

# Diskussion der Ergebnisse über den Infektionsverlauf

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **13 (1956)**

Heft 1

PDF erstellt am: **12.07.2024**

## **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.

den waren. Die Resultate der Auswertung ihrer Organpräparate müssen sich deshalb in diejenigen der Taltiere einreihen lassen. Dazu muß bemerkt werden, daß aus technischen Gründen bei JJ-Versuchen die Kontrolltiere 1—3 Tage vor dem IT in der Forschungsstation eintrafen und die Zeit bis zu ihrer Sektion ebenda blieben, wodurch eine gewisse Beeinflussung ihrer Infektion zustande kommen könnte. Doch spielt dies für die Beurteilung der experimentellen Infektionsbedingungen keine Rolle. Die Resultate, die sich zwanglos in die Talwerte einfügen, sind anhangsweise in Tab. 11 zusammengestellt. Auf eine ausführlichere Besprechung sei verzichtet.

### VIII. *Diskussion der Ergebnisse über den Infektionsverlauf.*

Zunächst seien noch einige kritische Bemerkungen zur Beurteilung unserer Resultate vorausgeschickt.

1. Obwohl die Stärke der Infektion der verwendeten Mücken jeweils mit Stichproben geprüft und es angestrebt wurde, den Hühnchen gleiche Quanten einer möglichst homogenen Sporozoiten-Aufschwemmung einzuspritzen, ist doch anzunehmen, daß die Zahl der injizierten Keime von Tier zu Tier eine andere ist.

2. Ferner zeigen die Daten über EZ, Hb und FI sowie das Gewicht der Kücken, daß deren Zustand und damit verbunden jedenfalls deren Abwehrvermögen im Laufe des Versuches nicht immer der gleiche war.

3. Abgesehen vom jeweiligen Gesundheitszustand kann die Abwehrfähigkeit des Organismus auch individuell stark verschieden sein.

4. Falls in den einzelnen Organen vorbestimmte, für die Entwicklung der Parasiten besonders günstige Stellen vorhanden sind, ist es fraglich — trotz routinemäßiger Durchführung der Sektionen —, ob diese getroffen und präpariert wurden.

5. Bei sterbenden oder bereits verstorbenen Tieren setzen Abbauprozesse namentlich in Mi und Le sehr rasch ein, was zur Folge hat, daß die Plasmodien auf den Präparaten nur schwer zu erkennen sind.

6. Denselben Effekt kann auch eine schlechte Färbung der Tupfen bzw. Ausstriche, wie sie hin und wieder vorkommt, nach sich ziehen.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß wir niemals erwarten können, beim Auswerten der Präparate eines Sektionstages durchgehend gleiche Plasmodien-Zahlen zu finden. Es mag deshalb befremden, wenn wir es unternehmen, für die einzelnen Serien Mit-

telwertskurven aufzustellen, die auf den Resultaten von täglich drei seziierten Tieren beruhen, um so mehr als die Streuung dieser Zahlen aus den besprochenen Gründen teilweise sehr groß ist (vgl. Tab. 11). Eine statistische Auswertung ist demnach ausgeschlossen. Dennoch glauben wir, daß die erhaltenen Kurven das Vorgehen rechtfertigen. Wie verschieden die Einzelwerte auch sind, kommt man doch in allen Fällen auf denselben Typus des Infektionsverlaufs. Besonders die Ähnlichkeit der HERBIGSchen Kurve mit den entsprechenden eigenen oder die Gleichartigkeit derjenigen, die unter analogen Bedingungen erhalten wurden, bestärken deren Gültigkeit. Vergleiche von unter verschiedenen Voraussetzungen gewonnenen Resultaten sind deshalb wohl zulässig. Dabei sind wir uns bewußt, daß unsere Kurven in quantitativer Hinsicht nicht genau sein können, sondern jeweils eher ein Schema des vorliegenden Infektionsverlaufs darstellen.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Blutkurven, für die bei der Ermittlung der Durchschnittszahlen — mindestens in den ersten Tagen der patenten Phase — viel mehr Tiere berücksichtigt werden konnten. Hier noch mehr findet man erstaunlich gut übereinstimmenden Verlauf, selbst bei Versuchen, die unter verschiedenen Voraussetzungen ausgeführt wurden. Wenn also beim durchschnittlichen Blutbefall einzelner Serien auch scheinbar geringfügige quantitative Abweichungen vom Gewohnten zu beobachten sind, haben diese viel mehr Gewicht als entsprechende Differenzen im Organbefall.

Auf äußere Umstände, die unsere Versuche hätten störend beeinflussen können, sowie auf die Entsprechung der makroskopischen Sektionsbefunde mit den Ergebnissen der ausgewerteten Organpräparate wurde weiter oben hingewiesen.

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel aufgezeigt wurde, besteht kein grundlegender Unterschied zwischen dem Infektionsverlauf im Tal unter normalen atmosphärischen Bedingungen und im Tal unter künstlichem UD, wohl aber zwischen demjenigen im Tal und demjenigen in der Höhe. Wir schlossen daraus, daß der Einfluß des Höhenklimas nicht auf den einzelnen Faktor des erniedrigten Sauerstoff-Partialdrucks zurückzuführen sein kann.

Diese Folgerung scheint aus dem Vergleich der Blutbefallskurven um so berechtigter. In Abb. 12 sind übereinander eingezeichnet der Verlauf der Blutinfektion im Tal (740 mm Hg), in der UDK (490 mm Hg) und auf 3457 m (490 mm Hg). Eine unmittelbare Reaktion des Organismus auf die Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks besteht ja in der Erhöhung von EZ, Hb und FI. Sollte die Vermehrung des Hb im einzelnen Erythrocyten einen für das

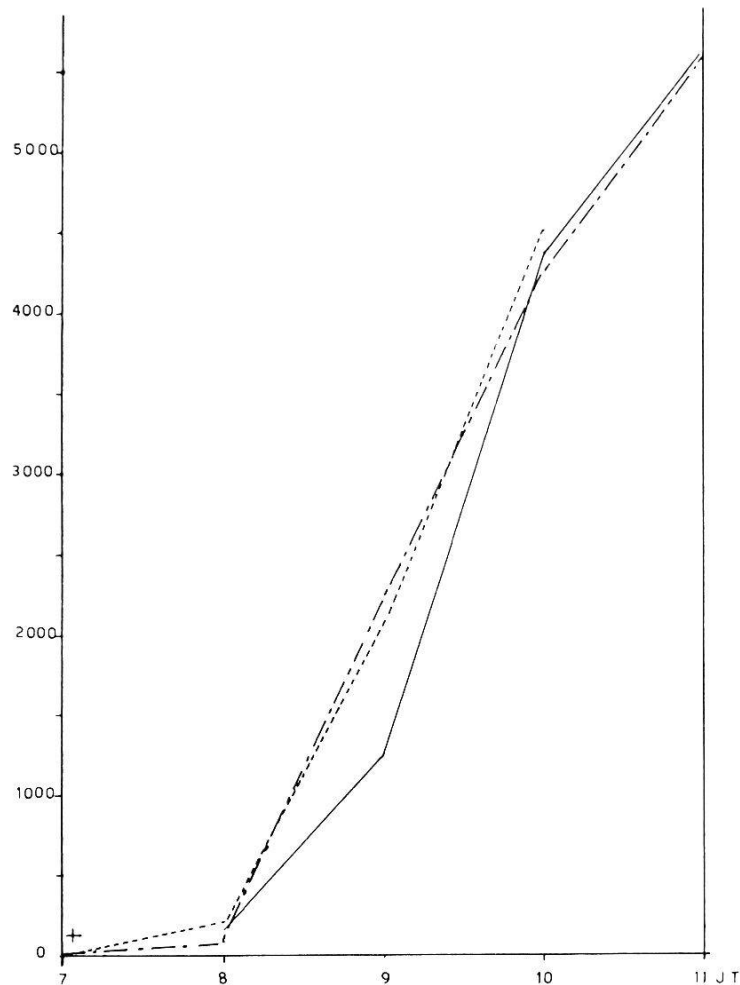


Abb. 12. Verlauf der Blutinfektion in Basel (740 mm Hg), UDK (490 mm Hg) und JJ (490 mm Hg).

Legende: — — — Basel; - - - - UDK; ——— JJ; + in allen drei Fällen vereinzelte Erythrocyten befallen.

Plasmodium ungünstigen Einfluß haben, könnte sich dies direkt in einer Verlangsamung und eventuellen Verzögerung des Blutbefalls ausdrücken, wie es von ANDERSON, v. DESCHWANDEN u. a. (1) vermutet worden war. Daß dem nicht so ist, zeigt der beinahe identische Verlauf der Tal- und UDK-Kurven. Bemerkenswert ist aber, daß auch die JJ-Kurve von den beiden anderen kaum verschieden ist, wo sich doch die entsprechenden Bilder des Organbefalls erheblich anders darbieten. Es bestätigt dies den Befund der relativen Bedeutungslosigkeit des FI und damit des herrschenden Sauerstoff-Partialdrucks aus dem UDK-Versuch und weist zugleich darauf hin, daß der Grund für die günstigen Auswirkungen des natürlichen Höhenklimas in andern Faktoren als den veränderten Atmungsbedingungen (in engerem Sinn) zu suchen ist. Die Verzögerung des Beginns des Blutbefalls bei den JJ-Tieren um durchschnittlich 0,3 Tage (s. Tab. 13, S. 50) gegenüber den Taltieren sowie die geringe Verlangsamung des «flooding effect» dürfte eher

auf die erforderlichen Bedingungen, unter denen das Blut nur infiziert werden kann, zurückzuführen sein. Hierauf soll weiter unten noch eingegangen werden.

Es bleibt indessen die Frage bestehen, ob EZ, Hb und FI sich nicht indirekt auswirken könnten, indem die inneren Organe von einer möglicherweise verbesserten Sauerstoff-Versorgung (bei mehr Erythrocyten, mehr Hb und prozentual mindestens so hoher Sauerstoff-Sättigung wie im Tal) in Gebirge und UDK profitieren dürften. Hierauf scheint uns der UDK-Versuch eine eindeutige Antwort zu geben; der Organbefall verläuft gleich wie bei den Tieren, die im Tal unter normalen atmosphärischen Bedingungen gehalten werden. Es kann also keine indirekte Wirkung des Höhenklimas durch die Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks vorliegen.

Diese Auffassung wird durch die Betrachtung der Serie S<sub>JB</sub> gestützt. In diesem Versuch ist infolge dreiwöchiger Anpassung an das JJ bei der Infektion in Basel mit einem «unnötigen Hb-Überschuß» zu rechnen. Obwohl berücksichtigt werden muß, daß der «Hb-Überschuß» nur wenige Tage nach der Rückkehr ins Tal anhält (vgl. Kap. V), hätte sich eine indirekte Wirkung in einem im Vergleich zum JJ-Versuch verspäteten Befall der Organe äußern müssen. Die Befallszahlen von Hi, Le und Mi am 7. IT bei S<sub>JB</sub> bewegen sich jedoch in derselben Höhe wie bei S<sub>JJ</sub> (s. Tab. 11). Von einem merklichen Vorteil des «Hb-Überschusses» kann in diesem Falle nicht gesprochen werden. Dabei ist allerdings unbekannt, welche Anforderungen die Rückadaptation an Basel an den Wirtsorganismus stellen mag.

Halten wir ferner die Befallszahlen der ersten Infektionstage von Einzeltieren innerhalb derselben Serie einander gegenüber, ist es zwar beachtlich, daß in Serie S<sub>JJ</sub> am 7. IT bei den Kücken 413 und 444 noch keine Schizonten zu finden waren und ihre inneren Organe makroskopisch normal aussahen, während bei den Hühnchen 414 und 415 mit den niedrigeren FI-Werten die Infektion bereits mit Sicherheit festzustellen war. Umgekehrt dagegen liegen die Verhältnisse bei E<sub>JJ</sub> am 6. IT, wo das Tier 603 mit dem höchsten FI zugleich auch bereits den stärksten Befall aufweist. Ähnliches gilt für den 6. IT bei S<sub>UDK 3</sub>, wo das Hühnchen 508 trotz niedrigstem FI den schwächsten Befall aufweist. Bei der Beurteilung dieser bei Einzeltieren sich widersprechenden Beobachtungen ist zu bedenken, daß EZ, Hb und FI im Verlaufe der Anpassung von einem bestimmten Zeitpunkt an wieder absinken. Auf Grund der in Tab. 11 gegebenen Werte kann nicht entschieden werden, ob ein Tier mit hohem FI in der Anpassung zurückgeblieben ist oder ob dies als Zeichen besonderer Reaktionsfähigkeit seines erythrocytä-

ren Systems und allgemeiner überdurchschnittlicher Gesundheit zu bewerten ist. Es sei auch an die Individualität des Abwehrvermögens erinnert. Eine Gegenüberstellung von Einzeltieren halten wir deshalb in diesem Zusammenhang für irrelevant. Der Befund der relativen Bedeutungslosigkeit der Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks bei der Wirkungsweise des Höhenklimas stimmt überein mit den Ergebnissen von VERZÁR und VÖGTLI (27), die auf Grund von Sauerstoff-Bestimmungen im arteriellen Blut gesunder Menschen ebenfalls zum Schluß kommen, daß als wirksamer Klimafaktor der Sauerstoffmangel auszuschließen sei (vgl. Kap. VI).

Der Vergleich der Le- und Mi-Kurven, wie sie sich für Basel und auf JJ ergeben, zeigt, daß auf JJ Parasiten erst einen Tag später in nachweisbarer Anzahl vorhanden sind, und — als noch sichereres Indiz —, daß das Maximum des Befalls sogar um zwei Tage verschoben ist. Dabei fällt besonders auf, daß der Höchstwert auf JJ ungefähr doppelt so hoch liegt wie im Tal. Für spätere Stadien der Infektion kann also von einer erhöhten Resistenz in Le und Mi nicht die Rede sein. Diese Ansicht wird erhärtet durch die Resultate über den Verlauf in den Gehirnkapillaren, für die im wesentlichen dasselbe gilt. Ferner wird dadurch die Annahme von WEIL (28) bestätigt, der ähnliches auf Grund von Versuchen mit blut-inokulierten Tieren vermutet hatte. Der Anstieg der drei Organ-Kurven ist nach Befallsbeginn anfänglich weniger steil als im Tal, ein Umstand, der ebenso wie die initiale Verzögerung auf eine langsamere Entwicklung in den fraglichen Organen hinweist. Es scheint also, daß im Gegensatz zu späten Stadien die Abwehr im RES in einem früheren Stadium der Infektion gegenüber derjenigen im Tal gesteigert ist. Der Einfluß des Hochgebirgsklimas, der sich ja über die Zellen des Wirts auswirkt, trifft demzufolge die frühen Plasmodien-Generationen, die Sporoziten, Crypto- oder ersten Metacryptozoiten — alles Stadien, die mit den von uns angewandten Methoden nicht erfaßt werden können. Damit wird auch verständlich, daß HERBIG in ihrer Serie S<sub>4</sub>, bei der die Infektion gänzlich unterdrückt wurde, keinerlei degenerierte Schizonten finden konnte. Eine besondere Anfälligkeit der Sporoziten gegenüber der Abwehrreaktion des Wirts scheint wohl möglich, bedenkt man, daß diese, von der Mücke herkommend, im Warmblüter eine vollständig neuartige physiologische Umgebung vorfinden.

Um weiteren Einblick in die mögliche Wirkungsweise des Höhenklimas zu erhalten, müssen wir die Entwicklung der präerythrocytären Stadien einer näheren Betrachtung unterziehen, als deren Grundlage uns die Arbeiten von HUFF und COULSTON (20) und

diejenige von HUFF (18) dienen. Nach diesen Autoren benötigen Sporozoiten zu ihrer Umwandlung in Cryptozoiten und diese bis zur ersten Teilung in Merozoiten 36 bis 48 Stunden. Die folgenden Meta-Cryptozoiten-Generationen dauern je durchschnittlich 36 Stunden. Das Blut kann nach massiver Inokulation mit den Sporozoiten aus 300 Aedes-Mücken bereits von den Nachkommen der zweiten Generation (erste Metacryptozoiten-Generation) befallen werden. Nach schwächerer Inokulation (100 bis 300 infizierte Mücken) verstreichen  $4\frac{1}{2}$  bis 5 Tage oder 3 Generationen, nach einer den natürlichen Bedingungen entsprechenden Infektion 7 bis 10 Tage oder mehr als 4 Generationen.

Es stellt sich das Problem, woher und unter welchen Voraussetzungen der Blutbefall zustande kommt. Auffallend ist, daß bei dessen Beginn in allen von uns untersuchten Fällen der Hi-Befall bereits mit Sicherheit nachzuweisen war, wohingegen derjenige in Le und Mi zur selben Zeit noch keineswegs festzustellen zu sein braucht. Obwohl dieser Befund weitgehend von den Zählmethoden abhängig sein dürfte, zeigt er doch, daß mindestens in den Kapillarendothelien zu dieser Zeit mit einer gewissen minimalen Parasitenzahl gerechnet werden kann. Die Vermutung drängt sich auf, daß die Erythrocyten auf ihrem Weg durch die Kapillaren von den hierfür geeigneten Merozoiten aus platzenden Endothelzellen infiziert werden. Was die Bedingungen zum Blutbefall nach Sporozoiten-Inokulation anbetrifft, so scheinen unter anderen zwei Faktoren entscheidend mitzuwirken: die Anzahl Parasiten in RES-Zellen (evtl. in Kapillar-Endothelzellen) und der physiologische Zustand der aus den Teilungen hervorgehenden Merozoiten.

Wie eingangs dieses Abschnittes erwähnt, zeigten HUFF und COULSTON (20), daß eine Korrelation besteht zwischen der Anzahl der injizierten Keime und der Dauer der präpatenten Periode. Zudem hat, wie gesagt, der Hi-Befall bei Beginn der erythrocytären Phase immer eine gewisse minimale Höhe erreicht. Durch die größere Vernichtungsquote präerythrocytärer Formen im RES von höhenadaptierten Tieren verstreicht längere Zeit, bis die erforderliche Anzahl Parasiten vorhanden ist.

Andererseits muß berücksichtigt werden, daß das *Plasmodium*, um aktiv in ein Blutkörperchen eindringen zu können, wo es zuvor passiv von RES-Zellen aufgenommen wurde, möglicherweise eine grundlegende Wandlung seiner physiologischen Eigenschaften erfährt. Es wäre nicht auszuschließen, daß die durch das Höhenklima verbesserte Abwehrlage des Wirtsorganismus sich auch darin ausdrückt, daß dieser Entwicklungsprozeß verzögert würde.

Mit Hilfe dieser Hypothesen — minimale Anzahl exoerythro-

cytärer Formen, physiologische Bereitschaft — ließe sich auch der etwas verlangsamte «flooding effect» bei den JJ-Tieren erklären: Gegen Ende des 7. IT werden die zum Blutbefall notwendigen Voraussetzungen knapp erfüllt, die erforderliche Zahl der E-Formen liegt aber erst wenig über dem Minimum. Am folgenden Tag steht die Organinfektion noch in vollster Entwicklung, weshalb erst verhältnismäßig wenige Merozoiten ins Blut abgegeben werden. Der dadurch entstehende Rückstand gegenüber der Blutinfection im Tal wird am 9. IT dank den außerordentlichen Fortschritten der E-Formen wieder aufgeholt (vgl. Abb. 6 und 8). Allerdings muß hier erwähnt werden, daß bei blutinokulierten Tieren ganz ähnliche Feststellungen — frühes Angehen der Infektion, milder «flooding effect» — gemacht werden können (WEIL [28]), die solche Zusammenhänge in Frage stellen und eher auf bluteigene Faktoren hinweisen. Doch dürften die Verhältnisse bei blutinokulierten Tieren derart andere sein als nach Sporozoiten-Inokulation (vgl. HAAS und Mitarb. [14]), daß an die Möglichkeit ganz verschiedener Faktoren mit ähnlichen Auswirkungen gedacht werden könnte.

In Tab. 13 ist der durchschnittliche Termin des ersten Auftretens parasitierter Erythrocyten aller unserer Serien eingetragen. Da die Vermehrungsvorgänge bei *Plasmodium gallinaceum* kaum syn-

TABELLE 13.

Durchschnittlicher Termin des Auftretens befallener Erythrocyten.

	Basel	UDK	JJ	S <sub>JB</sub>	S <sub>14</sub> <sup>TT</sup>	E <sub>JJ</sub>	S <sub>V8</sub>	HERBIG 1951
IT	7,6	7,0	7,9	7,5	6,6	6,8	6,6	8,0

chronisiert sind, können wir jeden beliebigen Wert für die durchschnittliche Zeitdauer der präerythrocytären Periode erhalten. Die Zahlen schwanken zwischen 6,6 und 8,0 Tagen, was nach einer Inokulation mit den Sporozoiten von durchschnittlich 2,5 Mücken sehr gut mit den Befunden von HUFF und COULSTON übereinstimmt. Die Differenz zwischen längster und kürzester Dauer beträgt beinahe 1 ½ Tage oder eine Generationenlänge. Es stellt sich deshalb die Frage, ob mindere Virulenz, wie sie 1951 vorlag, oder erhöhte Resistenz, wie wir sie auf JJ treffen, eine Verlängerung der präerythrocytären Periode dadurch verursachen, daß mehr Metacryptozoiten-Generationen bis zum Blutbefall notwendig werden. Andererseits kann an die Möglichkeit einer langsameren Entwicklung der einzelnen Generationen gedacht werden. Doch dagegen



sprechen die zahlreichen Funde degenerierender Schizonten in Le, Mi und Hi der JJ-Tiere vom 6. zum 8. IT.

Von HERBIG (17) wurde die Frage aufgeworfen, ob die Verzögerung des Blutbefalls bloß auf die verlängerte Entwicklung der präerythrocytären Stadien zurückzuführen sei, wie sie eben besprochen wurde, oder ob der Grund in einer Erhöhung der Immunitätsbarriere des Blutes zu sehen sei (GARNHAM [10]). Wäre letzteres der Fall, so müßten auf JJ bei Beginn der Blutinfektion mehr E-Formen zu finden sein als im entsprechenden Zeitpunkt im Tal. Das Verhältnis liegt aber umgekehrt (s. Abb. 6 und 8). Zudem wäre zu erwarten, daß bei einer wirksamen Erhöhung der Immunitätsbarriere die Unterschiede im Befallstermin zwischen Basel und JJ erheblich größer wären. Sie entsprechen aber weit eher der Verschiebung des Befallsbeginns in den Organen. Es scheint demnach, daß eine allenfalls bestehende Immunitätsbarriere zwischen RES-Zellen und Blut eher erniedrigt, sicher aber nicht erhöht ist.

An dieser Stelle sei noch kurz auf die Abhängigkeit der Infektion eines einzelnen Organs von derjenigen in andern Organen eingegangen. Wie weiter oben bereits festgestellt wurde, fällt der «flooding effect» meist mit dem Maximum der Le-, Mi- und Hi-Infektion zusammen; dies könnte irrtümlicherweise zur Auffassung führen, der Höhepunkt des Umschlagens von der E-Phase zur erythrocytären Phase bestehe in einer Ausschüttung von Merozoiten aus Le, Mi und Hi auf Kosten der Infektion dieser Organe und ziehe in diesen unmittelbar einen Parasitensturz nach sich. Daß dem nicht so ist, zeigen die Kurvenbilder des JJ-Versuchs und wenigstens hinsichtlich des Hi-Maximums auch S<sub>JB</sub>. Auf JJ entwickelt sich die Blutinfektion mehr oder weniger parallel zu derjenigen in Le und Mi. Der Befallsgipfel dieser Organe fällt hier zeitlich mit den ersten Anzeichen des Parasitensturzes im Blut zusammen. Ferner weist Serie S<sub>14</sub> in Le und Mi die höchsten Befallszahlen am 8. IT, im Hi aber erst am 9. IT auf (s. Abb. 6, 8 und 9). Diese Feststellungen deuten auf eine weitgehende Unabhängigkeit der Infektion der einzelnen Organe voneinander hin, in dem Sinne, daß, wenn der Befall eines Organs einmal eingesetzt hat, dessen Infektion selbständig abläuft und den für die Wirtszellen charakteristischen Verlauf nimmt. Der Gedanke von der relativen Unabhängigkeit des Infektionsverlaufs in den verschiedenen Organen findet sich in anderer — seither überholter — Form bei BOYD (3), der bei der Darstellung des Lebenscyclus von *Plasmodium vivax* zeichnerisch fünf voneinander weitgehend getrennte Abschnitte unterschied.

HAAS u. a. (14) unterscheiden für *Plasmodium gallinaceum* drei verschiedene Infektionstypen («pattern»):

- Typus A entsprechend der natürlichen Infektion. Der E-Cyclus kommt zuerst zustande, erreicht aber nur eine für den Wirt ungefährliche Größe. Ihm folgt der erythrocytäre, der fatal sein kann.
- Typus B nach Blutinokulation. Es werden erst erythrocytäre Formen gebildet. Später kommt es zum E-Stadium.
- Typus C Die E-Phase führt den Tod des Wirts herbei, bevor es zu einem stärkern Blutbefall kommt. Dies ist der Fall nach
1. Infektion mit einer Hirnemulsion mit E-Formen;
  2. Infektion mit Material aus Gewebskulturen;
  3. *Infektion mit Sporozoiten aus Mücken, die auf einem blutinokulierten Wirt saugten;*
  4. Unterdrückung der Infektion mit Chinin.

Die Bedingungen, unter denen unsere Versuchstiere infiziert wurden (vgl. auch die Kapitel über Material und Technik), würden eigentlich einen Infektionsverlauf vom Typus C erwarten lassen. In unseren Versuchen stellen wir als erstes eine deutliche Organinfektion fest, die aber mit dem Ansteigen des Blutbefalls meist eine abfallende Tendenz und im weitem immer einen hohen Prozentsatz befallener Erythrocyten zeigt. Beides sind Merkmale des Typus A. Es mag sein, daß ein Anklingen an Typus C darin zu sehen ist, daß der Befall des Hi oft so hohe Werte erreicht, daß er in einzelnen Fällen durch Verstopfung der Kapillaren zum Tod des Wirts führt. Auch ist die rückschreitende Tendenz der Hi-Infektion am wenigsten ausgeprägt (vgl. Abb. 6 bis 11).

Es scheint demnach, daß die alle 2 bis 3 Monate eingestreuten Mückenpassagen bei der Haltung unseres Plasmodien-Stamms diesen weitgehend vor Degenerationserscheinungen schützen und genügen, um einen annähernd natürlichen Infektionscyclus zu gewährleisten.

Die durch den Wettersturz verursachten Veränderungen im Infektionsverlauf wurden größtenteils im vorhergehenden Kapitel erläutert. Sie sollen hier nochmals unter Berücksichtigung der Arbeit v. DESCHWANDENS (6) kurz besprochen werden. In beiden vom Fronteneinbruch betroffenen Serien finden wir mehr oder weniger deutlich, daß Le und Mi, d. h. vor allem die makrophagen Zellen, hievon wenig beeinflußt werden. Die Hi-Infektion, d. h. diejenige der Kapillarendothelzellen, setzt zu einem normalen Zeitpunkt ein, erreicht aber in kurzer Zeit eine enorme Ausbreitung. Dies spricht dafür, daß die Endothelzellen auf Wettereinflüsse besonders reak-

tionsfähig sind. Daß sie unter solchen Bedingungen auch leichter Plasmodien ins Blut abgeben, geht aus dessen frühem Befallstermin hervor. Interessant ist, daß der «flooding effect» relativ spät nach dem Befallsbeginn zustande kommt, was einerseits an die JJ-Serie erinnert, andererseits eine Veränderung der roten Blutzellen in dem Sinne, daß diese leichter befallen werden könnten, auszuschließen scheint.

Diese Ergebnisse — hohe Reaktionsfähigkeit der Endothelien, raschere Ausstoßung von Parasiten ins Blut — stimmen mit der Auffassung v. DESCHWANDENS, zu der er auf Grund von Untersuchungen am gesunden Menschen gekommen ist, gut überein.

Inwieweit die Reagibilität der Endothelzellen in der Höhe gegenüber dem Tal gesteigert ist, kann auf Grund unserer Untersuchungen nicht gesagt werden, da sich nachträglich kein ähnlicher Wetterwechsel unter analogen Bedingungen für die Tal-Versuche feststellen ließ. Immerhin darf angenommen werden, daß die Verhältnisse beim Huhn denjenigen des Menschen auch in diesem Punkt nicht allzu unähnlich sind.

Der Sterbetermin auf JJ ist gegenüber Basel nicht verzögert. Es bestätigt dies die Auffassung WEILS (28), wonach die von ihm beobachtete Verschiebung des Sterbetages bei den höhenadaptierten Kücken auf die von uns festgestellte Virulenz-Erhöhung zurückgeführt werden muß.

Fassen wir die Ergebnisse mit Bezug auf die Wirkungsweise des Höhenklimas zusammen, so bietet sich ungefähr folgendes Bild: Durch die Art der Haltung der Versuchstiere sind ausgeschlossen Faktoren wie:

Sonnenbestrahlung und damit UV,  
Temperatur,  
Niederschläge.

Auf Grund des UDK-Versuches und der weiteren Befunde auf JJ sind ferner ausgeschlossen:

Luftdruck und damit der  
Sauerstoff-Partialdruck als einzelner Faktor.

(Hier muß an die unwahrscheinlich anmutende Möglichkeit eines Zusammenwirkens mit andern noch unbekanntem Faktoren gedacht werden.)

Der oder die wirksamen Komponenten des Höhenklimas sind uns demnach unbekannt.

Über die Wirkungsweise des Höhenklimas im Wirt erfahren wir:

1. Die Veränderungen des erythrocytären Systems haben direkt keinen Einfluß — weder auf E-Formen noch auf erythrocytäre Plasmodien-Formen —, indirekt nur insofern, als sie eine notwendige Reaktion auf den Sauerstoffmangel darstellen und somit entscheidenden Anteil am Allgemeinbefinden des Wirts haben.
2. Durch Verbesserung der Abwehrlage im RES werden die frühen Entwicklungsstadien wie Sporozoiten und Crypto- oder Metacryptozoiten betroffen. Es äußert sich dies in einer längeren Dauer der präpatenten Periode, eventuell durch Vermehrung der notwendigen Anzahl Generationen präerythrocytärer Formen.
3. Die Verzögerung des Blutbefalls beruht auf der Verlängerung der präerythrocytären Phase.
4. Eine Erhöhung einer allfälligen Immunitätsbarriere Organe/Blut kann nicht beobachtet werden.
5. Die Endothelien werden reaktionsfähiger auf Wettereinflüsse. Solche können so den Infektionsverlauf in hohem Grade beeinflussen.
6. Die Korrelation zwischen Anpassungsdauer und Infektionsverlauf wird bestätigt.

Zum Vergleich mit der Situation beim Menschen sei an dieser Stelle auf eine im Druck befindliche Arbeit über malariologische Erhebungen am Eingeborenen in Tanganyika hingewiesen.

#### IX. Literatur.

1. Anderson, G. A., v. Deschwanden, J., Gray, W. A. & Menzies, T. H. (1945). Die Malaria im Hochgebirgsklima. — Acta Tropica 2, 122-136
2. Blobelt, P. (1926). Über Gaswechsel und Energieumsatz der Vögel und ihre Beeinflussung durch die Atmungsinnervation. — Biochem. Zs. 172, 451-466
3. Boyd, M. F. (1941). A Symposium on Human Malaria. — Washington
4. v. Buddenbrock, W. (1939). Grundriß der vergleichenden Physiologie. 2. Aufl. — Berlin
5. Christensen, H., & Dill, D. B. (1935). Oxygen dissociation curves of bird blood. — J. biol. Chem. 109, 443-448
6. v. Deschwanden, J. (1947). Zur Frage der Wirkung des Hochgebirgsklimas beim Malariker. — Acta Tropica 4, 335-338
7. Flückiger, E. & Verzár, F. (1952). Senkung und Restitution der Körpertemperatur bei niedrigem atmosphärischem Druck und der Einfluß von Thyreoidea, Hypophyse und Nebennierenrinde auf dieselbe. — Helv. Physiol. Acta 10, 349-359
8. Flückiger, E. & Verzár, F. (1953). Überdauern der Adaptation an niedrigen atmosphärischen Druck, nachgewiesen an der Wärmeregulation. — Helv. Physiol. Acta 11, 67-72
9. Gander, R. (1951). Experimentelle und oekologische Untersuchungen über das Schlüpfvermögen der Larven von *Aedes aegypti* L. — Diss. Basel; Rev. suisse Zool. 58, 215-278