

Zur Frage des Einflusses des Höhenklimas auf Hühnermalaria bei Blutinokulation mit *Plasmodium gallinaceum* Brumpt.

Autor(en): **Weil, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **12 (1955)**

Heft 1

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-310543>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Zur Frage des Einflusses des Höhenklimas auf Hühnermalaria bei Blutinokulation mit *Plasmodium gallinaceum* Brumpt.

Von R. WEIL.

(Eingegangen am 8. Dezember 1954.)

Die ursprüngliche Fragestellung geht aus von den Beobachtungen einer subjektiven und objektiven Besserung des Zustandes chronisch Malariakranker im Laufe eines Aufenthaltes im Höhenklima.

V. NEERGAARD beschreibt bereits 1920 das klinische Verhalten chronischer Malariker (*Malaria tertiana*) auf 1200 m Höhe, wobei als besonders bemerkenswert das Verschwinden der Plasmodien aus dem Blut sowie die überraschende Besserung des Allgemeinbefindens hervorgehoben wird. Als Ursache für die günstige Veränderung nimmt er an, es habe sich unter dem Einfluß des Höhenklimas die Abwehrlage des Patienten verbessert.

Die Beobachtungen von ANDERSON, VON DESCHWANDEN u. a. (1945) stimmen mit den von v. NEERGAARD gemachten überein. Als neues Moment kommt aber die Feststellung hinzu, daß zur Zeit, da die Parasiten aus dem Blute verschwinden, sich der Färbeindex erhöht (1,1 bis 1,3). Dadurch stellt sich die Frage, ob dieser Hämoglobinüberschuß eine schädigende Wirkung auf die Entwicklung der Plasmodien ausübe. Des weiteren wird festgestellt, daß Spontanheilungen möglich sind, aber von der Dauer des Höhengaufenthaltes abhängen. Bei zu frühzeitiger Rückkehr ins Tal kommt es häufig zur Reaktivierung des Infektionsprozesses. Aus obigen Beobachtungen kann also nicht entschieden werden, ob es sich bei der Wirkung des Höhenklimas um eine direkte oder indirekte handelt, d. h. ob das Verschwinden der Parasiten aus dem Blut mit einer höhenklimatisch bedingten Veränderung des Blutes selbst (evtl. durch Hyperchromie), oder aber durch eine Erhöhung der unspezifischen Abwehr des Organismus erklärt werden kann.

Zur Abklärung dieser Frage werden von einer Arbeitsgruppe am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel tierexperimentelle Unter-

suchungen im Tal (Basel, 280 m ü. M.), auf dem Jungfrauoch (3457 m ü. M.) sowie in der Unterdruckkammer (Barometerdruck entsprechend Jungfrauoch) durchgeführt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bilden somit einen Teilbeitrag an die im Tropeninstitut im Gange befindlichen Arbeiten.

Im Rahmen dieses Arbeitsprogrammes führte HERBIG 1951 eine Reihe von Untersuchungen über den Infektionsverlauf bei Kücken durch. Hierbei wurde sowohl der Blut- als auch der Organbefall (Leber und Gehirn) berücksichtigt. Auf die Technik soll weiter unten eingegangen werden. Die von HERBIG erzielten Ergebnisse lassen sich folgendermaßen kurz zusammenfassen:

Untersucht wurde der Infektionsverlauf bei sporozoitienfizierten Hühnchen im Tal (Basel) und auf dem Jungfrauoch. Bei den S-Serien handelt es sich um Kücken, welche mit Sporozoitien infiziert und daraufhin zu verschiedenen Zeitpunkten aufs Jungfrauoch gebracht wurden. Mit zunehmender Höhenadaptation zeigte sich eine entsprechende Abnahme der Empfänglichkeit der Hühnchen für die Infektion. Bei der S₄-Serie, welche erst nach vollzogener Höhenadaptation, d. h. nach 14tägigem Aufenthalt auf dem Jungfrauoch, infiziert worden war, vermochte sich in keinem einzigen Fall eine Infektion zu entwickeln. Bei den Serien, die in verschiedenen Stadien der Infektion auf das Jungfrauoch gebracht worden waren und bei denen somit die Höhenanpassung unvollständig war, zeigte sich in bezug auf den Termin des ersten präerythrocytären (E-Formen in Leber und Gehirn) sowie erythrocytären Parasitenbefalls gegenüber den Taltieren eine Verlängerung der präpatenten Phase. Sonst aber unterschied sich der Verlauf der erythrocytären Infektion in keiner Weise von denjenigen bei den Taltieren.

Infolge der Korrelationen zwischen Adaptationsgrad und Abwehrreaktion wird die Vermutung ausgesprochen, daß das Höhenklima nicht nur Stimulans des RES (reticuloendotheliales System) sei, im Sinne einer verbesserten Abwehrlage, sondern daß die im erythrocytären System entstandenen Veränderungen ausschlaggebend sein könnten für den Verlauf der Infektion. Die Wirkung auf die exoerythrocytären Formen wird der verbesserten Abwehrlage des RES zugeschrieben. Nicht entscheiden läßt sich die Frage, ob es sich bei der Verzögerung des Blutbefalls um eine indirekte oder eine direkte Wirkung des Höhenklimas handelt. Im ersten Fall müßte es sich wahrscheinlich um eine Verzögerung der Entstehung derjenigen Schizontenart handeln, aus welchen die die Erythrocyten befallenden Merozoiten hervorgehen. Im Falle einer direkten Wirkung aber wäre die Verzögerung in den veränderten Bedingungen der Erythrocyten selbst zu suchen, im Sinne eines er-

höhten Färbeindex, veränderter Oberflächenspannung, erniedrigter Permeabilität u. a. Der Umstand, daß die Versuchstiere an vorbestimmten Tagen getötet werden mußten, ermöglichte keine genaueren Angaben über die Sterblichkeit. Die Resultate weisen jedoch darauf hin, daß der verlängerten präpatenten Periode eine entsprechend erhöhte Lebensdauer entspricht.

Aufgabestellung.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung, die auf den Ergebnissen von HERBIG aufbaut und teilweise auch das von ihr gesammelte Material verwertet, war, den exo- und erythrocytären Verlauf der Infektion bei blutinokulierten Hühnchen abzuklären nach 14tägiger Höhenanpassung auf dem Jungfrauojoch, entsprechend der sporozoiteninfizierten S₄-Serie von HERBIG. Es handelt sich dabei um:

B₄-Serie: Infektion durch Blutinokulation nach vorangehender 14tägiger Höhenadaptation auf dem Jungfrauojoch, 15 Tiere. Das Material stammt von den Versuchen HERBIGs aus dem Jahre 1951.

K-Serie: Talkontrolle, 12 Tiere, Blutinokulation; diese Serie ist im Sommer 1953 im Tropeninstitut in Basel ausgeführt worden.

Technik und Material.

Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials durch das Schweiz. Tropeninstitut möchten wir an dieser Stelle Herrn Prof. Geigy sowie Fräulein Kauffmann unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Die Blutausstriche sowie die Tupfpräparate der B₄-Serie stammen aus dem Untersuchungsmaterial von HERBIG 1951. Die Präparate der K-Serie wurden im Sommer 1953 im Tropeninstitut hergestellt.

Die Infektion wurde mittels stark mit *Plasmodium gallinaceum* infizierten Blutes vorgenommen, und zwar an 21tägigen Kücken der Leghorn-Rasse, indem 2,1 ccm Blut, vermischt mit 1,4 ccm 2%igem Natriumcitrat, in Portionen von je 0,3 ccm in den M. pectoralis eines jeden Hühnchens der Serie injiziert wurden. Das Blut für die Ausstriche wurde mit einem Schnepper aus der Zehenbeere gewonnen.

Von den Organen wurden Leber, Milz und Hirn berücksichtigt, welche gewöhnlich am frühzeitigsten durch die Parasiten befallen werden. Gehirnbefall war keiner zu verzeichnen, außer bei einem einzigen Kücken der B₄-Serie (Nr. 482), welches bis zum 24. Infek-

tionstag lebte. Bei diesem Kücken konnte ein massiver Befall der Gehirnkapillaren festgestellt werden. Die Tupfpräparate von Leber und Milz stammen aus je zwei Organpartien, wobei von jedem Organ drei Tupfen ausgezählt wurden. Die Parasitendichte wird pro 30 mm^2 angegeben. Die Quetschpräparate des Gehirns wurden mit dem scharfen Löffel beidseits aus der Rinde des Lobus parietalis gewonnen durch Excision von je 5 mm und Quetschung dieses Materials zwischen zwei Objektträgern.

Was das Infektionsmaterial, nämlich den seit mehreren Jahren unter gleichen Bedingungen gehaltenen Plasmodienstamm anbetrifft, so hat sich bei den Untersuchungen von FREYVOGEL (vgl. GEIGY/FREYVOGEL, 1954) gezeigt, daß es seit den Versuchen von HERBIG im Jahre 1951 zu einer deutlichen Virulenzerrhöhung gekommen ist. So finden wir bei den sporozoiteninfizierten Tieren von HERBIG den Blutbefall 1951 durchschnittlich am 8. Infektionstag (IT), 1953/54 nach den Ergebnissen von FREYVOGEL bereits am 6,6. IT. Der Floodingeffekt verläuft 1953/54 bedeutend steiler, ebenso die Befallskurve der Gehirnkapillaren, wo die Maximalwerte zwei Tage früher als 1951 erreicht werden. Was den Termin des Leberbefalls betrifft, so stimmt er zeitlich mit den Werten von 1951 überein, doch ist der Befall quantitativ doppelt so hoch wie 1951. Der durchschnittliche Sterbetag ist in den Untersuchungen von FREYVOGEL vorverschoben vom 10./11. IT auf den 9./10. IT.

Bestimmung der Parasitendichte.

Erythrocytäre Formen: Entsprechend HERBIG wurden pro Ausstrichpräparat 500 (bei schwachem Befall 1000) Erythrocyten in bezug auf Parasitenbefall und Reifungsgrad differenziert, wobei der Parasitenbefall auf 10 000 Erythrocyten bezogen wird. Waren nur vereinzelte Parasiten feststellbar, so wird das in den Tabellen als + vermerkt. Dieses + entspricht einem Befall von weniger als 10 pro 10 000 Erythrocyten.

Exoerythrocytäre Formen:

A. Gehirn: Entsprechend der Methode GEIGY/BRITSCHGI wurden an drei Quetschpräparaten die Schizonten pro 20 mm Kapillarenlänge ausgezählt. Die Parasitendichte wird auf 20 mm Kapillaren angegeben.

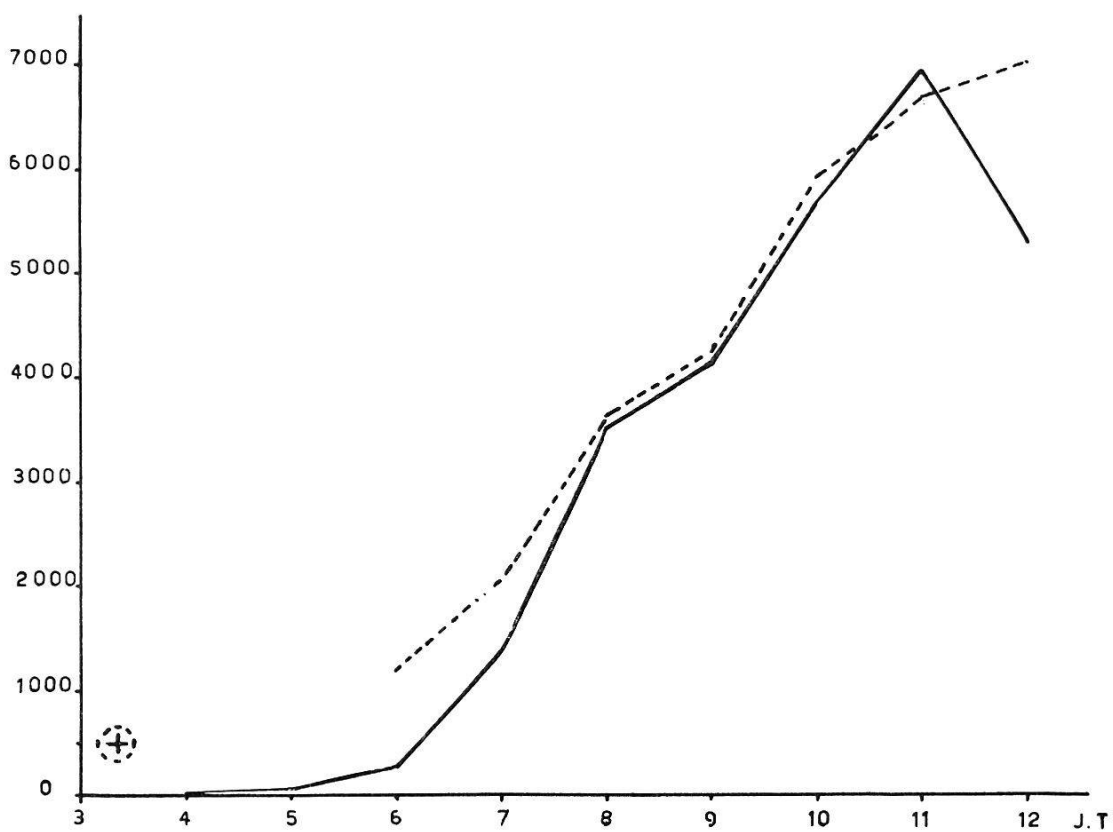
B. Milz und Leber: Von jedem Tier wurden je drei Tupfen zu je 30 mm^2 pro Organ ausgezählt und die Parasitendichte auf 30 mm^2 angegeben.

TABELLE 1.

Infektionsverlauf bei Blutinokulation.

	Infekt.-Tag	Anzahl Tiere	Mittlerer Befall	Maximum	Minimum	
<i>Kontrollserie</i> (Basel)	3.	12	0	1	0	
	4.	12	5	40	0	
	5.	12	73	340	0	
	6.	12	268	1060	0	
	7.	12	1410	4840	1	
	8.	12	3517	9260	1	
	9.	12	4141	6880	120	
	10.	9	5724	8640	360	
	11.	6	6997	8840	2440	
	12.	2	5320	6440	4200	
	<i>B₄-Serie</i> (Jungfraujoch, 3457 m ü. M.)	3.	15	4	60	0
		4./5.	—	—	—	—
6.		14	1186	6640	1	
7.		14	2054	7220	1	
8.		13	3637	8300	40	
9.		11	4505	8400	220	
10.		10	5958	8560	5120	
11.		7	6710	8160	4820	
12.		4	7050	8320	6100	

Nicht einbezogen sind die Tiere 478 und 482 der B₄-Serie, welche als einzige Tiere den 14. bzw. den 24. Infektionstag überlebten.



Graphische Darstellung des Infektionsverlaufs bei Blutinokulation.
 — Kontrollserie - - - B₄-Serie.

ANALYSE DES INFEKTIONSVERLAUFS IM BLUT.

A. Präpatente Periode.

Unter der präpatenten Periode versteht man die Zeitspanne gerechnet vom Infektionstag bis zum Auftreten einzelner Parasiten im Blut.

Im Mittel dauert die präpatente Periode

$$\begin{aligned} \text{bei } B_4 &= \text{ca. } 3,5 \text{ Tage (1—6 Tage)} \\ \text{bei } K &= 4,5 \text{ Tage (3—7 Tage)} \end{aligned}$$

Da von den B_4 -Ausstrichen leider in den meisten Fällen die Tage 1, 2, 4 und 5 fehlen, ist eine genaue Bestimmung des durchschnittlich erstmaligen Auftretens von Parasiten im Ausstrich nicht durchführbar. Wenngleich der genaue Durchschnittswert nicht ermittelt werden kann, so läßt sich doch mit Sicherheit sagen, daß trotz der zusätzlichen Virulenzhöhung, also entgegen unseren Erwartungen, bei den Tieren der K-Serie die präpatente Periode deutlich verlängert ist.

B. Zeit vom Auftreten der ersten Parasiten im Blut (+) bis zum Beginn der eigentlichen Parasitämie.

Als Beginn der Parasitämie gelten Befallswerte, die größer als 10 pro 10 000 Erythrocyten sind.

$$\begin{aligned} \text{Sie beträgt bei } B_4 &= 1—3 \text{ Tage} \\ \text{bei } K &= 1—2 \text{ Tage} \end{aligned}$$

Auch hier ist infolge Fehlens der Ausstriche der Tage 1, 2, 4 und 5 der genaue Wert für B_4 nicht bestimmbar. Zudem sind die Unterschiede zahlenmäßig zu gering, als daß hieraus Schlüsse gezogen werden könnten.

C. Maximum der Parasitämie.

Unter dem Maximum der Parasitämie verstehen wir den höchsten Befallswert pro 10 000 Erythrocyten. Berücksichtigt wurden nur solche Tiere, welche die erste Blutkrise und damit den ersten Parasitensturz überlebten.

Im Mittel finden wir das Maximum bei

$$\begin{aligned} B_4 &\text{ am } 10. \text{ IT (7./8. Tag nach Auftreten der} \\ &\quad \text{ersten Parasiten im Blut)} \\ K &\text{ am } 9. \text{ IT (5./6. Tag nach Auftreten der} \\ &\quad \text{ersten Parasiten im Blut)} \end{aligned}$$

Im Vergleich zu den Taltieren verläuft die Zunahme des Parasitenbefalls bei B_4 leicht abgeschwächt. Erwähnenswert ist, daß

die Zeit vom ersten Auftreten der Parasiten (+) bis zum Erreichen von Maximalwerten bei B₄ 7/8 und bei K 5/6 Tage beträgt. Diese Werte zeigen deutlich, daß bei den B₄-Tieren die Entwicklung des Parasiten leicht gebremst verläuft. Dieser Unterschied dürfte seine Ursache in der geringeren Virulenz des *Plasmodium* im Jahre 1951 haben.

D. Parasitensturz.

Unter dem Begriff Parasitensturz verstehen wir die rasche Abnahme der Anzahl parasitierter Erythrocyten pro 10 000.

Im Durchschnitt trat der Parasitensturz auf bei

$$\begin{aligned} B_4 & \text{ am } 11. \text{ IT (10.—14., in einem Fall am 14. und 20.)} \\ K & \text{ am } 10. \text{ IT (9.—12.)} \end{aligned}$$

Da die geringe Verzögerung des Beginns des Parasitensturzes bei B₄ direkt mit dem Maximum der Parasitämie zusammenhängt, muß auch sie auf die geringere Virulenz des Erregers zurückzuführen sein.

E. Steilheit des Parasitensturzes.

Wir nehmen den Maximalwert des Parasitenbefalls an als = 100%. Am nächstfolgenden Tag ist dieser Maximalwert auf eine geringere Größe abgesunken. Die Differenz dieser beiden Werte, in Prozenten ausgedrückt, ist ein Maß für die Steilheit des Parasitensturzes und entspricht der Steilheit des Kurvenabfalls in der graphischen Darstellung. Es beträgt die durchschnittliche Abnahme bei

$$\begin{aligned} B_4 & = 10\% (5,4—18,7\%) \\ K & = 22\% (12—35\%) \end{aligned}$$

Es zeigt sich deutlich, daß der Parasitensturz bei B₄ weniger steil verläuft.

F. Durchschnittliche Lebensdauer

$$\begin{aligned} \text{bei } B_4 & = 11,5 \text{ Tage} \\ K & = 10,4 \text{ Tage} \end{aligned}$$

Die B₄-Tiere weisen im Durchschnitt eine nur geringgradig erhöhte Lebensdauer auf, wobei allerdings in zwei Fällen ein Überleben bis zum 15. bzw. 26. IT beobachtet werden konnte. Von den Kontrolltieren im Tal überlebte keines den 12. IT. Die Verkürzung der Lebensdauer bei den Taltieren der K-Serie ist wohl zur Hauptsache auf die erhöhte Virulenz des *Plasmodium* zurückzuführen und weniger auf die morphologische Veränderung des Blutes als Folge der Höhenadaptation.

G. Erythrocytenkrise.

Wir verstehen unter Erythrocytenkrise die Ausschüttung einer großen Menge mehr oder weniger unausgereifter Erythrocyten innerhalb einer relativ kurzen Zeitspanne.

Wir können feststellen, daß sowohl bei B₄ als auch bei K die Erythrocytenkrise in jedem Fall zeitlich mit dem Parasitensturz zusammenfällt. Das heißt, daß es hier weder durch den Virulenzunterschied noch infolge der Höhenadaptation zu einer Verschiebung kommt. Die beiden Vorgänge scheinen vielmehr kausal zusammenzuhängen.

Sofern der bereits durch die Höhenadaptation stark beanspruchte Organismus der B₄-Tiere überhaupt zu einer Ausschüttung junger Zellelemente im Sinne einer Erythrocytenkrise fähig war, zeigt sich deutlich, daß hier die Krise weniger foudroyant verläuft als bei den Taltieren. Das durch die Höhenadaptation bereits stark in Anspruch genommene Knochenmark der B₄-Tiere vermag auf den zusätzlichen Reiz, den die Infektion hervorruft (wahrscheinlich durch nochmalige Herabsetzung des O₂-Partialdrucks in Blut und Gewebe) und der infolge der geringeren Virulenz des Erregers geringer sein dürfte als bei den K-Tieren, nicht in derselben heftigen Weise zu reagieren.

ORGANBEFALL.

Am 11. Infektionstag finden sich sowohl bei B₄ als auch bei K in der Milz die ersten exoerythrocytären Formen. Die Befalldichte ist gering, und auch die Zunahme derselben erfolgt nur langsam, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen B₄ und K feststellbar sind. Bis auf einen einzigen Fall, dem Hühnchen 482 der B₄-Serie, welches bis zum 26. IT überlebt, sind keine Parasiten im Gehirn feststellbar. Beim Hühnchen 482 ist, wie folgende Aufstellung zeigt, der Befall sämtlicher untersuchter Organe sehr stark.

Am 11. Infektionstag finden wir die ersten E-Formen sowohl bei B₄ als auch bei K in der Milz. In den folgenden Tagen erfolgt die Zunahme des Organbefalls langsam, und es zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen B₄ und K.

Von einer erhöhten unspezifischen Abwehr des RES bei den höhenadaptierten Hühnchen der B₄-Serie kann in unserem Fall nicht gesprochen werden. Im Gegenteil: hätte sich die postulierte erhöhte unspezifische Abwehr als Resultat der Höhenadaptation tatsächlich entwickelt, so müßte dies in Anbetracht der geringeren Virulenz des Erregers in einem verspäteten oder zumindest abgeschwächten Organbefall zum Ausdruck kommen. So scheint aber

TABELLE 2.

Gegenüberstellung des Organbefalls bei den Berg- und Taltieren (B_4 und K).

Infek- tions- tag	Tier Nr.	B ₄ -Serie:								
		Leber			Milz			Gehirn		
		1-20 ¹	20-40	über 40	1-20	20-40	über 40	1-20	20-40	über 40
10.	468	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	470	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11.	335	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	477	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	489	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	492	—	—	—	1	—	—	—	—	—
12.	473	—	1	—	—	—	—	—	—	—
	476	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15.	478	1	—	—	1	—	—	—	—	—
26.	482	48	27	4	25	50	5	130	46	22
K-Serie:										
10.	395	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	404	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11.	399	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	400	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	406	—	—	—	1	—	—	—	—	—
12.	392	1	—	—	1	1	—	—	—	—
	403	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Ab 12. Infektionstag keine überlebenden Kontrolltiere.

¹ Kernzahl der gefundenen Schizonten.

in unserem Fall im Zeitpunkt der Autopsie die Abwehr eher erniedrigt zu sein. Nicht auszuschließen ist, daß in einem früheren Stadium der Infektion eine erhöhte unspezifische Resistenz vorhanden war, die aber ähnlich wie bei der menschlichen Lungentuberkulose im Verlauf der schweren Infektion völlig zusammengebrochen ist (vgl. auch GEIGY/FREYVOGEL, 1954).

Diskussion der Resultate.

Zusammenfassend können wir sagen, daß sich die Infektion bei den Kücken der B₄- und der K-Serie qualitativ ähnlich abspielt. Bei B₄ verläuft die Infektion im Vergleich zu den Taltieren leicht gedämpft oder klinisch gesprochen milder. Im Hinblick auf die von FREYVOGEL festgestellte Virulenzhöhung des verwendeten Plasmodienstammes kann der etwas mildere Infektionsverlauf bei den Tieren der B₄-Serie wohl nur mit der geringe-

ren Virulenz des Erregers erklärt werden. Ob und inwiefern die im Laufe der Höhenadaptation veränderte Blutzusammensetzung einen hemmenden Einfluß ausübt, ist aus den vorliegenden Resultaten nicht mit Sicherheit abzuklären, doch scheint dieser Einfluß gering zu sein. Aus den erhaltenen Resultaten lassen sich nun auch Rückschlüsse auf das Verhalten der S-Serien von HERBIG ziehen. Bei diesen handelte es sich um Gruppen von Hühnchen, welche zu verschiedenen Zeiten nach der im Tal vorgenommenen Sporozoiteninokulation auf das Jungfrauoch gebracht worden waren. So wurde die Serie S_d am 7. IT, die Serie S_c am 5. IT, die Serie S_b am 3. IT und die Serie S_a am 1. IT in den Höhenversuch eingereiht, während die Serie S_4 erst nach 14tägiger Höhenadaptation auf dem Joch infiziert wurde.

Der Verlauf der Blutinfektion bei der B_4 -Serie zeigt deutlich, daß durch die Blutveränderung als Folge der Höhenadaptation keineswegs ein mit der Entwicklung der Merozoiten unvereinbares Milieu entstanden ist, sondern daß die Entwicklung derselben im höhenadaptierten Blut mehr oder weniger ungestört verläuft. Für das Nichtangehen der Infektion bei S_4 kann also nicht die veränderte Blutmorphologie verantwortlich gemacht werden. Was den Organbefall betrifft, so finden sich nach HERBIG bei S_4 überhaupt keine exoerythrocytären Formen. Bei den Serien, S_c , S_b und S_a spielt sich die Infektion, sofern sich überhaupt eine solche zu entwickeln vermag, zeitlich und auch quantitativ gehemmt ab. Die Ursache für die Verzögerung oder die völlige Hemmung des Angehens der Infektion bei den erwähnten Gruppen muß also in einer Hemmung der frühesten Stadien der Sporozoitenentwicklung liegen, und zwar im Sinne der von HERBIG postulierten Erhöhung der unspezifischen Abwehr des RES.

Dieser Auffassung scheint der in der vorliegenden Arbeit erhobene Organbefund zu widersprechen. Sowohl bei der K-Serie als auch bei der B_4 -Serie finden wir am 11. IT in der Milz die ersten exoerythrocytären Formen. Wäre bei B_4 infolge der Höhenadaptation die postulierte Erhöhung der unspezifischen Abwehr des RES vorhanden, so wäre ein verspäteter oder doch im Vergleich zu K abgeschwächter Befall zu erwarten, dies um so mehr, als die Virulenz des Infektionserregers bei B_4 geringer ist. Diese sich scheinbar widersprechenden Befunde könnten folgendermaßen erklärt werden:

1. Es ist nicht auszuschließen, daß in einem früheren Zeitpunkt bei den Hühnchen der B_4 -Serie tatsächlich eine erhöhte unspezifische Abwehr des RES bestand, die aber im Laufe der schweren Blutinfektion zusammengebrochen ist. Da bei Blutinokulation der Organbefall erst am 11. oder 12. IT eintritt, könnte sich eine an-

fänglich vorhandene, dann aber zusammenbrechende, erhöhte Resistenz nicht mehr auswirken.

2. In Analogie zur S_4 -Serie dürfte sich auch bei B_4 eine erhöhte unspezifische Abwehr des RES gebildet haben, welche wohl die Entwicklung des Sporozoiten zur exoerythrocytären Form zu hemmen vermag (S_4), nicht aber die Entwicklung des Merozoiten zur exoerythrocytären Form (B_4).

Daß der Widerstand gegenüber der Infektion von der Dauer der Höhenadaptation abhängt, zeigt das Verhalten der Serien S_c , S_b , S_a und S_4 , wo von je 15 Tieren nur 11, 7, 5 und bei S_4 überhaupt keines angingen. Zudem weisen die erkrankten Tiere einen abgeschwächten und verzögerten Blut- und Organbefall auf.

Daß bei den verschiedenen S-Serien ein Teil der Hühnchen eine Infektion aufweisen, die anderen jedoch nicht, deutet auf einen individuellen Faktor hin, d. h., daß nicht jedes Tier in gleichem Maße auf das Höhenklima reagiert. Nach HERBIG beträgt der Infektionsausfall im Tal höchstens 1%, das heißt, daß auf ungefähr hundert Kücken eines imstande ist, dank seiner natürlichen Abwehrkräfte die Entstehung einer Infektion zu verhindern. Diese natürliche Abwehranlage, welche sich wahrscheinlich in einer Phagocytose der Sporozoiten oder der exoerythrocytären Frühformen (Cryptozoiten oder Metacryptozoiten) manifestiert, wird im Verlauf des Höhengaufenthaltes progressiv verstärkt, so daß schließlich von der S_4 -Serie überhaupt keines der Tiere mehr erkrankt.

Bei neuerlichen, der S_4 -Serie HERBIGS 1951 analogen Versuchen stellte FREYVOGEL die überraschende Tatsache fest, daß von seinen Tieren (1953/54) alle sowohl einen Blut- als auch Organbefall aufwiesen. Im Verlauf weiterer Untersuchungen konnte FREYVOGEL die oben erwähnte, seit den Versuchen HERBIGS 1951 erfolgte Virulenzerrhöhung des im Tropeninstitut gehaltenen Plasmodienstammes feststellen. Das virulenter gewordene *Plasmodium* vermag also 1953/54 die während des 14tägigen Höhengaufenthaltes gesteigerte Abwehr des RES zu durchbrechen. Das heißt, daß das Angehen bzw. das Nichtangehen der Infektion bei sporozoiteninokulierten Kücken abhängig ist von der Abwehrkraft des RES einerseits und von der Virulenz des Plasmodienstammes andererseits. Hierbei spielen die infolge der Höhenadaptation entstandenen Veränderungen im erythrocytären System keine wesentliche Rolle.

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. Garnham, P. C. C. (1948). The incidence of malaria in high altitudes. — J. Nat. Malaria Soc., 7, 275-284.

3. Geigy, R. & Britschgi, H. (1950). Untersuchungen über die E-Formen von *Plasmodium gallinaceum* in Organen des Hühnchens am 9./10. Infektionstag. — Revue Suisse Zool., 57, N^o 18, 526-532.
4. Geigy, R. & Freyvogel, T. (1954). On the Influence of High Altitudes on the Course of Infection of Chicken Malaria (*Pl. gallinaceum*). — Acta Tropica, 11, 167-171.
5. Herbig-Sandreuter, A. (1953). Untersuchungen über den Einfluß des Höhenklimas auf Hühnermalaria (*Plasmodium gallinaceum*, Brumpt). — Acta Tropica, 10, 2-27.
6. von Neergaard. (1920). Malariaerfahrungen im Hochgebirge und Beobachtung eigenartiger Pigmentaustoßung bei *Plasmodium vivax*. — Münch. Med. Wschr., 67, 155-159.
7. Sandreuter, A. (1945). Über die Höhenanpassung des Jungvogels. — Verh. Schweiz. Nat. Forsch. Ges., 125. Jahresversammlung, Freiburg, 177-178.

Summary.

In 1920 *v. Neergaard* reported his observations on patients suffering from chronic malaria which showed an improvement of their general state of health as well as the disappearance of the Plasmodia from the blood under the influence of high altitudes.

In 1945 various authors confirmed these findings and completed them by noting an increase of the colour index at the time when the parasites disappear from the peripheral blood.

These observations do not yet allow to decide whether the disappearance of the parasites is due to modifications of the blood in high altitude climate or to an increase of the non-specific defence mechanism of the organism.

This paper aims at contributing to the solving of the above problems. It is based on laboratory experiments with chicken malaria that have been carried out since 1951 by a team of workers of the S.T.I. in Basle, and deals with observations on the course of infection of 21-day-old chicks (*Gallus gallus L.*) after blood inoculation with *P. gallinaceum* Brumpt.

For the evaluation of our results *Herbig's* findings (1953) proved particularly important. *Herbig*—working with sporozoite inoculation—found that the degree of resistance of chicks to the infection depends on the time of adaptation to high altitudes (Jungfrauoch, 3457 m. a.s.l.) before the inoculation takes place.

Our own material comprises two series:

B₄-Series: Blood inoculation after 14 days acclimatization at high altitudes (Jungfrauoch, 3457 m.). These experiments were carried out in 1951.

K-Series: Control tests carried out in Basle (280 m.) in 1953.

In both series the infection was caused by the same strain of *P. gallinaceum* Brumpt, although it must be emphasized that the strain had increased its virulence between 1951 and 1953 (*Geigy/Freyvogel*, 1954).

The observations discussed show that the course of infection is qualitatively similar in B₄ and K, but slightly milder in B₄, a fact which can be explained mainly by the lesser virulence of the strain in 1951. An influence of the erythrocytic changes due to high altitudes cannot be established and is probably insignificant. The formation of exoerythrocytic stages occurred in both series at the same time, as the first tissue forms could be found in B₄ as well as in K-series on the 11th day. The modifications of the blood mentioned above, namely an increase of the colour index and the number of erythrocytes, do thus not constitute a medium incompatible with the development of merozoites and can therefore not be responsible for the delayed or suppressed evolution of the infection as described by *Herbig* (1953) for S-series after sporozoite inocula-

tion. The postponement or suppression must take place in the earliest stages of sporozoite or pre-erythrocytic development and can be explained by an increase of the unspecific defence mechanism of the reticulo-endothelial system.

As to the increase of unspecific host resistance we would have expected a delayed or at least weaker parasitemia in the B₄-series in comparison to the control series K, but both experiments gave practically the same development of erythrocytic forms.

There still may have been present an increase of the host resistance at the beginning of the infection (B₄) which, however, had already broken down by the time the exoerythrocytic stages were appearing (11th day). On the other side it is possible that an increased host defence mechanism can defer the development of sporozoites or pre-erythrocytic stages, but not of merozoites into exoerythrocytic forms.

The results of the blood inoculation experiments discussed in this paper support the conclusion reached by *Freyvogel* (under press)—using sporozoite inoculation—that the course of an infection induced after adaptation to high altitudes is not influenced by the modifications of the blood itself occurring during acclimatization.

Résumé.

En 1920, *v. Neergaard* a décrit la disparition des plasmodies du sang, ainsi qu'une amélioration de l'état général des sujets atteints de paludisme chronique pendant un séjour d'altitude. En 1945, divers auteurs confirmèrent ces observations et les complétèrent en ce sens qu'en même temps que les parasites disparaissent du sang périphérique, l'index colorimétrique est augmenté. La question de savoir si la disparition des parasites peut s'expliquer par les modifications du sang provoquées par le climat d'altitude ou par un raidissement de la résistance non spécifique de l'organisme, ne peut être tranchée sur la base des observations dont il s'agit.

Le présent travail a pour but de contribuer à tirer les dites questions au clair. Il est basé sur des expériences de laboratoire entreprises depuis 1951 par un groupe de chercheurs à l'Institut Tropical Suisse à Bâle. Il fut effectué avec des poussins (*Gallus gallus L.*) âgés de 21 jours ayant été infectés avec *Pl. gallinaceum* Brumpt par inoculation de sang. Pour la mise en valeur de nos résultats, ceux de *Herbig* (1953) se révélèrent être d'une importance particulière; *Herbig* constate que le degré de résistance à l'infection de poussins, auxquels des sporozoïtes ont été inoculés, dépend de la durée de l'adaptation à l'altitude (Jungfraujoeh, 3457 m.) avant l'inoculation.

Notre matériel comprend les deux séries suivantes :

Série B₄ : Inoculation de sang après une adaptation de 14 jours à l'altitude (sur le Jungfraujoeh, 3457 m). Les essais ont été faits en 1951.

Série K : Contrôle en plaine (Bâle, 280 m.). Les essais ont été faits en 1953.

Dans les deux cas, l'infection a été provoquée par la même souche (*Pl. gallinaceum* Brumpt). *Geigy* et *Freyvogel* ont montré en 1954 que depuis 1951, la virulence de l'agent pathogène avait subi une augmentation. Nos essais montrent que le processus d'infection se poursuit qualitativement de façon analogue dans la série B₄ et la série K. Le processus d'infection chez les sujets de la série K est cependant un peu moins radical, ce qui s'explique en grande partie par la virulence plus faible de la souche utilisée en 1951. L'influence exercée par l'augmentation du nombre de globules rouges et de l'index colorimétrique du sang, due au climat de l'altitude, ne peut être exactement établie, mais elle sera sans doute minime. Les modifications du sang, dues au climat d'altitude, ne constituent par conséquent pas un milieu incompatible avec le

développement du mérozoïte. Aussi ne peuvent-elles être rendues responsables de l'évolution ralentie ou de la non-évolution de l'infection des sujets des séries S de *Herbig*, auxquels des sporozoïtes ont été inoculés. Le ralentissement ou la suppression doivent être cherchés dans les tout premiers stades du développement du sporozoïte, cela dans le sens d'une résistance non spécifique accrue du système réticulo-endothélial.

Les constatations que nous avons faites sur les organes semblent contredire ce point de vue, étant donné que tant chez les sujets de la série K que chez ceux de la série B₄, les premières formes exoérythrocytaires se voient le 11^e jour d'infection dans la rate. Pour ce qui est de l'augmentation de la résistance non spécifique que nous postulons, nous nous serions attendu, pour les sujets de la série B₄, à une infection ralentie ou tout au moins à une infection plus faible par rapport à ceux de la série K. Il est possible qu'au début du processus infectieux, les sujets de la série B₄ aient présenté une résistance non spécifique accrue qui s'est ensuite effondrée pendant l'évolution grave de la maladie.

D'autre part il n'est pas impossible que la résistance non spécifique accrue soit bien à même de ralentir le développement du sporozoïte vers la forme exoérythrocytaire, mais non pas celui du mérozoïte.

En tenant compte des résultats du présent travail nous nous mettons parfaitement d'accord avec les conclusions de *Freyvogel* (publication sous presse) — inoculant, lui, des sporozoïtes — selon lesquelles le cours de l'infection d'hôtes adaptés à l'altitude n'est pas influencé par les modifications que subit le sang.
