natur der offenen Form der Leishmaniase mit augenfälligem Geschwürsymptom, daß schon sehr früh (Seriziat 1875 und LAVERAN 1880) die Vorstellung aufkam, die Orientbeule könnte durch geflügelte Insekten verbreitet und übertragen werden. LAVERAN nahm an, daß z.B. die Hausfliege bei der Verschleppung der Krankheit unter Menschen und Hunden oder von Hund zu Mensch durch mechanische Übertragung des Erregers aus dem Geschwürsekret an Rüssel und Beinen oder auch via Darmtrakt, ähnlich wie im Falle der Amoebencyste, eine große Rolle spielen könnte. Daß Phlebotomus als cyclischer Überträger der L. tropica in Frage käme, brachte erstmals Pressat (1905) zur Sprache und gab den Anlaß dazu, daß Wenyon (1911) in Aleppo, die Sergent, Parrot, Donatein und Beguet (1931) in Algier, Adler und Theodor (1925—29) in Jerusalem und Laveran und Franchini (1920) in Frankreich Untersuchungen durchführten, deren Resultate seine Hypothese unterstützten.

Beziehung zur Krankheit

L. tropica erzeugt 2 Arten von Hautmanifestationen: den trockenen, nicht ulcerierenden und den nässenden, ulcerierenden Typus. Man nimmt an, daß auch diese verschiedenartigen klinischen Erscheinungen, wie im Falle der L. donovani, durch spezifische Eigenschaften des Stammes, des Überträgers, der Wirtsresistenz und der sekundären Infektion der Hautläsionen bedingt sind. Durch die Arbeiten von Latyshev und Kriukova (1942) und Hoare (1944) sind die epidemiologischen Bedingungen der beiden Krankheitstypen für Mittelasien genau bekannt. Der nässen de Typus (Pendele-Beule) kommt bei der Landbevölkerung vor allem im Sommer und Herbst vor. Nach einer Inkubationszeit von 3—6 Monaten nimmt die Krankheit einen akuten Verlauf mit starker Geschwürbildung, meist an den Extremitäten, begleitet von Lymphknotenschwellung (70%). Die Hauptinfektionsquelle sind kleine Nagetiere. Der Erreger ist experimentell leicht auf Mäuse zu übertragen.

Der trock en e Typus (Ashkahabad-Beule) ist dagegen urban und gleichmäßig in allen Jahreszeiten zu finden. Die Inkubationszeit ist sehr lang, bis zu 12 Monaten, die Krankheit verläuft chronisch und kann bis zu 10 Jahren dauern, wobei Ulcerationen der Beulen erst spät im Krankheitsbild auftreten und Lymphknotenschwellungen selten sind (10%). Die Hautläsionen sind im allgemeinen im Gesicht lokalisiert. Mensch und Haustiere sind hier das einzige Reservoir. Der Parasit ist experimentell sehr schwer auf Mäuse zu übertragen. Bei beiden Krankheitsformen erzeugt eine einmalige Ansteckung eine bleiben de Immunität, die sich langsam, nach Berberian (1944) erst nach einem Minimum von 240 Tagen entwickelt, so daß also innerhalb dieser Zeitspanne Reinfektionen möglich sind. Rennmäuse können dagegen experimentell wiederholt infiziert werden, doch sind die nachfolgenden Infektionen jeweils leichter als die ersten.

Übertragung

Neben der cyclischen Übertragung durch Phlebotomus ist bei der Hautleishmaniase diejenige durch direkten Kontakt von viel größerer Bedeutung als bei der visceralen Krankheitsform. Dabei wird die Gewebeform in Geschwürsekret von Mensch zu Mensch weitergegeben. Nach Wenyon können die Gewebeformen jedoch nicht durch die gesunde Haut eindringen, sondern es ist für die Ansteckung eine Hautverletzung notwendig. Die Selbstinokulation durch Kratzen an verschiedenen Körperstellen, wie auch die Ansteckung eines Familienglieds durch das andere, sind erwiesen.

Was die mechanische Übertragung durch blutsaugende Insekten betrifft, so nimmt Berberian (1938) an, daß gewisse Stomoxysarten als natürliche Überträger in Frage kommen, da ihm die Infektion von Volontären durch den Stich von Stomoxys calcitrans, die unmittelbar vorher auf einer Hautbeule Blut gesaugt hatten, gelungen ist. Als mechanischen Überträger, der die Infektion z. B. in Teheran von Hund zu Hund verschleppt, betrachtet ferner GACHET die auf dem Hund schmarotzende Lausfliege (Hippobosca canina), in deren Darminhalt er Leishmanien fand. Wie L. donovani kann sich auch die L. tropica einige Tage bis Wochen im Darm von Bettwanzen und Läusen am Leben erhalten. Wenyon, Laveran und Patton haben aber gezeigt, daß weder Läuse noch Wanzen unter natürlichen Bedingungen in Frage kommen. Dagegen ist es sehr wahrscheinlich, daß Gewebeformen der L. tropica von Hausfliegen aus dem Geschwürsekret verschleppt werden. Laveran's Vermutung, daß Hausfliegen parasitenhaltiges Geschwürsekret an Rüssel, Beinen oder via Darmtrakt auf kleine Hautverletzungen gesunder Menschen oder Reservoirtiere übertragen können, wurde seither von Thomson und Lamborn (1934) bestätigt, indem sie in der Umgebung von Kranken natürlicherweise mit Leishmanien behaftete Fliegen der Spezies Musca spectanda feststellten.

Reservoir

In Mittelasien, im Gebiet der nässen den L. tropica-Infektion, ist die Orientbeule in erster Linie eine Seuche der wilden Nagetiere, die auf den Menschen übertragbar ist. Die endemischen Zentren sind deshalb hauptsächlich auf Siedlungen am Rande der Wüste konzentriert, in deren Umgebung sich die Biotope der Reservoirtiere befinden. Am meisten verbreitet ist die Krankheit bei Rennmäusen (Rhombomys opimus), wo bis ¾ des Tierbestandes infiziert sein kann, und kommt auch bei Wüstenratten (Meriones erythrourus) und Murmeltieren (Spermophillopsis leptodactylus) vor. Die Krankheit dauert bei den Nagern 6 Monate und bildet die Hautläsionen hauptsächlich auf den Ohren aus. Sie wird cyclisch durch Phlebotomen, aber auch durch direkten Kontakt von Reservoirtier zu Mensch und umgekehrt übertragen. Von den Phlebo-

tomen, welche in den Erdhöhlen der Nager leben, sind 3—35% mit *L. tropica* infiziert.

Über ein tierisches Reservoir des trockenen Typus der L. tropica-Infektion liegen bisher keine gesicherten Befunde vor. In den Regionen der trockenen Krankheitsform finden sich unter natürlichen Bedingungen weder wilde noch domestizierte Tiere mit L. tropica infiziert. Dagegen gelingt die experimentelle Infektion bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Katzen, Hunden und Affen. Die Rolle des Hundes als Reservoirtier von L. tropica ist bisher noch nicht abgeklärt und äußerst schwer zu beurteilen, da, wie wir wissen, dieser Wirt ja auch bei einer L. donovani Hautmanifestationen ausbildet. Immerhin haben Experimente von Adler und Theodor (1938) gezeigt, daß es eine Hautleishmaniase gibt, welche bei Mensch und Hund vorkommt und nach MILLS und MACHATTIE (1930) bei beiden Wirten (z. B. in Bagdad in denselben Regionen) endemisch sein kann. Ferner ist bekannt, daß die Inokulation von Geschwürmaterial eines mit Hautleishmaniase befallenen Hundes beim Menschen typische Orientbeulensymptome erzeugte (Sinton 1938).

7. Leishmania brasiliensis

(VIANNA 1911)

Überträger: Phlebotomus.

Synonyme für die durch L. brasiliensis erzeugte Leishmaniase:

deutsch: Nasopharyngeale oder mucocutane Leishmaniase, Haut- und

Schleimhautleishmaniase, amerikanische Leishmaniase.

französisch: Leishmaniose américaine, Leishmaniose forestière, ulcère de

Bauru.

englisch: Mucocutaneous oder nasopharyngeal Leishmaniasis, American

Leishmaniasis, Bosh-yaws, forest-yaws.

Außerdem existieren über 20 Lokalnamen, von denen hier nur die wichtigsten genannt seien: Espundia, Uta (Peru), Bubas (Brasilien), Chiclero-Ulcus (Yukatan), Pian-bois (Franz.-Guayana).

Befallene Organe:

a) im Überträger: Mitteldarm, Pharynx, Proboscis.

b) im Träger: R.E.S. von Haut und Nasen-Rachen-Schleimhaut, Lymphknoten und Lymphgefäße.

Geographische Verbreitung: In Mittel- und Südamerika zwischen 21° nördlicher und 25° südlicher Breite, ausgenommen in Chile. Wichtigste endemische Zentren: Brasilien, Kolumbien, Venezuela, Peru, Franz.-Guayana, Paraguay, Halbinsel Yukatan in Mexiko.

Wichtige Entdeckungen zur Ätiologie:

Von der Existenz der nasopharyngealen Form der südamerikanischen Hautleishmaniase in prähistorischer Zeit zeugen alte indianische Terrakottafiguren, welche menschliche Köpfe mit typischen Uta- oder Espundia-Deformationen darstellen. Als Erreger beschrieben Van Dyke-Carter (1875) und Riehl (1886) zunächst irrtümlicherweise einen Pilz (Micrococcus), von dem wir heute wissen, daß er als sekundäre Infektion in Geschwüren vorkommen kann. Nach der Entdeckung des Leishmaniase-Erregers in der Alten Welt wurden aber nach der Jahrhundertwende in den einzelnen südamerikanischen Ländern verschieden benannte, der Orientbeule nahestehende Haut- und Schleimhauterkrankungen relativ rasch nacheinander als Leishmaniasen erkannt. Den Erreger der «ulcera de bauru» in Brasilien beschrieben Lindenberg (1909) und CARINI u. PARANHOS (1909), während ESCOMEL (1911) in Peru das Agens der Espundia fand. Die Harvardkommission in Peru entdeckte 1913 den Parasiten der Uta-Geschwüre, Nattan-Larrier u. Touin (1909) den Erreger einer geschwürbildenden Hautkrankheit in Guayana, genannt «pian-bois». Der Parasit aller dieser lokalen, mehr oder weniger differenzierten Krankheitstypen erwies sich morphologisch identisch mit der L. tropica. Da sich aber die verschiedenen Krankheitsformen mit ihrem hohen Prozentsatz an naso-oralen oder -pharyngealen Affektionen von der Hautleishmaniase der Alten Welt klinisch wesentlich unterscheiden, wurde von verschiedenen Forschern eine Abgrenzung des Erregers der südamerikanischen Hautleishmaniase von der L. tropica befürwortet. Nach Vianna's Vorschlag (1911) wird heute der Erreger als L. brasiliensis bezeichnet. Montenegro demonstrierte in Brasilien, daß auch die südamerikanische Hautleishmaniase durch Kontakt, d. h. durch Einkratzen von Geschwürsekret, übertragbar ist. Die cyclische Übertragung durch südamerikanische Phlebotomusarten beschrieb erstmals CERQEIRA (1919) und wurde von Aragão (1922) bestätigt.

Beziehung zur Krankheit

L. brasiliensis kann Haut oder Schleimhaut sowie auch beide gemeinsam befallen. Die Hautläsionen sind meist an unbedeckten Körperteilen, wie Gesicht und Extremitäten; in Mexiko 61% an den Ohren. Das Krankheitsbild ist auch bei dieser Leishmaniase regional sehr verschieden. So sind Schleimhautmanifestationen z. B. in Peru die Regel und kommen bei 20—80% der Patienten mit Hautläsionen vor. In Brasilien entwickeln ¾ der Fälle mit cutanen Läsionen von über 1 Jahr Dauer Metastasen in der Nasenschleimhaut (PESSÕA 1941), während dagegen in Costa Rica und Mexiko kein Schleimhautbefall vorkommt. Die mucöse Verletzung entwickelt sich entweder direkt als primäre Manifestation oder sekundär aus einer cutanen Läsion, durch deren Ausbreitung oder durch Metastasen.

Nach Snow, Satulsky und Kean (1948) dauert die Inkubationszeit im Minimum 2—4 Wochen. Durch überlebende Parasiten erzeugte Metastasen täuschen oft Reinfektionen vor, eine ausgeheilte

Infektion führt jedoch in den meisten Fällen zu einer bleibenden Immunität. Impfungen mit abgetöteten Kulturformen von L. brasiliensis schützen nach Pessőa (1941) Affen vor einer experimentellen Reinfektion; in einem endemischen Gebiet Brasiliens infizierten sich von 444 auf diese Weise geimpften Personen nur 2,7%, gegenüber einer Infektionsrate von 15,6% von 683 nicht geimpften Individuen.

Übertragung und Reservoir

L. brasiliensis kann wie L. tropica durch den Stich eines infizierten Phlebotomus, aber auch durch direkten Kontakt übertragen werden. Als Überträger neben Phlebotomus wurden die verschiedensten blutsaugenden Wald-Arthropoden wie Hippobosciden, Milben und Zecken verdächtigt, doch konnte ebensowenig wie bei den anderen Leishmania-Arten eine natürliche Infektion dieser Arthropodenarten nachgewiesen werden. Experimentell lassen sich Meerschweinchen, Agutis, Hamster, Erdhörnchen, Katzen, Hunde und Ratten infizieren. Die Rolle des Hundes als Reservoirtier ist bisher noch nicht bewiesen und auch kein anderes tierisches Reservoir bekannt.

8. Technik zum Studium der Leishmaniasen

HALTUNG UND PRÄPARATION VON PHLEBOTOMEN

a) Materialbeschaffung

Die Phlebotomen halten sich, wie erwähnt (S. 151), an dunkeln, geschützten, feuchten Orten auf, z. B. in Wohnröhren von Nagern und anderem Kleinwild, in Erdritzen, altem Gemäuer, Latrinen und dgl. Ihre Brut gedeiht daselbst in feuchten organischen Substanzen. Ältere Larven oder Puppen kann man sich beschaffen, indem man solches Material sorgfältig durchsucht oder, noch besser, aussiebt. Die schwer auffindbaren Junglarven werden isoliert, indem man das Substrat in einer Flüssigkeit von hohem spezifischem Gewicht (z. B. in einer Salzlösung) aufschwemmt, worauf die an der Oberfläche schwimmenden Würmchen abgeschöpft werden können.

Die Imagines fängt man durch Überstülpen von Glasröhrchen oder mittels Sauggeräten, wie sie auch für den Mückenfang verwendet werden. Auf diese Weise erleiden sie am wenigsten Schaden, was für Bestimmungs- und Sammlungszwecke oder für Zuchtversuche von Bedeutung ist.

b) Zucht

Die Zucht der Phlebotomen ist mit allerhand Schwierigkeiten verbunden und erfordert fleißige Überwachung, da speziell die Feuchtigkeit der Luft und des Substrates, in welchem sich Eier und Larven entwickeln, sowie die Ernährung den verschiedenen Entwicklungsstadien anzupassen sind. Eine relativ einfache und nicht allzu zeitraubende Zuchtmethode ist von Unsworth u. Gordon (1946) beschrieben worden. Wir verweisen für Einzelheiten auf diese Publikation und schildern hier lediglich das Prinzip.

Die Eiablage der Phlebotomen erfolgt nur im Dunkeln, bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von annähernd 100% und einer Temperatur von 26° bis 30° C. Diese Bedingungen sind auch maßgebend für eine normale Entwicklung der Embryonen und der Larven. Letztere gedeihen in einer Mischung von Gartenerde und Kaninchenkot, die gerade so feucht zu halten ist, daß sie noch bröckelig bleibt. Es wurden deshalb Bruträume in Blöcken aus porösem Zement konstruiert, die durch kontrollierte Wasserzufuhr ständig feucht gehalten und im Brutschrank aufbewahrt werden. Die ins Innere solcher Blöcke verbrachten Imagines werden mittels eines besonderen Dispositivs regelmäßig auf Jungratten, die nicht über 3 Wochen alt sind, gefüttert. Die Weibchen deponieren auf das oben geschilderte Substrat ihre Eier, und hier entwickeln sich auch die Larven. In einer solchen Zucht-Apparatur können die Phlebotomen ihren ganzen Entwicklungscyclus durchlaufen und je nach Bedarf für Versuchszwecke herausgefangen werden.

c) Konservieren und Herstellung von Präparaten

Für das Konservieren und Präparieren der Phlebotomen gelten größtenteils dieselben Methoden, wie wir sie bei den Stechmücken (S. 119 f.) angegeben haben. Die oft stark verschmutzten Larven werden einige Zeit auf Filtrierpapier gehalten, wo sie sich äußerlich reinigen und auch ihren Darminhalt abgeben, bevor sie in Faure'scher oder Puri'scher Lösung (S. 404/405) eingeschlossen werden.

METHODEN ZUR DARSTELLUNG DER LEISHMANIEN

A. Bei Mensch und Wirbeltier

Zur Darstellung der Leishmanien stehen zwei verschiedene Methoden zur Verfügung: Der direkte Nachweis des Parasiten im Ausstrich (resp. Abstrichoder Schnittpräparat) von Blut, Nasen- und Geschwürsekret, Gewebe (Organpunktat oder Biopsie) und der indirekte Nachweis durch Inokulation solchen Materials auf geeignete Nährböden oder Versuchstiere. Zur Sicherstellung der Diagnose gilt allgemein die Regel, daß Leishmanien in Mensch oder Wirbeltierwirt erst nachgewiesen sind, wenn Zellkern und Geißelkern der Gewebeform klar sichtbar und auch intrazelluläre Formen festgestellt worden sind. In der Kultur ist der Erreger durch seine typische Leptomonasform (Fig. 2, S. 141) leicht zu erkennen.

a) Materialgewinnung

L. donovani.

Kala-Azar-Erreger finden sich in Nasensekret und Blut sowie im Punktat von Lymphknoten, Milz und Kochenmark. Während sich aber in Fällen unbehandelter, starker Infektionen der Parasit meist schon im Nasenschleim oder Blut nachweisen läßt, gelingt dies bei chronischen Erkrankungen, bei Rückfällen oder nach schon begonnener, jedoch ungenügender Therapie nur noch mit Hilfe von Organpunktionen; die Milzpunktion steht als diagnostische Methode an erster Stelle. Im Anglo-ägyptischen Sudan haben sich für die spezifische dort verbreitete Kala-Azar-Form Lymphknotenpunktion oder auch Exstirpation mit nachfolgender histologischer Untersuchung als verläßliche diagnostische Methoden erwiesen. Während die Organpunktion (Lymphknotenpunktion siehe S. 238) einem erfahrenen Arzt überlassen werden muß, kann die Untersuchung von Blut und Nasensekret auch von technischem Hilfspersonal durchgeführt werden.

Die oft empfohlene direkte Untersuchung von BIutausstrichen lohnt sich nicht, da mit dieser Methode durchschnittlich nur 10% der Kranken einen positiven Befund aufweisen. Weil die Parasiten, welche hauptsächlich in Monocyten, seltener in neutrophilen Leukocyten vorkommen, auch bei starken Infektionen sehr spärlich sind, müssen wenigstens 9 Ausstriche untersucht werden, was als klinische Methode zu zeitraubend ist.

Viel bessere Resultate erhält man dagegen, indem das Blut mit isotonischen Salzlösungen (Physiolog. Kochsalzlösung oder Locke-Lösung mit Zusatz von Natriumcitrat) versetzt, zentrifugiert und aus dem Zentrifugat nur die weißliche Leukocytenschicht, in der sich die Leishmanien befinden, herauspipettiert und zum Ausstrich verwendet wird. Besonders geeignet (bis 90% der Fälle positiv) ist ferner die Beimpfung von Nährböden mit solchem angereichertem Leukocytenmaterial; nach Adler und Theodor genügen hierzu 0,02 cm³. In positiven Fällen sind nach 10—11 Tagen Leptomonasformen nachzuweisen. Außerdem können angereicherte Leukocyten auch zur Inokulation im Tierversuch dienen.

Im Mittelmeergebiet, aber auch in Indien und China hat sich die Untersuchung des Nasensekrets als praktische diagnostische Methode erwiesen. Dabei muß die Nasenschleimhaut an möglichst verschiedenen, speziell aber an ödematös verdickten Stellen mittels scharfen Löffels oder Curette geschabt werden, damit die mit Parasiten beladenen R.E.S.-Zellen frei werden, die in der Mucosa liegen. Das abgeschabte Sekret wird auf dem Objektträger mit einem Stäbchen dünn verstrichen und nach GIEMSA gefärbt.

In Fällen von dermaler Post-Kala-Azar können die Parasiten durch Abtragen der Epidermis mit einem scharfen Messer freigelegt und durch Abstriche der Lederhautschicht auf einem Objektträger dargestellt werden.

L. tropica.

Bei *L. tropica*-Infektionen ist der Nachweis der Parasiten auf die Cutis beschränkt, wobei sich im histologischen Bild von R.E.S.-Zellen phagocytierte wie auch extrazelluläre, freiliegende Parasiten feststellen lassen. Da sich im Verlauf der Infektion die Parasiten aus dem Zentrum der Beulen oder von der Oberfläche der Geschwüre, wo das Gewebe zerstört wird, in die tieferen, noch lebenden Gewebeschichten zurückziehen, findet man im Inneren der Beulen oder im Exsudat der Geschwüre meist nur abgestorbene, extrazelluläre Leishmanien. Das Untersuchungsmaterial muß deshalb bei Beule und Ge-

schwür durch Punktion am verhärteten Rand der Hautläsionen mittels steriler, großkalibriger Injektionsnadel oder durch Aspiration mit einer sterilen Kapillare, die durch einen Einschnitt bis in das gesunde Gewebe an der Geschwürbasis eingeführt wird, gewonnen werden. Solche Punktate untersucht man im Ausstrichpräparat zunächst direkt und kann sie bei negativem Befund auf Kulturen ansetzen.

L. brasiliensis.

Bei Frühläsionen kann dieselbe Technik angewendet werden wie bei *L. tro*pica, während bei fortgeschrittenen, chronischen Schleimhautläsionen, in welchen die Parasiten äußerst spärlich sind, Biopsien des infizierten Gewebes notwendig sind. Sie können als Abstrich-, Quetsch- oder Schnittpräparat verwendet werden. Günstige Resultate bei mucocutaner Leishmaniase ergibt gelegentlich auch die Lymphknotenpunktion.

b) Blut, Sekret- und Gewebspräparate

Blut-, Geschwür- oder Nasensekret-Ausstriche werden nach der auf S. 385 ff. beschriebenen Methode hergestellt und nachfolgend mit Giemsa oder mit einem anderen Azurgemisch (S. 398 ff.) gefärbt. Dasselbe gilt auch für die Verarbeitung von Punktat- und Biopsiepräparaten. Leber, Milz, Lymphknoten oder Knochenmarkpunktate werden entweder auf dem Objektträger mit einem feinen Pinsel in Serpentinenform ausgestrichen oder zwischen 2 Objektträgern gequetscht (vgl. S. 388). Sie können aber auch wie Gewebestücken zu Schnittpräparaten (einfache Hämalaun-Eosin-Färbung gibt schon befriedigende Resultate) verarbeitet werden. Biopsien kann man zu Abstrich-, Zupf-, Quetschoder Schnittpräparaten verwerten.

c) Kultur

Leishmanien entwickeln sich im Hühnerembryo, in Gewebekulturen, aber auch in synthetischen Nährmedien relativ leicht. Seitdem es ROGERS (1904) gelungen war, *L. donovani* in physiologischer Kochsalzlösung zum Wachstum zu bringen, haben sich nach vielfältigen Versuchen bluthaltige synthetische, halbflüssige oder mit Flüssigkeit überschichtete feste Medien, wie sie auch für die Trypanosomen gebräuchlich sind, als günstigste Nährböden erwiesen. Sehr schöne Resultate zur Zucht eines Stammes während längerer Zeiträume erzielt man mit dem auch für *T. cruzi* gebräuchlichen, von PIFANO modifizierten Davis-Medium (Rezepte S. 409 f.). Als einfacheres, aber für diagnostische Zwecke genügendes Nährmilieu sei aber auch die ursprüngliche Formel nach Novy, MacNeal u. Nicolle (N.N.N.-Milieu) empfohlen (siehe Rezepte S. 410 f.).

Zum Wachstum brauchen die Leishmanien ein neutrales Medium, aerobe Bedingungen und Blut oder Haemoglobin. Die optimale Zuchttemperatur liegt zwischen 23 und 28° C.

Während im Hühnerembryo und in Gewebekulturen vornehmlich Gewebeformen zur Entwicklung kommen, findet man in den synthetischen Medien in der Regel nur Stadien, die den Entwicklungsformen im Überträger gleichen. Nach Row u. Kulkarni (1942) können aber in überalterten Kulturen, nachdem das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin übergegangen ist, neben den Leptomonas auch Leishmaniaformen auftreten.

Die 3 menschlichen Leishmania-Arten verhalten sich in der Kultur verschieden und sind schon makroskopisch voneinander zu unterscheiden. L. tropica wächst am schnellsten, L. donovani am langsamsten, wobei sie sich im flüssigen Milieu schon zu Beginn des Wachstums zu dichten Klumpen ballt, während L. tropica in Form feiner Partikeln in der Nährflüssigkeit verteilt ist; diese zeigt beim Schütteln eine schlierige Trübung. Im Unterschied zu donovani formen sich größere Klumpen erst 10-15 Tage nach der Inokulation; sie setzen sich später auf den Grund des wieder geklärten Nährmilieus ab. L. brasiliensis wächst in dichten, wachsartigen Belägen. Mikroskopisch betrachtet, zeichnen sich dagegen alle Leishmanien dadurch aus, daß sie sich im flüssigen Nährmilieu zu kleineren Rosetten oder ganzen Rasen von Leptomonasformen gruppieren, wobei die Geißeln nach innen gerichtet und miteinander verflochten sind (Fig. 2). Dies steht im Gegensatz zu den Rosettenbildungen, die gelegentlich auch von Trypanosomen in der Kultur gebildet werden, bei welchen aber das Hinterende der Flagellaten im Zentrum der Rosette fixiert ist und die frei schlagende Geißel nach außen zu liegen kommt.

Um Reinkulturen von *L. tropica* oder *L. brasiliensis* aus mit Bakterien verunreinigtem Geschwürmaterial zu erhalten, empfiehlt ANSARI (1945) einen Zusatz von 100 bis 1000 Einheiten Penicillin pro cm³ Kulturmedium während 2—3 Passagen (Rezepte S. 412).

d) Inokulation von Laboratoriumstieren

Der günstigste Tiertest bei Verdacht auf L. donovani ist die intraperitoneale Inokulation von Hamstern mit Blut, Nasensekret oder Organpunktat. Soll dagegen zu Studienzwecken oder für pharmakologische Untersuchungen eine Infektion durchgeführt werden, so lassen sich bequemer Kulturleishmanien verwenden. Dabei ist allerdings darauf zu achten, daß Leishmanien in der Kultur ihre Virulenz für Mensch und Wirbeltier relativ bald (nach ca. 2-3 Jahren) verlieren können. Als typisches Symptom entwickeln infizierte Hamster um die 6. Woche nach der Inokulation starke Ödeme als Resultat einer Proteinurie. Außerdem kann der Erreger nach Autopsie in Milz oder Knochenmark nachgewiesen werden. Je nach Infektionsgrad und Wirtsresistenz kann es aber mehrere Monate (bis ca. 300 Tage) dauern, bis die Parasiten in diesen Organen nachzuweisen sind. Aus diesem Grunde ist natürlich der Tiertest für diagnostische Zwecke viel ungünstiger als die Kulturmethode, bei welcher schon 10-12 Tage nach der Inokulation ein Resultat zu erwarten ist. Dieselbe Feststellung bezieht sich auch auf die diagnostische Anwendung des Tierversuches bei L. tropica und L. brasiliensis, speziell aber auf die Stämme der trockenen Form von L. tropica, die, wie wir wissen, ohnehin nur schwer auf Laboratoriumstieren angehen.

Eine relativ günstige Technik zur Darstellung der Parasiten der nässenden Krankheitsform ist nach ANSARI (1947) die intratesticuläre Inokulation von Mäusen mit Kulturmaterial, welche eine hohe Infektionsrate von 94% ergibt. Nach einer Inkubationszeit von 60—90 Tagen entwickeln die Mäuse an der Inokulationsstelle eine granulomatöse Hautaffektion, welche mit Leishmaniahaltigen Makrophagen infiltriert ist und unter Nekrose ein Orientbeulen-artiges Geschwür entwickelt. Anschließend kann sich die Infektion auf das ganze R.E.S. ausbreiten und die Tiere sterben mit einer Kala-Azar-ähnlichen Infektion gewöhnlich zwischen dem 98. und 188. Tag p. i. Zur Haltung von L. brasiliensis-Stämmen empfehlen MAYER u. PIFANO eine sehr brauchbare Inokula-

tionsmethode für weiße Mäuse. Das aus Geschwür oder Kultur stammende Material wird an der Schwanzwurzel appliziert, nachdem die Epidermis mit einem scharfen Messer abgeschabt worden ist. Fördernd auf die Infektion wirkt eine in der Folge öfter wiederholte Irritation der Inokulationsstelle durch Nadelstich. Nach 1—3 Monaten entwickelt sich dort ein parasitenreiches Hautgeschwür. Nach Verimpfung solchen Geschwürmaterials in der oben beschriebenen Weise kann die Infektion leicht von Maus zu Maus übertragen werden, wobei sich die Inkubationszeit allmählich verkürzt.

B. Bei Phlebotomus

Da der Parasit in Mitteldarm, Pharynx oder Proboscis vorkommen kann, wird der Darminhalt ausgestrichen, Proboscis und Pharynx zerzupft und im Nativpräparat nach den lebhaft beweglichen Leptomonasformen abgesucht. Minimale Vergrößerung 200—400 mal. Sehr geeignet dazu sind auch Phasenkontrast und Dunkelfeld. Will man Material zu Dauerpräparaten verarbeiten, so muß in Zuckerlösung (4%) seziert werden, da Salzlösungen (physiol. NaCl oder Insekten-Ringer) die gebräuchlichen Färbungen mit Azurfarbstoffen stören.