Zeitschrift: Acta Tropica

Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

Band: 10 (1953)

Heft: 1

Artikel: Untersuchungen über den Einfluss des Höhenklimas auf Hühnermalaria (Plasmodium gallinaceum, Brumpt)

Autor: Herbig-Sandreuter, Adelheid

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-310453

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: 12.07.2025

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

Schweizerisches Tropeninstitut, Basel.

Untersuchungen über den Einfluß des Höhenklimas auf Hühnermalaria (Plasmodium gallinaceum, Brumpt).

Von ADELHEID HERBIG-SANDREUTER.

(Eingegangen am 11. November 1952.)

Problemstellung.

Unsere Fragestellung geht aus von den Resultaten von NEERGARD (11) und ANDERSON, DESCHWANDEN u. a. (1), über den Einfluß des Höhenklimas auf Malaria (Tertiana, Quartana und Tropica), die während des 1. und 2. Weltkrieges an chronisch erkrankten Internierten in Klosters und Adelboden durchgeführt wurden. Der therapeutische Erfolg des Höhenklimas wirkt sich bei chronischer Malaria vor allem in einer äußerst günstigen Beeinflussung der Sekundärerscheinungen (Kachexie, Anämie, Bronchitis, Oedeme, Albuminurie) aus. Gleichzeitig geht der Parasitenbefall der Erythrocyten zurück, so daß oft schon nach wenigen Wochen keine Plasmodien im Blutpräparat mehr nachzuweisen sind. Eine Spontanheilung ist möglich und hängt von der Dauer der Höhenkur ab. Bei vorzeitiger Unterbrechung des Höhenaufenthaltes wird die Infektion nach der Rückkehr ins Tal durch den Reiz des Klimawechsels oft erneut aktiviert. Ob die Heilungsfaktoren lediglich in einer *indirekten* Einwirkung auf die Infektion durch die Verbesserung des Allgemeinzustandes, der Abwehr- und Immunitätslage zu suchen sind, oder ob außerdem eine *direkte* Einwirkung auf die Infektion selbst, d. h. ein auf den Parasiten direkt gerichteter Einfluß des Höhenklimas besteht, wurde bisher nicht festgestellt. NEERGARD sieht die Heilwirkung des Höhenklimas in der Hauptsache in der effektiven Beeinflussung der Sekundärerscheinungen und beurteilt die Wirkung auf die Infektion als äußerst geringfügig und indirekt. Die Resultate von ANDERSON, DESCHWANDEN u. a. zeigen dagegen eine indirekte Beeinflussung der Infektion durch vermehrte Widerstandskraft des Organismus und lassen auch eine direkte Wirkung auf die erythrocytären Plasmodienstadien vermuten. Als einen Faktor der *direkten* Beeinflussung der erythrocytären Parasitenstadien heben ANDERSON u. a. die Bedeutung der Hämoglobinvermehrung hervor. Die erste im Höhenklima feststellbare Veränderung im Blutbild chronischer Malariker ist eine Steigerung des hypochromen Färbeindex auf hyperchrome Werte

von 1,1 bis 1,3, die erst nach Besserung des Allgemeinzustandes wieder auf normochrome Werte absinken. Aus den Tabellen über Färbeindex und Parasitenbefall der Erythrocyten ergibt sich eine Korrelation, nach der mit gesteigertem F.I. [1] der Erythrocytenbefall im Blut abnimmt. Auf Grund dieser Beobachtung sprechen ANDERSON u. a. die Vermutung aus, daß die Veränderung der Lebensbedingungen der Schizonten infolge des Hämoglobinüberschusses in den Erythrocyten eine schädigende Stoffwechselveränderung des Parasiten bewirken könnte.

Über die Wirkung des Höhenklimas auf die *exoerythrocytären* Stadien des Malariaparasiten, welche Stadien ja bisher nur für *Pl. vivax* und *Pl. falciparum* und erst seit 1949 bekannt sind, liegen keine Untersuchungen vor. Es kann in diesem Zusammenhang nun lediglich die Beobachtung der genannten Autoren, daß chronische Malariker, die im Höhenklima schon längere Zeit keine Parasiten im Blut mehr aufwiesen und arbeitsfähig waren, nach der Rückkehr ins Tal wiederholte Rezidive durchmachten, dahin interpretiert werden, daß die Wirkung des Höhenklimas offenbar zuerst auf die erythrocytäre Phase des Parasiten einwirkt, während die exoerythrocytäre Infektion erst nach längerem Aufenthalt in der Höhe überwunden werden kann.

Um die *direkte* und *indirekte* Wirkung des Höhenklimas auf die *erythrocytären* und *exoerythrocytären* Plasmodienstadien zu prüfen, wurde für die vorliegenden Untersuchungen *Pl. gallinaceum* als Versuchsobjekt gewählt, da es ähnlich wie bei *Pl. vivax* beim Menschen eine primäre und eine sekundäre exoerythrocytäre Phase entwickelt.

Untersuchungen über die Höhenanpassung der Erythrocyten von Haushuhn und Star (SANDREUTER, 12), die an der Hochalpinen Forschungsstation Jungfraujoch (3475 m) durchgeführt wurden, haben zudem erwiesen, daß sich das Junghuhn für die geplanten Malaria-Untersuchungen besonders gut eignen dürfte, da sein Anpassungsmodus in bezug auf die Erythrocyten demjenigen der von ANDERSON beschriebenen chronischen Malariker entspricht. Der Hb-Wert wird beim Kücken stärker vermehrt als die Erythrocytenzahl, was zu einer Erhöhung des F.I. führt.

Um die Wirkung des Höhenklimas auf den parasitären Cyclus zu beurteilen, sollte der Infektionsverlauf der Hühnermalaria auf dem Jungfraujoch mit dem bekannten Krankheitsverlauf im Tal verglichen werden, wobei durch eine geeignete Versuchsanordnung jeweils das für den Höheneinfluß empfindlichste Entwicklungs-

[1] Verwendete Abkürzungen: Exoerythrocytäre Stadien = E-Stadien; Färbeindex = F.I.; Hämoglobin = Hb; Infektionstag = I-Tag; Jungfraujoch = J.J.; Schweiz. Tropeninstitut = S.T.I.

stadium des Parasiten zu eruieren war. Dabei wendeten wir 2 verschiedene Infektionsmethoden an: die Infektion durch Sporozoiten (S-Serien) und die Infektion durch Blutinokulation (B-Serien).

Im Fall der sporozoiten-induzierten Malaria, wo der E-Cyclus vor dem erythrocytären Cyclus entwickelt wird, erfolgt der Blutbefall erst am 7.—9. Infektionstag (I-Tag), am häufigsten am achten. Die Todesursache ist nicht der Parasitendichte im Blut, sondern vor allem dem starken E-Stadien-Befall der Gehirnkapillaren zuzuschreiben, der zu einer Gefäßthrombose führt. Nach Blutinokulation wird das Blut dagegen schon am 3.—5. I-Tag, am häufigsten am 4. befallen. Der Tod tritt in erster Linie durch die starke Parasitenvermehrung im Blut ein, die meist um den 12. I-Tag zu einer Krise mit einem bis 100%igen Erythrocytenbefall führen kann. E-Formen in Gehirnkapillaren, Leber-, Milz-, Knochenmark-RES-Zellen werden dagegen nur in Fällen, die die Blutkrise überleben, erst nach dem 12. I-Tag entwickelt.

Ausgehend von der Hypothese, daß die Hb-Vermehrung im Erythrocyten auf den in ihm lebenden Parasiten *direkt* einwirke, war anzunehmen, daß nach Sporozoiteninokulation der Blutbefall, d. h. der Beginn des erythrocytären Cyclus im Höhenversuch, verzögert würde. Nach Blutinokulation, wobei primär der erythrocytäre Cyclus und erst sekundär nach dem 12. I-Tag auch die exoerythrocytären Formen entwickelt werden, erwarteten wir dagegen im Höhenklima ein rascheres Abwandern der Parasiten in die inneren Organe und eine frühere Entwicklung der exoerythrocytären Formen. Der *indirekte* Einfluß des Höhenklimas, d. h. seine Wirkung auf die exoerythrocytären Parasitenformen über die Verbesserung der allgemeinen Abwehrlage, sollte an Hand des prozentualen Parasitenbefalls der inneren Organe untersucht werden. Ferner sollten zur Frage über die *direkte* und *indirekte* Wirkung des Höhenklimas auf den Malariaparasiten auch Versuche beitragen, bei welchen Kücken erst nach erfolgter Höhenanpassung mit Sporozoiten oder durch Blutinokulation infiziert wurden.

Da es uns bei dieser ersten Versuchsreihe vor allem auf eine Orientierung ankam, um die Möglichkeiten der oben erwähnten Problemstellung abzuschätzen, wählten wir zur Erzielung eines starken Klimaeffektes mit Absicht eine extreme Höhenlage, wie sie für Malariatherapie ja praktisch niemals in Frage kommt. Ebenso versprachen wir uns bei akutem Infektionsverlauf, wobei sich die Versuche zudem in einem weit kürzeren Zeitintervall abwickeln ließen, eine drastischere Reaktion als bei einem chronischen Krankheitsverlauf, der allerdings dem Vergleich mit den menschlichen Verhältnissen besser entsprochen hätte. Für die mit Blut inokulierten Versuchsgruppen (B-Serien) ergab sich im Verlauf des Höhen-

versuches im Vergleich zum Infektionsverlauf im Tal ein verfrühter Sterblichkeitstermin. Wenn man dieses Resultat mit der Anpassungsfähigkeit der Erythrocyten der betreffenden Tiere in Beziehung setzt, so zeigt sich, daß offenbar der frühe Blutbefall, der bei dieser Versuchsgruppe ja schon vom 3. I-Tag an zu erwarten war, den Organismus schon so weit geschädigt hatte, daß eine Anpassung des erythrocytären Systems nicht mehr möglich war. Sämtliche Tiere konnten sich während des ganzen Höhenaufenthaltes von ihrer hypochromen Anämie nicht mehr erholen. Da die Tiere der B-Serien somit den 12. I-Tag nicht überlebten, kann dieser Versuch zur Frage der Höhenwirkung auf die E-Stadien keinen Beitrag leisten. Er wurde deshalb in der Auswertung zunächst zurückgesetzt und soll in einer späteren Arbeit besprochen werden. Die vorliegenden Ausführungen beschränken sich auf die Ergebnisse der S-Serien, die ja auch in Analogie zu den menschlichen Verhältnissen von größerem Interesse sind. Wir benützen hingegen in Ergänzung des S-Serien-Materials Resultate der B-Serien, die eine viel ausgeprägtere Parasitämie entwickeln, um eine Nebenfrage abzuklären, deren Lösung sich im Verlauf der Verarbeitung aufdrängte.

KITCHEN (7) beschreibt für *Pl. vivax* beim Menschen mit wachsendem Angebot an Retikulocyten im Blut, die durch die Aktivierung des erythropoetischen Systems im Verlauf der Infektion auftreten, für die unreifen Erythrocyten einen höheren Befallswert als für die ausgereifte erythrocytäre Form.

Da bei unseren Versuchstieren außer der Aktivierung durch die Infektion im Höhenversuch zusätzlich noch eine gesteigerte Erythropoese (mit Ausschüttung eines hohen Anteils an unreifen roten Blutkörperchen in den Kreislauf) dazukommt, schien uns diese Versuchsanordnung und eine differenzierte Auswertung der Blutausstriche besonders geeignet, um zu der Diskussion, ob die Plasmodien unreife Erythrocytenformen den reifen vorziehen, einen Beitrag zu leisten.

Im Anschluß an die Untersuchungen der parasitären Stadien im Warmblüter sollten ferner Stichproben über das Verhalten der Sporogoniestadien von *Pl. gallinaceum* im Höhenversuch durchgeführt werden. Eine experimentelle Prüfung der Infektiosität von *Aedes aegypti* in extremer Höhenlage, die bei gleicher optimaler Temperatur und relativer Luftfeuchtigkeit gehalten wurden wie im Tal, schien uns vor allem in Ergänzung der interessanten Beobachtungen von GARNHAM (3) von Bedeutung zu sein, welcher in Afrika die Bedingungen der Malariaübertragung in großen Höhen untersuchte. Nach GARNHAM ist das Vorkommen von Malaria in großen Höhen eine reine Temperaturfrage. So kann z. B. in Kenya Malaria

weit über 1500 m hinaufsteigen, weil die übertragenden Anophelen *A. gambiae* und *A. funestus* Hausmücken sind, welche die für die Mücke wie auch für den Parasiten kritischen Nachttemperaturen in den durch Herdfeuer erwärmten Hütten überdauern können. Eine Feststellung, die wohl auch für andere Überträger der Malaria in großen Höhen, wie z. B. *A. pseudopunctipennis* in Bolivien (2600 m) und *A. superpictus* in Tadschkistan (2200—2800 m), gelten mag.

Wenn wir in unseren Ausführungen den Ausdruck «Höhenklima» verwenden, so sind wir uns dabei bewußt, daß die Bedingungen, unter welchen unsere Versuchstiere gehalten wurden, dem meteorologischen Begriff des «Klimas» nicht entsprechen. Unter Klima versteht der Meteorologe die Summe sämtlicher Umwelteinflüsse, wie Witterung, Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit, Gaszusammensetzung der Luft, Strahlungen und Barometerdruck, die an einem bestimmten Ort zu einem bestimmten Zeitpunkt vorkommen. Da unsere Leghornkücken sowie Aedesmücken in Basel und auf J.J. bei meist geschlossenen Fenstern und optimaler Temperatur und Feuchtigkeit im Laboratorium gehalten wurden, können wir im Höhenversuch neben unberechenbaren Faktoren nur eine Einwirkung des veränderten Barometerdruckes und der Luftgaszusammensetzung erwarten.

Die nachfolgenden Untersuchungen auf dem Jungfraujoch sind vom 17. Juni bis 14. Juli 1951 durchgeführt worden. Wir möchten an dieser Stelle das freundliche Entgegenkommen des Präsidenten der Hochalpinen Forschungsstation Jungfraujoch, Herrn Prof. Dr. A. VON MURALT, und den hochherzig gewährten finanziellen Beitrag dieser internationalen Stiftung aufs beste verdanken. Dankbar gedacht sei auch der unermüdlichen Mitarbeit unserer Laborantin, Fräulein GLADYS SURBEK.

Versuchsanordnung.

Als *Kontrollversuch* für die Höhenanpassung dienten die oben erwähnten Untersuchungen an gesunden Hühnern, die wir 1941 während eines 4wöchigen Höhenaufenthaltes in der Hochalp. F.-Station J.J. an 24 acht- bis 36tägigen Kücken durchführten. In bestimmten Abständen, um alle Stadien der Höhenanpassung zu erfassen, wurden jeweils eine Gruppe von Tieren autopsiert zur Bestimmung des Hb-Wertes und der Erythrocytenzahl und um den Zustand der hämopoetischen Organe durch fixiertes Material zur histologischen Aufarbeitung oder mittels Tupf- und Ausstrichpräparat festzuhalten. Außerdem wurden von den lebenden Hühnern täglich Blutausstriche hergestellt, die Höhenwerte der Erythrocyten mit den Normwerten im Tal, vgl. SANDREUTER (13), und der Effekt

der Höhenanpassung an Hand von Körpergewicht und Federmessungen mit der Entwicklungsnorm im Tal verglichen.

Die Daten für den *Infektionsverlauf im Tal* entstammen den Untersuchungen von GEIGY und BRITSCHGI (5) und ergänzendem eigenem Material.

Im *Höhenversuch* wurden 135 achttägige Kücken mit Sporozoiten infiziert und in 2 Gruppen (S_1 u. S_2) mit je 4 verschiedenen Versuchsserien à 15 Tiere (S_1 a, b, c und d bzw. S_2 a, b, c und d) eingeteilt, die am 1., 3., 5. und 7. Tag nach der Infektion von Basel (318 m) auf J.J. (3475 m) gebracht wurden. Eine weitere Versuchsgruppe (S_4) von 15 Kücken wurde ferner während 14 Tagen an das Höhenklima angepaßt und erst dann inokuliert.

Während in den S_1-Serien jeweils von 2—3 Tieren zwischen dem 4. und 12. I-Tag Autopsien durchgeführt wurden, wollten wir in den S_2-Serien alle Hühnchen am Leben lassen, um etwas über die Lebensdauer (Sterblichkeitstermin) zu erfahren. Durch einen Stromunterbruch, der zu Beginn des S_2-Versuchs während der Nacht in der Forschungsstation J.J. auftrat, starben die am stärksten infizierten und jüngsten Tiere besonders der Serien Sd und Sc sowie von S_4. Die Überlebenden waren durch die mehrstündige Abkühlung so stark geschädigt, daß sie der Infektion bald erlagen und somit die Ergebnisse über den Sterblichkeitstermin unbrauchbar sind.

Den *Mückenversuch* führten wir in 3 verschiedenen Versionen durch. Eine 1. Gruppe von 80 Aedes-Weibchen wurde in Basel infiziert und am 13. I-Tag, eine 2. Gruppe von 60 Aedes-Weibchen schon am 3. I-Tag auf J.J. gebracht. Von jeder Gruppe wurden gleich viel Versuchsmücken, die gleichzeitig am selben Gametocytenträger infiziert worden waren, als Kontrolle in Basel behalten. Die Infektiosität der 1. Gruppe wurde durch Ansetzen an gesunden Kücken geprüft, die 2. Gruppe am 8.—9. I-Tag auf Oocysten kontrolliert. Ferner infizierten wir eine 3. Gruppe von 80 Aedes-Weibchen erst auf J.J. und untersuchten sie ebenfalls am 9. I-Tag auf Darmcysten oder nach dem 12. I-Tag an gesunden Kücken auf infektiöse Sporozoiten. Auf dem Transport wurden die Mücken sorgfältig vor Kälte geschützt und im Höhenversuch wie im Tal bei optimalen Zuchtbedingungen gehalten.

Material und Technik.

Material. Für alle Untersuchungen verwendeten wir 8tägige Kükken der weißen Leghornrasse mit einfachem Kamm, die für die einzelnen Versuchsserien in Gruppen annähernd gleich schwerer Tiere eingeteilt wurden. Das *Pl. gallinaceum* wird seit 4 Jahren im

Schweizerischen Tropeninstitut gehalten. Die Degeneration des Stammes durch über lange Zeit fortgesetzte Blutinokulation wurde dabei sorgfältigst vermieden, indem wir in kurzen Intervallen von 2—3 Monaten jeweils wieder den natürlichen Infektionscyclus über die Mücke einschalteten.

Der Überträger *Aedes aegypti* stammt aus Léopoldville und ist gleichfalls seit 6 Jahren im S.T.I.

Technik. Die *Blutproben* zur Bestimmung von Hb- und Erythrocytenzahl ließen sich aus der Flügelvene, bei schwerkranken, schlecht blutenden Tieren am besten durch Dekapitation, für die Blutausstriche mittels Schneppers aus der Zehenbeere entnehmen. Den Hb-Gehalt bestimmten wir mit dem Zeiß-Ikon-Hämometer mit 3-Minuten-Ablesung. Von *Leber, Milz* und *Humerusknochenmark* wurden an 2 verschiedenen Organstellen Excisionen gemacht und damit je ein Tupfpräparat angefertigt.

Die *Infektion* der Hühnchen wurde durch Injektion von 0,25 ccm einer Aufschwemmung zerriebener infizierter Mücken in LOCKE-Lösung intrapectoral durchgeführt. Da wir bei einem akuten Krankheitsverlauf im Höhenversuch signifikantere Resultate erwarteten als bei einer chronischen Infektion und da die Versuchsdauer auf dem J.J. beschränkt war, wählten wir diese Art der Sporozoiteninokulation, welche sich nach COATNEY u. a. (2) im Vergleich mit der natürlichen Infektion durch Stich oder durch Injektion exstirpierter infizierter Speicheldrüsen als wirksamste und sicherste Infektionsmethode erwiesen hat. Nach intrapectoraler Injektion der Aufschwemmung einer einzigen infizierten Mücke zeigten 98,4% der infizierten 2—4tägigen Kücken einen sehr akuten Verlauf der Malaria (Sterblichkeitstermin: 11,21 Tage ± 0,082), und nur 1,6% entwickelten eine chronische Infektion. Bei 8tägigen Kücken konnten wir mit 2,5 Mückeneinheiten denselben Effekt erzielen. Zur Herstellung der Mückenaufschwemmung wurden Aedes-Weibchen, ca. 13—14 Tage nach der Infektion an einem guten Gametocytenträger, mit Aether betäubt und nach Entfernung von Flügeln und Beinen mit einem Tropfen LOCKE-Lösung fein zermörsert, Mörser und Pistill sorgfältig mit LOCKE-Lösung gespült, die Aufschwemmung in ein Zentrifugiergläschen abpipettiert und mit LOCKE-Lösung auf das gewünschte Volumen (1 Mücke auf 0,1 ccm LOCKE-Lösung = 1 Mückenäquivalent) verdünnt. Durch kurzes, langsames Zentrifugieren der Suspension setzen sich die groben Mükkenreste ab, und die darüberstehende klare, sporozoitenhaltige Flüssigkeit kann direkt in die Injektionsspritze aufgesaugt werden. Vor der Applikation wurde jeweils eine Probe der Suspension auf Sporozoiten kontrolliert und nur verwendet, wenn die Sporozoitendichte bei 850facher Vergrößerung nicht weniger als 3 Sporozoiten

pro Gesichtsfeld betrug. Um innerhalb der verschiedenen Versuchsgruppen einen möglichst einheitlichen Infektionsverlauf zu erhalten, wurde jeweils die ganze Serie von 12—15 Tieren mit derselben Mückensuspension geimpft.

Zur Verarbeitung des *Gehirnmaterials* wurden aus dem Rindengebiet aus dem Lobus parietalis beidseitig mit einem scharfen Löffel 5 cmm ausgestochen und jede Excision zwischen 2 Objektträgern gequetscht. Ferner fixierten wir Proben von den oben erwähnten Organen während 2 Stunden in körperwarmer HELLEYscher Flüssigkeit.

Bestimmung der Parasitendichte.

Erythrocytäre Stadien: Im Blutausstrich wurde pro Tier in 2 Präparaten der Parasitenbefall von je 500 roten Blutkörperchen ausgezählt, bei gleichzeitiger Differenzierung des roten Blutbildes. Die Parasitendichte wird nach der Regel auf 10 000 Erythrocyten bezogen.

Exoerythrocytäre Stadien: Die Dichte der exoerythrocytären Schizonten in den Pericyten der *Gehirnkapillaren* zählten wir pro 20 mm Kapillaren aus. In 4 Gehirnquetschpräparaten wurden je 20 mm Kapillaren auf Parasiten abgesucht und nach der Methode von GEIGY und BRITSCHGI die Schizonten je nach Kernzahl in 3 verschiedene Kategorien von Makro- bzw. Mikroschizonten differenziert.

Bei *Leber-, Milz-* und *Knochenmark-Präparaten* zählten wir nach derselben Methode die E-Formen pro Tier in 2 Präparaten, auf je 30 mm^2 Präparatfläche aus. Die Parasitendichte wird pro 30 mm^2 angegeben. Da sich während unserer Untersuchungen der Parasitenbefall der Leber als weitaus konstanter und besser erfaßbar erwies als derjenige in Milz und Knochenmark (vgl. hiezu auch HUFF und COULSTON, 6; und GEIGY und BRITSCHGI, 5), wird in den vorliegenden Resultaten als Vertreter eines RES-Organes nur die Leber berücksichtigt und deren Befall ausgezählt.

Eine *statistische Auswertung* der Ergebnisse des Höhenversuches wird wegen der zu geringen Anzahl der Tiere in den einzelnen Versuchsserien und der zu großen individuellen Schwankungen unterlassen.

Infektionsverlauf im Tal.

Zur Kontrolle unserer eigenen Ergebnisse im Talversuch benützten wir die grundlegenden Resultate von HUFF und COULSTON über den Infektionsmodus von *Pl. gallinaceum*. Da diese Untersuchungen zum größten Teil an 50—100 g schweren weißen Leghornkükken durchgeführt wurden, lassen sie sich mit unseren Daten gut vergleichen. Bei einer relativ schwachen Inokulation, die mit 1—5

Mückeneinheiten ungefähr dem Infektionsgrad unserer Hühnchen entspricht, geben die genannten Autoren für die von uns untersuchten Organe folgende Daten an: Makroschizonten finden sich in Gehirn und Leber vom 3. I-Tag, Mikroschizonten erst vom 5. I-Tag an. Der Erythrocytenbefall tritt zwischen dem 7.—10. I-Tag auf.

Mit unserer auf Seite 8 beschriebenen quantitativen Methode werden der Befall mit Makroschizonten in Gehirn und Leber erst am 7., die erythrocytären Stadien am 7.—8. I-Tag erfaßt. Der Termin des Blutbefalls liegt zwischen dem 7.—9. I-Tag und ergab für 29 Tiere (vgl. Tab. 1) ein Mittel von 8 ($\pm$ 1) Tagen.

Im Verlauf der exoerythrocytären Infektion (vgl. Abb. 2) finden wir in den Gehirnkapillaren die rascheste Vermehrung der totalen Schizontenzahl zwischen dem 7. und 9. I-Tag, den stärksten Leberbefall am 9. und 10. — Während sich am 6.—7. I-Tag in Gehirn und Leber nur Makroschizonten finden, treten am 8. I-Tag wenige Mikroschizonten auf, die am 9.—10. Tag proportional zu den Makroschizonten zunehmen. Im Verhältnis von Makro- und Mikroschizonten kann man vom 8.—12. I-Tag an eine geringe Zunahme des relativen Anteils der Mikroschizonten feststellen, die aber durchschnittlich nie mehr als 27% der totalen Schizontenzahl ausmacht. In allen Fällen ist der Prozentsatz der Makroschizonten immer größer als derjenige der Mikroschizonten. Innerhalb der betreffenden Schizontenart ist die von GEIGY und BRITSCHGI für den 9. und 10. I-Tag beschriebene Proportion in bezug auf wenig- bis vielkernige Makro- bzw. Mikroschizonten vom 8.—12. I-Tag konstant. Der Anteil der vielkernigen Parasitenstadien bei den Mikroschizonten ist immer viel größer als der Anteil der wenigkernigen Stadien, während bei den Makroschizonten genau das umgekehrte Verhältnis vorliegt. Diese Proportion scheint wenigstens für die Makroschizonten (der Mikroschizontenbefall ist zu gering) auch in der Leber ausgebildet zu sein.

Der Verlauf der Erythrocyteninfektion (Parasiten pro 10 000 Erythrocyten) von 30 Versuchstieren (vgl. Abb. 1) stimmt im Mittel genau mit der Kurve des akuten Infektionstypus A in Fig. 1 von COATNEY u. a. auf S. 325 überein und zeigt in den ersten 24 Stunden nach Beginn der patenten Periode den sog. «flooding-effect» [2] (HUFF und COULSTON), der zeitlich auch dem stärksten relativen Anstieg der exoerythrocytären Parasitenzahl in den Gehirnkapillaren entspricht. Der Sterbetermin liegt für 18 Tiere zwischen dem 10. und 12. I-Tag mit einem mittleren Wert von 10,3 ($\pm$ 0,5) Tagen.

[2] Unter «flooding effect» verstehen *Huff* und *Coulston* den Höhepunkt des Umschlags von der präerythrocytären zur erythrocytären Parasitenphase. Um diesen Zeitpunkt tritt bei exoerythrocytären und erythrocytären Parasitenformen eine außerordentlich starke Vermehrung auf.

TABELLE 1. *Parasitenbefall und Erythrocytenwerte im Tal.*

Alter in Tagen	Infektionstag	Geschlecht	Körpergewicht in g	Hb %	Erythrocytenzahl in Mill.	Färbeindex	*Blut* Parasiten pro 10000 Erythrocyten	*Gehirn (Hemisphären)* E-Form. total pro 20 mm Kapillaren	Makro-Schiz. 1—20	Makro-Schiz. 20—40	Makro-Schiz. 40 ↑	Mikro-Schiz. 1—20	Mikro-Schiz. 20—40	Mikro-Schiz. 40 ↑	*Leber* E-Form. total pro 30 mm² Tupfpräp.	Makro-Schiz. 1—20	Makro-Schiz. 20—40	Makro-Schiz. 40 ↑	Mikro-Schiz. 1—20	Mikro-Schiz. 20—40	Mikro-Schiz. 40 ↑	Erstes Auftreten der Parasiten im Blut (Infekt.-Tage)	*)
14	6.	♀	55	61	2,980	1,04		3	3						0,5	0,5						—	⸸
		♂	55	71	1,96	1,7		11	11													—	⸸
		♀	57	60	2,030	1,5		14,5	14	0,5												—	⸸
		♀	60	73	2,450	1,3		7	7						1	1						—	⸸
		♂	56	65	2,710	1,2		12	11	1					1	1						—	⸸
		♂	55	59	2,010	1,4		4	4						0,5	0,5						—	⸸
15	7.	♀	54	48	2,12	1,1																—	⸸
		♂	37	45	2,18	1,0		6	6						2	2						—	⸸
		♂	59	39	2,02	0,9		3	3						0,5	0,5						—	⸸
		♂	52	46	2,44	0,96		6,5	6,5													—	⸸
		♀	48	40	1,96	1,0		4	4													—	⸸
		♂	56	48	2,01	1,2		10	10						1	1						—	⸸
16	8.	♀	51	60	2,18	1,4	50	33	16	3	1	13			13,5	12				1,5		8.	⸸
		♀	69	52	2,29	1,1	280	20	19			1			3	3						8.	⸸
		♀	63	56	2,04	1,4	150	19	17	2					8	7	1					8.	⸸
		♂	58	57	1,95	1,5	90	26	18	5	3				11	9	2					8.	⸸
		♀	67	75	3,02	1,2	360	14	8	2	1	1	3		2	2						8.	⸸
		♂	56	63	2,49	1,3	80	10	7	3					1	1						8.	⸸
17	9.	♂	56	58	1,90	1,5	6900	85	14	13	3	1	19	35	3	2	1					8.	⸸
		♀	62	51	1,85	1,4	5400	70	31	13	1	3	8	14								7.	⸸
		♀	58	62	2,08	1,5	80	4		1			1	2								9.	⸸
		♂	64	56	1,65	1,6	2800	42	33													8.	⸸
		♂	55	57	1,800	1,6	6200	67	48	10	2		2	5	5							7.	⸸
18	10.	♂	59	65	2,11	1,5	4100	104	84	13	7		1	3								8.	⸸†
		♂	50	—	—		1120	82	69	7		1	0	5								8.	†
		♀	41	57	1,95	1,5	3100	90	27	8	8	3	12	22	8	2		1		2	3	8.	⸸†
		♀	56	—	—	—	1420	111	86	4	2	1	3	15								8.	†
		♂	52	—	—	—	2060	92	34	12	5	2	8	31	2		2					8.	†
		♀	50	—	—	—	4500	94	37	17	5	4	14	17	1					1		7.	†
		♂	48	—	—	—	6600	153	67	25	4	6	20	31	7	4	2			1		7.	†
		♀	49	—	—	—	6900	54	10	9	3	4	8	21	6	5	1					8.	†
		♂	52	—	—	—	2600	19	14	1			2	2	1					1		9.	†
		♂	49	—	—	—	5900	69	31	12	2	3	9	13								9.	†
		♀	51	—	—	—	2800	154	67	24	4	6	20	31	7	4	2			1		9.	†
		♀	43	—	—	—	4800	82	29	10	4	3	13	23								7.	†
19	11.	♀	72	15	0,837	0,7	2860	82	51	12	8	4	1	6								8.	⸸†
		♂	57	—	—	—	760	59	28	10	6	2	1	12								8.	†
		♂	55	—	—	—	1160	104	40	9	1	13	20	21								8.	†
		♀	39	—	—	—	1740	49	27	13	4	1	1	3	8	8						9.	†
		♂	43	—	—	—	2600	134	82	31	4	2	6	9	1	1						8.	†
20	12.	♀	46	—	—	—	4920	130	85	17	6		5	17								8.	†

*) † = gestorben, ⸸ = getötet, ⸸† = kurz vor Absterben getötet.

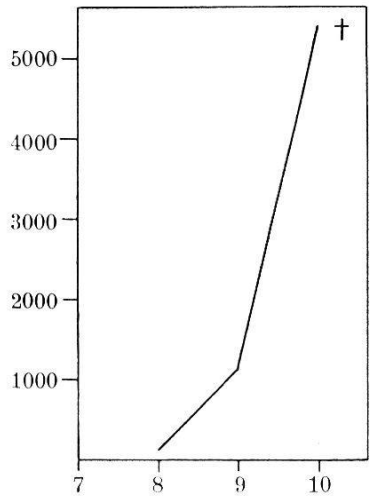

Abb. 1. Kurve des Erythrocytenbefalls nach den Mittelwerten (Parasiten pro 10 000 Erythrocyten) von 30 Taltieren. 24 Std. nach Infektionsbeginn (Beginn der patenten Periode) läßt sich im steilen Kurvenanstieg die rasche Befallszunahme als Resultat des sog. «flooding effect» erkennen.

Höhenanpassung und Infektion.

Die Höhenanpassung des erythrocytären Systems gesunder Kükken (SANDREUTER, 12) ist nach 12—14 Tagen erreicht und manifestiert sich in einer Erhöhung von Zahl und Hb-Gehalt der Erythrocyten sowie durch eine Vermehrung der unreifen Erythrocytenformen (vgl. nachfolgende Tabelle). Der Vergleich von Gewichtszunahme und Federwachstum mit den entsprechenden Talwerten ergab eine völlig normale Entwicklung während des Höhenaufenthalts.

	Talwert	Angepaßter Wert
Erythrocytenzahl	2,5 — 3,8	3,075— 4,4
Hb %	50 —76	70 —97
F.I.	0,82— 1,23	1,3 — 1,85
Proerythrocyten %	3,6 — 8,8	6,0 —18,5
Erythroblasten %	0,0 — 0,1	0,4 — 2,0
Proerythroblasten	0	vereinzelt
Erythroblasten-Mitosen	0	vereinzelt

Um die Anpassungsfähigkeit der mit *Pl. gallinaceum* infizierten Hühnchen im Höhenversuch beurteilen zu können, müssen wir eine kurze Beschreibung der pathologischen Veränderungen des roten Blutbildes vorausschicken, die im Verlauf der Infektion im Tal auftreten.

In der Regel zeigen die meisten Tiere schon zu Beginn der patenten Periode eine schwache hyperchrome Anämie. Erst nach Einsetzen des «flooding effect» beobachten wir auf Grund der übermäßigen Parasitämie, meist ca. 24 Stunden vor dem Exitus, einen vollständigen Zusammenbruch des erythrocytären Systems. In diesen Fällen kann die Erythrocytenzahl bis auf 33,3%, der Hb-Wert bis auf 15% des Normalwertes absinken. Gleichzeitig vermehrt sich der Anteil der unreifen Erythrocyten-Formen auf das 2,5—4fache.

Da eine adäquate Anpassung des Blutes an die Höhenlage für eine eventuelle therapeutische Wirkung des Höhenklimas Voraus-

setzung ist, soll im folgenden die Anpassungsfähigkeit der infizierten Tiere des Höhenversuchs geprüft werden. Der Umstand, daß die Hühnchen im höchsten Fall 11 Tage auf J.J. lebten, ließ selbstverständlich keine Endwerte, d. h. maximale Werte der Anpassung erwarten. Es ist lediglich möglich zu verfolgen, ob eine Anpassung eingeleitet wird, oder ob die Werte im Vergleich zu den Talwerten unverändert bleiben.

Während der Hb-Wert bei den infizierten Taltieren ausnahmslos innerhalb der Norm der Talwerte gesunder gleichaltriger Hühnchen bleibt (vgl. Tab. 1), erfährt er im Höhenversuch eine deutliche Steigerung. Da wir dagegen für die Erythrocytenzahl sowie für die Werte der unreifen Erythrocyten im Tal und auf J.J. keinen signifikanten Unterschied feststellen können, benützen wir nur den Hb-Wert als Kriterium für die Höhenanpassung. Alle Fälle, wo F.I. und Hb-Wert über dem oberen Grenzwert der Talnorm liegen, taxieren wir als einen Zustand beginnender Anpassung.

Der Vergleich der verschiedenen Versuchsserien zeigt, daß eine Anpassung nur in jenen Fällen in Gang kommen kann, die vor dem Termin des Blutbefalls auf J.J. gebracht wurden oder mindestens während der ersten 3 Tage des Höhenaufenthaltes eine nur schwache Parasitämie ausgebildet hatten.

Serie *Sd*, welche erst am 7. I-Tag nach J.J. kam, und bei welcher der «flooding effect» also schon am 2.—3. Höhentag zu erwarten war, unterscheidet sich hinsichtlich der Erythrocytenwerte in keinem Fall von den Taltieren mit hyperchromer Anämie oder prämortaler Hb- und Erythrocyten-Reduktion.

Serie *Sc*, welche erst am 5. I-Tag in den Höhenversuch eingereiht wurde, bei welcher der Beginn des Blutbefalls also erst am 2.—3. und folglich die übermäßige Parasitämie des «flooding effect» erst am 4.—5. Jochtag zu erwarten war, zeigen besonders zu diesem Zeitpunkt, aber auch schon am 2. und 3. Jochtag, Werte beginnender Anpassung.

Den größten Prozentsatz an anpassungsfähigen Tieren beobachten wir dagegen bei den Serien *Sb* und *Sa*, die schon am 3. bzw. 1. I-Tag nach J.J. gebracht wurden, während Serie S_4, die erst nach 2wöchigem Höhenaufenthalt infiziert wurde, in allen Fällen hohe Erythrocytenwerte aufweist, die auch in bezug auf die Erythrocytenzahl den angepaßten Werten des ersten Höhenversuchs mit gesunden Hühnchen entspricht.

Vorausblickend können wir jetzt schon die Vermutung aussprechen, daß offenbar der beste therapeutische Effekt der Höhenlage sich bei S_4 sowie *Sa* und *Sb* auswirken könnte, während für die schlecht angepaßten Serien *Sd* und auch *Sc* kein besonderer Erfolg zu erwarten ist.

Infektionsverlauf im Höhenversuch.

Tab. 2 zeigt, daß die *Empfänglichkeit* für die Infektion je nach der Dauer des Höhenaufenthaltes variiert. In Serie *Sd* entwickeln alle 15, in *Sc* nur 11 von 15 Tieren eine Infektion, während in den Serien *Sb* und *Sa* sogar nur 7 bzw. 5 von 15 Tieren angingen. In der Serie S_4, die erst nach 14tägiger Höhenanpassung inokuliert wurde, war kein einziges Tier positiv. Kontrollen dieser Serie wurden durch Autopsien am 7., 9. und 11. I-Tag, bei einem Tier erst am 29. I-Tag, 14 Tage nach der Rückkehr ins Tal durchgeführt.

Die verschiedenen Stufen der Abwehrlage, je nach Dauer des Höhenaufenthaltes in bezug auf die Infektion, sollen mit Hilfe folgender Kriterien beurteilt werden:

a) *Exoerythrocytärer Befall.*

1. Zeitpunkt des Makro- bzw. Mikroschizontenbefalls in den Gehirnkapillaren [3].
2. Zeitlicher Ablauf der Makro- bzw. Mikroschizonteninfektion.
3. Befallsdichte, proportionaler Anteil von Mikro- und Makroschizonten.

b) *Erythrocytärer Befall.*

1. Zeitpunkt des Erythrocytenbefalls (Dauer der präpatenten Periode).
2. Zeitlicher Ablauf der Blutinfektion und Befallsdichte.

a) *Exoerythrocytärer Befall:* Serie *Sd* kann zu dieser Fragestellung keinen Beitrag leisten, da sie bereits nach dem regulären Befallstermin (6.—7. I-Tag) auf J.J. gebracht wurde. Eine effektive Wirkung der Höhenlage läßt sich auch nicht bei *Sc* erwarten, die dem Höhenwechsel am 5. I-Tag ausgesetzt wurde, ein Termin, der nach den Daten von HUFF und COULSTON, vgl. S. 9, nach dem Makroschizontenbefall liegt und mit dem Auftreten der Mikroschizonten zusammenfällt. Den frühesten Befall mit Makro- und Mikroschizonten ermittelten wir bei dieser Serie am 7. Tag.

Serie *Sb*, die am 3. I-Tag, also zum Zeitpunkt des regulären Befallstermins der Makroschizonten, aber vor dem Termin des Mikroschizontenbefalls auf J.J. kam, weist den frühesten Makroschizontenbefall am 8. I-Tag auf. Die Mikroschizonten wurden dagegen erst am 10. I-Tag gefunden, was möglicherweise eine Verzögerung der Mikroschizonten-Entwicklung anzeigt.

---

[3] Da die Leberinfektion zur Infektion der Gehirnkapillaren meist parallel verläuft, beschränken wir uns auf die Darstellung des regelmäßigeren Gehirnbefalls.

TABELLE 2.

Parasitenbefall und Erythrocytenwerte im Höhenversuch.
Die angepaßten Hb-Werte und F.I. sind fett gesetzt.

	Alter in Tagen	Infektionstag	Tage auf Jungfraujoch	Geschlecht	Körpergewicht in g	Hb %	Erythrocytenzahl in Mill.	Färbeindex	Blut: Parasiten pro 10000 Erythrocyten	Gehirn (Hemisphären): E-Form. total pro 20 mm Kapillaren	Gehirn: Makro-Schizonten 1—20	Gehirn: Makro-Schizonten 20—40	Gehirn: Makro-Schizonten 40 ↑	Gehirn: Mikro-Schizonten 1—20	Gehirn: Mikro-Schizonten 20—40	Gehirn: Mikro-Schizonten 40 ↑	Leber: E-Form. total pro 30 mm² Tupfpräp.	Leber: Makro-Schizonten 1—20	Leber: Makro-Schizonten 20—40	Leber: Makro-Schizonten 40 ↑	Leber: Mikro-Schizonten 1—20	Leber: Mikro-Schizonten 20—40	Leber: Mikro-Schizonten 40 ↑	1. Auftr. d. Parasit. i. Blut. (Inf.-Tage)	*)
Sd	16	8.	1	♂	105	67	1,990	1,68	400	8	8													8.	⸸
				♂	110	75	3,010	1,25	40	11	3	2		2	4									8.	⸸
				♂	107	50	1,950	1,28	20	18	16	2												8.	⸸
	17	9.	2	♂	56	—	—	—	1040	176	116	27	5	10	11	7	4	2	1	1				8.	†
				♂	56	57	1,850	1,54	2540	198	87	26	5	8	24	48								8.	⸸
				♂	58	45	1,040	2,16	540	99	36	15	3	8	27	10	11	11						8.	⸸
	18	10.	3	♀	51	—	—	—	860	103	62	4		7	25	5	48	46	0,4			1,2	0,4	8.	†
				♀	55	30	1,200	1,26	380	114	100	6		2	4	2	8	8						8.	⸸†
				♀	56	—	—	—	240	93	70	2		4	13	4	2	2						8.	⸸
	19	11.	4	♀	93	—	—	—	1500	53	42	5		2	4		5	5						8.	-
				♂	61	—	—	—	80	164	106	18	1	9	25	5								8.	†
				♂	93	—	—	—	240	80	62	10	1		6	1								8.	-
	20	12.	5	♂	52	21	1,150	0,91	80	91	65	10	1	3	10	2	1	1						9.	†
				♂	55	—	—	—	20	220	98	54	14	4	48	12	2	2						9.	-
				♂	64	26	1,520	0,85	820	138	70			3,2	2,4	1,2	30	30						8.	⸸
Se	14	6.	1	♂	32,5	72	2,760	1,30																—	-
				♂	45	58	2,320	1,25																—	⸸
				♂	47	73	2,550	1,42																—	⸸
	15	7.	2	♀	51	72	2,460	1,46		8	4				3	1	1	1						—	⸸
				♀	43	70	2,720	1,2		2	2													—	⸸
				♀	47	68	2,470	1,31																—	⸸
	16	8.	3	♂	54	70	2,474	1,41		9	7					2	2	2						—	⸸
				♂	53	65	2,090	1,55	80	11	11						6	6						8.	⸸
				♂	55	**88**	2,940	**1,49**	60	49	44	5					68	66	2					8.	⸸
	17	9.	4	♂	64	68	2,320	1,47	620	165	122	10	3	6	18	6	57	53	3			1		8.	⸸
				♂	55	**87**	2,750	**1,58**	700	123	104	2		3	9	5	58	54	2	1		1		8.	⸸
				♂	59	**79**	2,320	**1,70**	2500	120	87	9	3	1	10	10	23	23						8.	⸸
	18	10.	5	♀	54	**85**	2,310	**1.83**	200	52	43	6	1	1	1		3	3						8.	⸸
				♂	73	**90**	2,060	**2,17**	120	38	20	8	2	3	3	2	—	—	—	—	—	—	—	9.	⸸
				♂	57	**81**	2,640	**1,55**	900	148	118	16	1	6	6	1	54	50	2	2				8.	⸸
Sb	12	4.	1	♂	46	68	2,160	1,57																—	⸸
				♀	46	75	2,660	1,40																—	⸸
	15	7.	4	♀	51	74	2,960	1,26																—	⸸
				♀	52	70	2,050	1,71																—	⸸
				♀	54	**82**	2,650	**1,55**																—	⸸

*) † = gestorben, ⸸ = getötet, ⸸† = kurz vor Absterben getötet.

TABELLE 2. (Fortsetzung.)

Parasitenbefall und Erythrocytenwerte im Höhenversuch.
Die angepaßten Hb-Werte und F.I. sind fett gesetzt.

	Alter in Tagen	Infektionstag	Tage auf Jungfraujoch	Geschlecht	Körpergewicht in g	Hb %	Erythrocytenzahl in Mill.	Färbeindex	Blut: Parasiten pro 10 000 Erythrocyten	Gehirn (Hemisphären): E-Form. total pro 20 mm Kapillaren	Gehirn: Makro-Schizonten 1—20	Gehirn: Makro-Schizonten 20—40	Gehirn: Makro-Schizonten 40 ↑	Gehirn: Mikro-Schizonten 1—20	Gehirn: Mikro-Schizonten 20—40	Gehirn: Mikro-Schizonten 40 ↑	Leber: E-Form. total pro 30 mm² Tupfpräp.	Leber: Makro-Schizonten 1—20	Leber: Makro-Schizonten 20—40	Leber: Makro-Schizonten 40 ↑	Leber: Mikro-Schizonten 1—20	Leber: Mikro-Schizonten 20—40	Leber: Mikro-Schizonten 40 ↑	1. Auftr. d. Parasit. i. Blut. (Inf.-Tage)	*)
Sb	16	8.	5	♀	59	**84**	2,120	**1,98**		5	4	1					0,6	0,6						—	↓
				♂	53	**86**	2,530	**1,70**		10	8	2					1	1						—	↓
				♀	49	**97**	3,240	**1,49**																—	↓
	18	10.	7	♂	62	**78**	2,620	**1,48**																—	↓
				♀	50	**78**	3,160	**1,23**	40	6	5	1					1	1						10.	↓
				♀	58	**87**	2,850	**1,53**	120	13	8				2	3								9.	↓
	20	12.	9	♂	68	**78**	2,700	**1,44**	100	9	7	1	1		2	3								11.	↓
				♂	71	70	2,710	1,29	720	46	35	7	2		2		6	3	3					10.	↓
				♂	68	57	1,600	1,79	5200	60	46	10			4		10	9			1			9.	†
Sa	12	4.	3	♀	48	64	3,00	1,66																—	↓
				♂	57	77	3,010	1,28																—	↓
				♀	57	74	2,310	1,60																—	↓
	14	6.	5	♀	43	**90**	2,550	**1,76**																—	↓
				♂	73	**98**	2,640	**1,85**																—	↓
				♂	59	**94**	3,220	**1,46**																—	↓
	16	8.	7	♂	65	**76**	2,840	**1,34**																—	↓ †
				♀	58	**79**	3,060	**1,28**																—	↓
				♂	58	**86**	3,030	**1,42**																—	↓
	18	10.	9	♂	63	**80**	2,400	**1,66**	700	7	5	2					7	6	1					9.	↓ †
				♀	71	66	2,300	1,44	1100	10	7	3					9	8	1					9.	↓
				♂	67	67	2,450	1,45	2200	19	5	8	3			3	8	4	2	2				10.	↓
	20	12.	11	♀	70	34	1,830	0,93	5200	11	6	4	1				5	3	1		1			10.	↓
				♀	78	60	2,240	1,34	2300	14	11	2	1				2	2						10.	↓
				♀	66	**86**	2,860	**1,53**																—	↓
S_4	28	7.	20	♂	55	**78**	2,550	**1,5**																—	↓
				♀	71	**97**	3,190	**1,5**																—	↓
				♀	82	**106**	2,930	**1,8**																—	↓
	30	9.	22	♀	79	**90**	3,130	**1,4**																—	↓
				♀	87	**80**	2,760	**1,4**																—	↓
	32	11.	24	♂	90	**77**	2,720	**1,4**																—	↓
				♂	129	**83**	2,830	**1,5**																—	↓
	50	29.	28 + 14 Tage erneuter Talaufenthalt	♀	315	**78**	2,610	**1,45**																—	↓

*) † = gestorben, ↓ = getötet, ↓† = kurz vor Absterben getötet.

Eine Verschiebung des Befallstermins scheint sich bei der Serie *Sa* zu ereignen, die schon am 1. I-Tag, also zum Zeitpunkt der Kryptozoiten-Entwicklung, ins Höhenklima verbracht wurde. Der früheste Makro- bzw. Mikroschizontenbefall wurde erst am 10. I-Tag festgestellt. Bei der angepaßten Serie S_4 war, wie schon oben erwähnt, der E-Stadien-Befall negativ. (Vgl. dazu Tabelle 5.)

Aus dem Vergleich der Kurven 1—5 (Abb. 2) ergibt sich für den Verlauf der Makro- bzw. Mikroschizonteninfektion bei Serie *Sd* und *Sc* kein signifikanter Unterschied zum Talverlauf. Im Gegenteil scheint in den ersten 24 Stunden nach Befallsbeginn die Entwicklung der E-Stadien eher aktiviert zu sein, was sich in dem relativ steilen Anstieg der Kurven äußert. Möglicherweise wirkte der Klimawechsel bei *Sd* und *Sc*, die mit einer bereits 7 bzw. 5 Tage alten Infektion auf J.J. kamen, als Mehrbelastung schwächend auf den Organismus und die Abwehrreaktion.

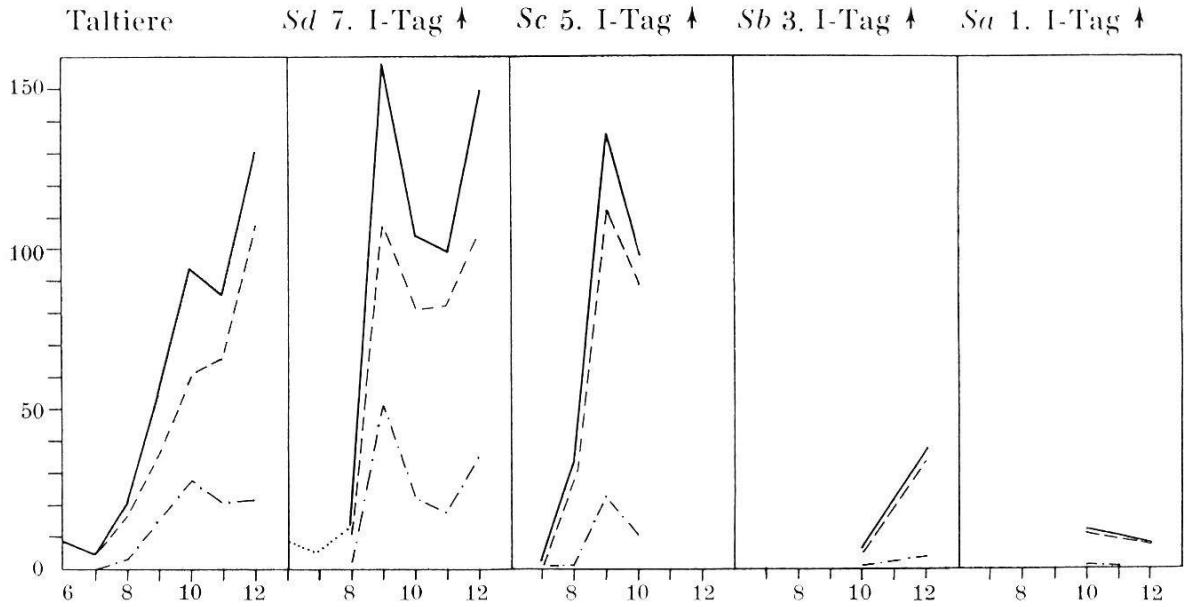

Abb. 2. Graphische Darstellung des Makro- und Mikroschizontenbefalls pro 20 mm² Gehirnkapillaren nach den Mittelwerten der auf Tabelle 1 und 2 zusammengestellten Resultate.

——— Schizonten total - - - Makroschizonten -·-·-· Mikroschizonten

Der supponierte Infektionsverlauf des 6.—8. Tages bei *Sd* ist durch eine punktierte Linie markiert.

Besonders deutlich kommt im Kurvenvergleich die Rechtsverschiebung des Befallstermins zum Ausdruck. Bei *Sa* zeigt sich überdies eine schwache Verzögerung der Schizontenentwicklung in den ersten 48 Std. der Infektion. Die auffallenden Gipfelwerte von *Sd* und *Sc* rühren daher, daß die meisten Tiere am 9.—10. Infektionstag an der Infektion eingingen, sich also zu diesem Zeitpunkt eine Häufung hoher Werte ergibt, während nur wenige Tiere (vgl. Tabelle 1 und 2) bis zum 12. Infektionstag (I-Tag) am Leben blieben. Die hohen Makro- und Mikroschizontenwerte von *Sd* am 8. I-Tag sprechen dafür, daß der Befall am 6., spätestens am 7. I-Tag auftrat. Da sich bei *Sd* die Infektion bis zum 7. I-Tag im Tal entwickelte, muß sie mit derjenigen der Taltiere übereinstimmen.

Da wir alle Tiere von *Sa* und *Sb*, deren E-Stadien-Befall erst am 10. I-Tag nachzuweisen war, vor dem 13. I-Tag zur Analyse der inneren Organe töteten, sind nur die ersten 48 Stunden der Infektion bekannt. Im Vergleich mit den 2 ersten Infektionstagen der übrigen Serien zeigt sich besonders bei *Sa* die Tendenz einer verzögerten Entwicklung des Makro- bzw. Mikroschizontenbefalls. (Vgl. auch Tabelle 2.) Der proportionale Anteil von Makro- und Mikroschizonten wird im Höhenversuch nicht verändert, ebenso bleibt auch das Verhältnis von wenig- bis vielkernigen Stadien (vgl. S. 9) der beiden Schizontentypen konstant.

b) *Erythrocytärer Befall.* Während der Zeitpunkt des Blutbefalls bei Serie *Sa* und *Sc* mit dem Wert der Taltiere übereinstimmt (7.—9. I-Tag), zeigt Tabelle 6 für *Sa* und *Sb* eine Verschiebung des Blutbefalls auf den 9—11. I-Tag, was für eine Verlängerung der präpatenten Periode spricht.

Aus der täglichen Blutkontrolle der einzelnen Versuchstiere sehen wir für den Verlauf der Blutinfektion auch für *Sa* und *Sb* keinen Unterschied zu den Taltieren. Die Parasitendichte (vgl. Tabelle 3) ergibt denselben raschen Anstieg des Erythrocytenbefalls mit dem ausgeprägten «flooding effect» 1 bis 2 Tage nach Blutbefall, wie er in Abb.1 dargestellt ist.

Parasitenbefall im differenzierten Blutbild.

Schon aus den Zahlen der *S*-Serien, viel deutlicher aber aus Tabelle 4 über den bedeutend stärker entwickelten Parasitenbefall einiger *B*- Tiere, läßt sich leicht ersehen, daß auch bei einem großen Anteil an unreifen Erythrocyten (Proerythrocyten und Erythroblasten) der Prozentsatz der befallenen reifen Erythrocyten, bezogen auf die unbefallenen Erythrocyten, immer höher ist als derjenige der jugendlichen Formen. Für *Pl. gallinaceum* scheint also, entgegen den Beobachtungen bei *Pl. vivax*, auch bei extremem Angebot an unreifen Erythrocytenformen durch hochgradige Parasitämie und Klimareiz, keine Bevorzugung von jugendlichen Formen vorzuliegen. Wir finden im Gegenteil für die unreifen Erythrocyten immer einen schwächeren Befall.

Vergleich: Tal-Höhen-Versuch.

Die verschiedenen Versionen unserer Versuchsanordnung haben gezeigt, daß ein signifikanter Unterschied zwischen Tal- und Höhenversuch nur zum Ausdruck kommt, wenn die Versuchstiere schon zu Beginn der Infektion, d. h. mindestens 3 Tage vor dem regulären Termin des Gehirnbefalls, dem Höhenklima ausgesetzt wurden. Im folgenden sollen deshalb im wesentlichen auch nur die Resultate der *Sb*-, *Sa*- und S_4-Serien mit dem Talbefund verglichen

TABELLE 3.

Blutbefall im differenzierten roten Blutbild (Parasitendichte pro 10 000 Erythrocyten) nach täglichen, während des Höhenversuchs durchgeführten Kontrollen der Serien Sd, Sc, Sb u. Sa.

Infekt.-Tag	Erythroblasten uninf.	Erythroblasten inf.	Proerythrocyten uninf.	Proerythrocyten inf.	Erythrocyten uninf.	Erythrocyten inf.	Serie
8.	0	0	200	0	9760	240	*Sd*
8.	20	0	230	0	9680	70	
8.	20	0	400	0	9550	30	
8.	0	0	200	0	9200	600	
8.	0	0	200	0	9340	440	
9.	30	0	500	20	8110	1340	
8.	0	0	200	0	9500	300	
9.	0	0	2000	0	7460	540	
8.	20	0	260	0	9120	600	
9.	100	0	820	0	8220	820	
8.	20	0	150	0	9680	150	
9.	0	0	1180	0	8440	380	
8.	20	0	380	0	9470	130	
9.	100	0	960	20	8500	220	
8.	0	0	200	0	9500	300	
9.	0	0	200	0	8300	1500	
8.	0	0	200	0	9750	50	
9.	0	0	200	0	9720	80	
8.	30	0	360	0	9530	80	
9.	300	0	1100	0	8260	240	
9.	0	0	240	0	9620	140	
11.	160	0	2480	80	2780	4500	
9.	20	0	600	0	9280	100	
8.	0	0	200	0	9600	200	
9.	0	0	200	0	8700	1100	
11.	700	30	4400	640	4100	1300	
12.	380	0	5800	380	3120	440	
8.	0	0	70	0	9922	80	*Sc*
8.	0	0	100	0	9840	60	
8.	0	0	720	0	9220	60	
9.	40	0	1440	20	7940	600	
8.	0	0	200	0	9720	80	
9.	80	0	1600	0	8520	700	
8.	0	0	200	0	9720	80	
9.	40	0	1600	40	5820	2500	
8.	0	0	920	0	8980	120	
9.	0	0	1440	0	8440	120	
8.	0	0	40	0	9920	40	
9.	40	0	1600	0	7460	900	

TABELLE 3 (Fortsetzung)

Infekt.-Tag	Erythroblasten uninf.	Erythroblasten inf.	Proerythrocyten uninf.	Proerythrocyten inf.	Erythrocyten uninf.	Erythrocyten inf.	Serie
10.	0	0	200	0	9760	40	*Sb*
9.	0	0	180	0	9700	120	
10.	0	0	200	0	9780	120	
11.	0	0	200	0	9740	60	
12.	40	0	200	20	9630	110	
10.	0	0	600	0	9360	40	
11.	0	0	500	0	9240	260	
12.	0	0	500	0	8780	720	
9.	0	0	200	0	9700	100	
10.	0	0	200	0	9680	120	
11.	0	0	400	0	7780	1820	
12.	160	0	1000	240	3400	5200	
9.	0	0	220	0	9760	20	*Sa*
10.	0	0	240	0	9540	220	
9.	0	0	210	0	9530	260	
10.	0	0	200	0	9360	440	
11.	40	0	460	20	9020	440	
12.	60	0	100	100	8340	1400	
11.	0	0	200	0	9500	300	
12.	0	0	250	0	9280	460	
12.	0	0	280	0	9580	140	

werden, da die beiden andern Serien, besonders aber *Sd*, dem Talergebnis fast vollständig zu entsprechen scheinen.

Als erste auffallende Tatsache im Höhenklima stellen wir mit zunehmender Dauer des Höhenversuchs eine Abnahme der Empfänglichkeit fest. Schon bei *Sb* und *Sa* zeigt sich ein ziemlich hoher Prozentsatz an nicht angegangenen Tieren, und bei S_4 entwickelt sich überhaupt keine Infektion. (Im Tal beträgt dagegen der Infektionsausfall höchstens 1%.)

Was den Termin des ersten exoerythrocytären sowie erythrocytären Parasitenbefalls betrifft, so ergibt sich gegenüber dem regulären Befallstermin im Tal eine Verlängerung der präpatenten Periode.

Da unsere Versuchsanordnungen dahin gingen, die verschiedenen Infektionsstadien der inneren Organe festzuhalten, standen zur Untersuchung des *Sterblichkeitstermins* im Höhenversuch viel zu wenig Tiere zur Verfügung. Die wenigen Resultate, die vorliegen (vgl. Tabelle 2, letzte Rubrik), weisen aber darauf hin, daß entsprechend der Verlängerung der präpatenten Periode auch eine Verlängerung der Lebensdauer auftritt.

TABELLE 4.

Blutbefall im differenzierten roten Blutbild bei 8 mit infiziertem Blut inokulierten Hühnchen im Höhenversuch. Parasitendichte pro 10 000 rote Blutkörperchen ergibt eine deutliche Bevorzugung der reifen Erythrocytenform.

Infekt.-Tag	Erythroblasten uninf.	Erythroblasten inf.	Proerythrocyten uninf.	Proerythrocyten inf.	Erythrocyten uninf.	Erythrocyten inf.
5.	0	0	200	0	9300	500
6.	0	0	200	0	6200	3600
7.	100	0	2000	700	800	6400
9.	700	200	900	4400	800	3000
10.	900	200	1000	5400	0	2500
5.	0	0	160	0	9800	40
7.	0	0	200	0	8600	1200
8.	250	0	1350	1000	2400	5000
9.	850	200	800	2100	1000	5500
4.	0	0	180	0	9800	20
5.	0	0	200	0	9700	100
7.	0	0	200	0	8200	1600
8.	250	0	900	100	2500	5950
9.	300	50	500	2500	400	6250
5.	0	0	160	0	9800	40
7.	0	0	200	0	9600	200
8.	0	0	200	0	9200	600
9.	0	0	200	0	8100	1700
10.	0	0	300	600	1700	7400
7.	0	0	160	0	9800	40
8.	0	0	160	0	9700	140
9.	0	0	220	0	9500	280
10.	250	0	700	450	3100	5500
11.	250	0	400	1100	800	7450
7.	0	0	160	0	9700	140
8.	0	0	200	0	8700	1100
9.	0	0	200	0	7000	2800
11.	700	200	700	2000	200	6000
12.	700	100	1800	2100	300	5000
7.	0	0	200	0	9600	200
8.	0	0	200	0	9500	300
9.	0	0	200	0	9300	500
10.	140	0	400	20	560	9000
11.	200	100	500	1100	700	7400
7.	0	0	200	0	9700	100
8.	0	0	200	0	9600	200
9.	0	0	260	0	9200	540
10.	0	0	300	0	3100	6600
11.	0	0	3000	800	400	5800

TABELLE 5.

E-Stadien-Befall (▲ Makroschizonten, ● Mikroschizonten) der Gehirnkapillaren nach Serien zusammengestellt. Deutlich die Verspätung des Befalls bei Sb u. Sa, während S_4 überhaupt keinen Befall aufweist. ↑ = Beginn des Höhenversuchs.

Infektionsgruppe	Infektionstage 7.	8.	9.	10.	11.	12.	Tiere vor E-stadien-Befall autopsiert	Tiere, d. keine Infektion entwickelten
Sd 7. Infektionstag ↑	▲● ▲● ▲●	▲● ▲● ▲●	▲● ▲● ▲●	▲● ▲● ▲●	▲● ▲● ▲●		0	0
Sc 5. Infektionstag ↑	▲● ▲	▲● ▲● ▲●	▲● ▲● ▲●	▲● ▲ ▲●			0	0
Sb 3. Infektionstag ↑		▲ ▲		▲● ▲●		▲ ▲● ▲●	2	2
Sa 1. Infektionstag ↑				▲● ▲● ▲●		▲● ▲ ▲●	2	4
S_4 14 Tage vor Inokulation ↑							0	8

TABELLE 6.

Erythrocytenbefall (+) des Blutes nach Serien zusammengestellt, wobei Verlängerung der präpatenten Periode bei Sa u. Sb, sowie die verschiedenen Stufen der Empfänglichkeit deutlich zum Ausdruck kommen. ↑ = Beginn des Höhenversuchs.

Infektionsgruppe	Infektionstage 7.	8.	9.	10.	11.	Tiere vor Blutbefall autopsiert	Tiere, die keine Infektion entwickelten
Sd 7. Infektionstag ↑		+++++ +++++ +++	 ++			0	0
Sc 5. Infektionstag ↑		+++++ ++	+			7	0
Sb 3. Infektionstag ↑			++	++	+	8	2
Sa 1. Infektionstag ↑			++	+++		6	4
S_4 14 Tage vor Inokulation ↑							8

Während im Infektionsverlauf der E-Stadien in den Gehirnkapillaren für die *Sa*-Serie in den ersten 48 Stunden der Infektion eine relativ geringere Parasitendichte auffällt als im Tal, finden wir dagegen für den Verlauf der Erythrocyteninfektion keinen signifikanten Unterschied. Es scheint, daß wohl eine Verlangsamung der Parasitenentwicklung in der präpatenten Periode auftritt, daß aber im Augenblick, wo sich die Infektion durch den Blutbefall manifestiert, in Gehirnkapillaren und Blut der «flooding effect» entwickelt wird und die Infektion genau denselben akuten Verlauf nimmt wie im Tal.

Mückenversuch.

Durch den Stich der Aedes-Weibchen, die am 13. I-Tag auf J.J. transportiert wurden, entwickelten die Kontrollhühnchen auf J.J. wie im Tal eine akute 10—13tägige Infektion. Auch die Ergebnisse der 2. Versuchsgruppe, die schon am 3. I-Tag auf J.J. gebracht wurde, stimmen mit dem Kontrollversuch überein. Tal- und Jochmücken waren sehr schwach infiziert; der mittlere Oocystenbefall beträgt auf J.J. 1,06, im Tal 1,15. Bei der 3. Versuchsgruppe, die erst auf J.J. infiziert wurde, erhielten wir bei 36 Tieren einen Oocystenbefall von durchschnittlich 40—50 Cysten, was einer mittleren Infektion im Tal entspricht. Auf den Stich der 24 restlichen Mücken reagierten die Kontrollhühnchen mit einer akuten Infektion.

Aus diesen Ergebnissen können wir schließen: daß 1. die Infektiosität der Sporozoiten in der Speicheldrüse einer 13 Tage zuvor infizierten Aedes-Mücke durch den Höhenwechsel nicht abgeschwächt wird, daß 2. die Entwicklung der Oocysten, die nach dem 2. I-Tag einsetzt, durch den Klimawechsel nicht gestört wird und normale Oocysten gebildet werden, und daß 3. bei optimaler Temperatur und rel. Luftfeuchtigkeit der ganze Sporogoniecyclus auch in extremer Höhenlage normal abläuft.

Die *Exflagellation* der Mikrogameten im Hühnchenblut läuft normal ab und setzt wie im Tal 20—25 Minuten nach Blutentnahme ein.

Diskussion der Ergebnisse.

Im Hinblick auf unsere Problemstellung sind folgende Resultate interessant.

a) *Korrelation:* Anpassung-Abwehrreaktion.

Die erwartete Erhöhung des F.I., d. h. der Hb-Menge pro Erythrocyt, die uns als regulärer Anpassungsmodus beim Junghuhn aus dem ersten Höhenversuch (vgl. S. 11) bekannt ist, setzte auch bei den Malariahühnchen am 3.—5. Tag des Höhenaufenthaltes

mit signifikanten Werten ein. (Da zur regelrechten Anpassung 12—14 Tage erforderlich sind, die infizierten Hühnchen aber höchstens eine Lebensdauer von 11 Tagen erreichten, handelt es sich, außer bei der letzten Serie, die erst nach vollendeter Höhenanpassung auf dem J.J. inokuliert wurde, nicht um maximal angepaßte Werte, sondern um Übergangswerte, die aber schon über der oberen Grenze der Talnorm liegen.) Es konnten sich aber nur jene Tiere anpassen, die vor dem Termin des Blutbefalls (Talwert 7.—9. I-Tag), dem Klimawechsel ausgesetzt wurden oder mindestens während der ersten 3 Tage des Höhenaufenthaltes noch eine relativ schwache Parasitämie aufwiesen. Dagegen zeigen die Versuchsserien, die erst am 5. bzw. 7. I-Tag nach J.J. gebracht wurden, im Vergleich zu den Talverhältnissen keinerlei günstige Reaktion, sondern eher eine Vermehrung der Parasitendichte, da das bei fortgeschrittener Infektion bereits überbeanspruchte erythropoetische System offenbar die im Höhenklima erforderliche Mehrfunktion nicht mehr leisten konnte.

Der Einfluß des Höhenklimas kann sich auf zwei Arten manifestieren:

1. durch den Ausfall der Infektion, d. h. dadurch, daß ein höherer Prozentsatz der inokulierten Hühnchen keine Infektion entwickelt. Je nach Anpassungsgrad der Versuchstiere ergeben sich dabei verschiedene Stufen der Abwehrreaktion. Während jene Versuchsserien, die im Tal inokuliert wurden, auch wenn sie schon am 3. oder sogar am 1. I-Tag nach J.J. kamen, immer noch einen relativ hohen Anteil an erkrankten Tieren aufwiesen, fanden wir bei der letzten, erst nach vollendeter Höhenanpassung infizierten Serie keine Infektion.

2. Wenn eine Infektion entwickelt wird, äußert sich die Einwirkung der Höhenlage nicht nur in einer Verzögerung des Blutbefalls, wie wir erwartet haben, sondern auch des E-Stadien-Befalls in Gehirn und Leber, wobei höchstens im Infektionsverlauf der Gehirn-E-Stadien eine geringe Entwicklungshemmung auftritt, während der Verlauf der erythrocytären Infektion in keiner Weise vom regulären Infektionsverlauf im Tal abweicht.

Es ist bekannt, daß eine eventuelle therapeutische Wirkung des Höhenklimas nur bei einem Organismus möglich ist, der noch die Fähigkeit zur Anpassung besitzt. Aus unseren Resultaten ergibt sich aber eine Korrelation zwischen Anpassungsgrad und Abwehrreaktion, die vermuten läßt, daß das Höhenklima nicht nur als Stimulans für die RES-Funktion eine Verbesserung der Abwehrlage bewirkt, sondern daß die im erythrocytären System erzeugten Veränderungen im Organismus ausschlaggebend sind für den Einfluß auf den Parasiten.

b) *Indirekter und direkter Einfluß auf das Plasmodium.*

Es scheint klar, daß der Einfluß des Höhenklimas auf die E-Stadien ein indirekter ist über die Verbesserung der Abwehrlage des RES. Dies gilt für die eventuelle Unterdrückung der Infektion im Haut-RES beim Infektionsausfall sowie für die Verzögerung des Befallstermins der E-Stadien in Gehirn und Leber und die Hemmung der Entwicklung von Makro- und Mikroschizonten im Gehirn.

Was dagegen die Verzögerung des Blutbefalls betrifft, so ist nicht zu entscheiden, ob eine indirekte oder direkte Wirkung vorliegt. Im Fall eines indirekten Einflusses wäre die Verzögerung des Befallstermins (Verlängerung der präpatenten Periode) in einer Auswirkung der verlangsamten E-Stadien-Entwicklung (will meinen einer verzögerten Ausbildung der die Erythrocyten befallenden Merozoiten produzierenden Schizontenart [4]) oder allenfalls in einer Erhöhung der Immunitätsbarriere (GARNHAM, 3) des Blutes zu sehen. Im Falle einer direkten Wirkung auf den Parasiten kämen dagegen die veränderten Bedingungen im Erythrocyten selbst in Frage, wobei mit ANDERSON u. a. an das bereits erwähnte vermehrte Hb, wie aber auch an die veränderten Oberflächenspannungs- und Permeabilitätsverhältnisse der Erythrocytenmembran zu denken wäre, welch letztere eventuell auf das Eindringen der Merozoiten einen Einfluß haben könnten.

Unsere Ergebnisse können keinen weiteren Beitrag liefern zu ANDERSONS Vermutung der Direkt-Wirkung des möglichen veränderten Erythrocytenstoffwechsels auf den Parasiten, stimmen aber insofern mit den Resultaten der besagten Autoren überein, als sich für Verzögerung des Blutbefalls und Hb-Reichtum der Erythrocyten eine Koinzidenz ergibt.

c) *Parasitenbefall und Erythrocytenstadium.*

Im Zusammenhang mit den Ausführungen von KITCHEN über die Affinität der Malariaparasiten zu jugendlichen oder reifen

[4] Nach *Mudrow* und *Reichenow* (10) sollen die Merozoiten der Mikroschizonten den endoerythrocytären Cyclus beginnen und sich in der Regel nur in Erythrocyten entwickeln können, während die Merozoiten der Makroschizonten nur RES-Zellen befallen. Für *Pl. gallinaceum* ist dies bisher nicht erwiesen, es steht sogar noch nicht fest, ob überhaupt Makro- und Mikroschizonten zwei verschiedene Schizontenarten darstellen, oder ob die klein- und vielkernige Form ein fortgeschritteneres Entwicklungsstadium der groß- und wenigkernigen Form darstellt. Für letztere Anschauung sprechen *Geigy* und *Britschgis* Befunde über die Proportion von vielkernigen bzw. wenigkernigen Makro- und Mikroschizonten und unsere eigenen Beobachtungen, daß bei den Mikroschizonten höhere Kernzahlen vorkommen als bei den Makroschizonten, dagegen ein- bis wenigkernige Stadien, die bei den Makroschizonten sehr häufig sind, bei den Mikroschizonten eigentlich nie auftreten, sowie das Vorkommen von schwer differenzierbaren Übergangsformen.

Erythrocytenstadien läßt sich *Pl. gallinaceum* dem *Malariae*-Typus angliedern. Nach KITCHEN findet sich nur für *Pl. vivax* eine Bevorzugung der Retikulocyten (denen beim Vogel das Stadium des Präerythrocyten entsprechen dürfte), während *Pl. malariae* die reifsten Erythrocyten vorzieht, *Pl. falciparum* dagegen unreife und reife Erythrocyten gleichmäßig befällt.

d) *Mückenversuch.*

Der Befund, daß die Übertragung des Hühnerplasmodiums bei optimaler Temperatur und relativer Luftfeuchtigkeit durch *Aedes aegypti* auch in extremer Höhenlage möglich ist, zeigt, daß eine Verschleppung der Malaria in große Höhen wohl vorkommen kann, sofern den infizierten Mücken die Gelegenheit eines Kälteschutzes im Sinne GARNHAMs geboten wird.

Literatur.

1. *Anderson, G. A., von Deschwanden, J., Gray, W. A. & Menzies, Th. H.* (1945). Die Malaria im Hochgebirgsklima. — Acta Tropica, *2*, 122-136.
2. *Coatney, G. R., Clark-Cooper, W. & Trembley, H. L.* (1945). Studies on Plasmodium gallinaceum Brumpt. III. The incidence and course of infection in young chicks following the subcutaneous inoculation of pooled sporozoites. — Amer. J. Hyg., *42*, 323-329.
3. *Garnham, P. C. C.* (1948). The incidence of malaria at high altitudes. — J. Nat. Malaria Soc., *7*, 275-284.
4. *Garnham, P. C. C.* (1951). Patterns of exoerythrocytic schizogony. — Brit. med. Bull., *8*, No. 1, 10.
5. *Geigy, R. & Britschgi, H.* (1950). Untersuchungen über die E-Formen von Plasmodium gallinaceum in Organen des Hühnchens am 9./10. Infektionstag. — Rev. Suisse Zool., *57*, No. 18, 526-532.
6. *Huff, C. G. & Coulston, F.* (1944). The development of Plasmodium gallinaceum from sporozoite to erythrocytic trophozoite. — J. Infect. Dis., *75*, 231-249.
7. *Kitchen, S. F.* (1938). The infection of reticulocytes by Plasmodium vivax. — Amer. J. trop. Med., *18*, 347-359.
8. *Kitchen, S. F.* (1939). The infection of mature and immature erythrocytes by Plasmodium falciparum and Plasmodium malariae. — Amer. J. trop. Med., *19*, 47-62.
9. *Kitchen, S. F.* (1939). The differential infection of mature and immature erythrocytes by the Plasmodia of human malaria. — Southern med. J., *32*, 679.
10. *Mudrow, L. & Reichenow, E.* (1949). Die Entwicklung von Plasmodium cathemerium im Endothel und im Blut des Kanarienvogels. — Zool. Jahrb., Abt. Anat. & Ontog. der Tiere, *70*, 129-168.
11. *Neergaard, von.* (1920). Malariaerfahrungen im Hochgebirge und Beobachtung eigenartiger Pigmentausstoßung bei Plasmodium vivax. — Münch. med. Wschr., *67*, 155-159.
12. *Sandreuter, A.* (1945). Über die Höhenanpassung des Jungvogels. — Verh. Schweiz. Nat.forsch. Ges., 125. Jahresvers. Freiburg, 177-178.
13. *Sandreuter, A.* (1951). Vergleichende Untersuchungen über die Blutbildung in der Ontogenese von Haushuhn (Gallus gallus L.) und Star (Sturnus v. vulgaris L.). — Acta Anat., Suppl. 1 ad vol. 11.

Summary.

The aim of these investigations was to find out more about the influence of the climate of high altitudes on malaria. *Plasmodium gallinaceum* was chosen, as this would also allow an analysis of the exoerythrocytic infection, besides completing earlier findings about the erythrocytic infection of man.

135 chicks (*Gallus gallus* L.) were used for this purpose which were taken, at different times after sporozoite infection, to the "Hochalpine Forschungsstation Jungfraujoch" (3475 m.). One batch of these were already acclimatized when inoculated. The parasitic cycle in the mosquito (*Aedes aegypti*) was also studied up there and corresponding control tests on chicks and mosquitoes were made in Basle (318 m.), as well as a control test for adaptation at Jungfraujoch with uninfected chicks.

It was found that only those chicks could acclimatize that were brought to Jungfraujoch at least three days before parasitemia was expected. The influence of high altitudes on the infection course was noticeable only in birds that were able to acclimatize.

The influence of high altitudes can show itself in two ways: either by an early suppression of the infection (failure of infection) or, when the infection has developed, by retarding the infection with exoerythrocytic schizonts (brain capillaries) as well as by deferring parasitemia (prolongation of the prepatent period). In the course of infection of macro- and microschizonts a slight retardation seems to take place, while the blood infection at high altitudes does not differ from that at low altitudes.

The proportion of macro- and microschizonts containing few and those containing many nuclei—as described by *Geigy* and *Britschgi* for the 9th and 10th day of infection—was observed already on the 8th day of infection as soon as two types of schizonts were developed, which remains constant till the 12th day of infection.

Considering the parasitic infection in the differential count of the red blood cells, it was found that *Pl. gallinaceum* prefers the mature erythrocytic forms.

The conclusions drawn from these investigations point to an indirect influence of the high altitudes on the exoerythrocytic stages of the parasite by improving the host resistance, while for the parasitemia these investigations do not show whether an indirect influence through the exoerythrocytic cycle or a direct influence on the parasite is exerted. Only the correlation between the increase of hemoglobin and the retardation of parasitemia might be considered as a direct effect.

Aedes aegypti can transmit chicken malaria undisturbed at high altitudes in favourable temperature and humidity. Mosquitoes infected in low regions remain infectious also at high altitudes.

The experimental exflagellation in fresh blood samples of infected chicks progresses normally and starts 20 to 25 minutes after blood withdrawal, as it does at low altitudes.

Résumé.

Ces recherches forment une contribution à l'étude de l'influence du climat des hautes altitudes sur le paludisme. Les études ont porté sur *Plasmodium gallinaceum* qui a permis d'analyser le comportement des formes exoérythrocytaires, complétant ainsi les résultats sur l'infection érythrocytaire chez l'homme.

135 poussins (*Gallus gallus* L.) ont été utilisés. Une partie des poussins ont été inoculés avec des sporozoïtes à des dates différentes, avant d'être envoyés

à la Hochalpine Forschungsstation Jungfraujoch (3475 m.) ; un autre lot fut adapté à l'altitude avant l'inoculation. On a étudié, d'autre part, à cette altitude, le cycle parasitaire dans le moustique (*Aedes aegypti*). Des examens de contrôle correspondants ont été effectués à Bâle (318 m.) pour le poussin aussi bien que pour le moustique, et l'on a fait des essais d'acclimatation de poussins sains au Jungfraujoch.

Il apparut que seuls les poussins, envoyés au Jungfraujoch au moins trois jours avant le début régulier de la parasitémie, étaient en état de s'adapter, et qu'une influence du climat des hautes altitudes sur le cours de l'infection ne s'observait que chez ces animaux-là.

L'influence des hautes altitudes peut se manifester de deux façons différentes : ou l'infection est supprimée précocement (manque d'infection) ou, si elle a lieu, l'infection par les schizontes exoérythrocytaires (capillaires du cerveau), aussi bien que par les schizontes érythrocytaires dans le sang est retardée (prolongation de la période prépatente). Il semble en outre que l'évolution de l'infection capillaire par macro- et microschizontes est faiblement retardée, tandis que l'infection du sang ne diffère pas, à cette altitude, de celle examinée à Bâle.

La proportion entre macro- et microschizontes à peu et à beaucoup de noyaux, observée par *Geigy* et *Britschgi* pour le 9e et 10e jour d'infection, a été observée également par nous, dès que les deux espèces de schizontes étaient développées, c.-à-d. déjà à partir du 8e jour ; cette relation reste constante jusqu'au 12e jour. En considérant l'infection parasitaire, telle qu'elle se manifeste dans les différents stades des globules rouges du sang, nous avons pu démontrer que *Plasmodium gallinaceum* préfère les hématies mûres.

Il semble donc que le séjour d'altitude influence indirectement les formes exoérythrocytaires par l'augmentation de la résistance de l'hôte. Quant aux stades érythrocytaires, nos expériences ne permettent pas de distinguer s'il s'agit d'une influence indirecte, s'exprimant par un retard provoqué dans le cycle exoérythrocytaire, ou d'une influence directe sur le Plasmodium. Seul le rapport entre l'augmentation de l'hémoglobine et le retard intervenu dans la parasitémie pourrait être interprété comme une influence directe.

Aedes aegypti est en état de transmettre sans difficultés l'hématozoaire à de hautes altitudes, à condition que la température et l'humidité soient favorables. L'exflagellation expérimentale dans le sang frais d'un poussin infecté commence 20 à 25 minutes après la prise de sang et évolue de la même manière qu'à Bâle.