Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht vorbehalten.

(Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg. Direktor: Medizinalrat Prof. Dr. Nocht.)

Untersuchungen über Affenmalaria.

Von

P. C. Flu,

Militärarzt der Niederl.-Westindischen Armee.

(Hierzu Tafel XXII.)

In Nr. 20 1907 der „Medizinischen Klinik“ berichtete Herr Dr. Martin Mayer über den Befund von Malariaplasmodium ähnliche Parasiten im Blute von Affen, die aus Java herstammten.

Über den genanen Verlauf der Infektion, das spezielle Verhalten der roten Blntkörperchen nnd sonstige morphologische Data wird Herr Mayer selbst berichten. In dankenswerter Weise hat er, da er infolge einer Reise nach Afrika an der Vollendung seiner Untersuchungen verhindert war, mir einen Teil des Materials zur Bearbeitung überlassen.

Die Entwicklung geht, wie bereits von Mayer erwähnt wurde, so vor sich, daß aus den Merozoiten Ringe entstehen, die am meisten denjenigen der Tropica gleichen. Später entwickeln sich hieraus verzierte Formen, die sich den Amöboidstadien der Tertiana nähern.

Nach vollendetem Wachstum teilt sich das Chromatin in 8—13 (ich konnte bis zn 18 zählen) Kerne, die sich mit Protoplasma umgeben und so die Merozoiten entstehen lassen. Auch die Teilungsformen ähneln denjenigen der Tertiana, was auch mit den Gameten der Fall ist, die aber auch öfters von den Tertiangameten abweichen,

indem sie sehr lange Zeit eine Vacuole behalten. Die von jungen Parasiten befallenen Blutkörperchen sind meistens, falls keine mehrfache Infektion vorliegt, nicht verändert; in denjenigen Blutkörperchen, die ältere Stadien und Gameten besitzen, tritt oft Schüffner-Tüpfelung auf und ist auch die Färbung dunkler als gewöhnlich, oft tritt dann um die Teilungsformen und Gameten eine rote Kapsel auf.

Bei den erwachsenen Schizonten findet die erste Kernteilung, wie bei der Tertiana von Schaudinn beschrieben wird, derart statt, daß 2 Tochterplatten entstehen, die auseinander rücken (Fig. 10 u. 11). Die weiteren Teilungen kommen durch einfache Durchschnürung der Chromatinmassen zustande. In Fig. 12 sieht man, wie das Chromatin von einem der Schizontenkerne sich plötzlich wieder in 2 Tochterplatten scheidet. Ich konnte derartige Teilungen öfters beobachten.

Schon in seiner oben citierten Arbeit machte Mayer auf das Vorkommen von 2 und 3 Kernen in den jungen Parasiten aufmerksam.

Formen mit 3 Kernen sah ich selten, und wo ich sie antraf, war meistens nach genauer Beobachtung nachzuweisen, daß Doppelinfektion vorlag.

Bei den Parasiten mit zwei Kernen ist es meistens auch mittels der genauesten Betrachtung unmöglich, etwaige Differenzen in Form oder sonstige Eigenschaften derselben zu erkennen. Derartige zweikernige Ringformen deuten auf eine frühzeitige Vermehrung der Parasiten vor der eigentlichen Schizogonie hin und man kann sie als Stadien einer Pädogenese auffassen. Hierneben gibt es aber Formen, wo ein deutlicher Unterschied ohne weiteres auffällt, indem einer der Kerne den anderen 2—3mal an Größe übertrifft. Es ist mir nach Durchsuchung einer Anzahl von Präparaten gelungen, diese Zweikernigkeit von den allerjüngsten Parasiten an bis zum vollerwachsenen Schizonten hinauf zu verfolgen (Fig. 1, 2, 4 u. 5). In Fig. 3 sieht man das Vorkommen der zwei Kerne abgebildet, wie man es am häufigsten zu sehen bekommt. Die beiden Kerne sind einander vollkommen gleich.

Fig. 6 zeigt uns die Entstehung der zweiten Kerne durch ungleichpolige Teilung der erst vorhandenen. In Fig. 8 sind zwei Merozoiten abgebildet, die frei waren und schon deutlich die Zweikernigkeit aufweisen. Eine Entstehung derselben durch sogenannte verfrühte Teilung möchte meiner bescheidenen Ansicht nach wohl sehr unwahrscheinlich sein.

Fig. 7 zeigt ein Bild, wo man ebenfalls zwei Kerne sehen kann, wo aber von einem dieser Kerne ein geißelartiger Chromatinfaden

abgeht. Dr. v. Prowazek, dem ich diese Form zeigte, hält eine artifizielle Entstehung für höchst unwahrscheinlich. Leider wurden ähnliche Formen nicht wieder beobachtet, so daß eine Erklärnng des Befundes jetzt unmöglich ist. In dem einzigen Ookinet, den ich im Mückenmagenausstrich finden konnte und der in Fig. 15 photographisch wiedergegeben ist, bestanden eigenartige Kernverhältnisse. Man nahm hier wahr, wie von dem großen Kern ein Chromatinfaden nach einem zweiten Kern geht.

Es würde interessant sein, in Zukunft auf das Vorkommen derartiger Formen (auch bei menschlichen Parasiten) zu achten.[1])

Die Ansicht Schaudinn's, „daß die Gattung *Plasmodium* in ihrer Stammesgeschichte von Formen ausgegangen ist, die den von ihm geschilderten Trypanosomen des Steinkanzes nahe stehen", könnte vielleicht auch in dieser Richtung eine Bestätignng erlangen.

Auch in den Gameten, die ich stets einkernig fand, meine ich Reste dieser Zweikernigkeit erblicken zn müssen, in dem Vorhandensein von einem sich auffallend dunkel färbenden Caryosom. Oft beobachtet man Formen mit ring- oder hnfeisenförmigem Chromatin. Diese eigenartigen Chromatinformen sind so entstanden, daß bei der gewöhnlichen Ausstrichmethode die Caryosomen ausgefallen sind.

Das Pigment ist auch hier doppelbrechend.

Bei subcutaner Infektion mit Blnt von Malaria-Affen dauert die Inknbationszeit je nach der Menge geimpften Blutes, der Zahl der hierin vorhandenen Parasiten und der Resistenz des Tieres 9—13 Tage. Zur Erzielung einer Infektion genügen 10—15 Tropfen Blut, das einem malariakranken Affen während des Vorhandenseins der Teilungsstadien und Ringe im Blute entnommen wurde. Können keine ungeschlechtlichen Stadien im Impfblut nachgewiesen werden oder befinden sich in demselben nur Gameten, dann tritt keine Infektion bei den geimpften Affen auf.

Es gelang, alle geimpften Affen zu infizieren, und zwar sowohl frische, als auch Affen, die die Infektion schon einmal überstanden hatten, aber bei der ernenten Infektion parasitenfrei waren.

Unterschiede in der Dauer der Inkubationszeit waren bei den beiden Gruppen nicht zu konstatieren. Der Verlanf der Infektion ist aber bei den beiden Kategorien von Affen ein recht verschiedener. Bei den frischen Affen vermehren sich die Parasiten bald nach dem

[1]) Hartmann, Das System der Protozoen usw. Dieses Archiv Bd. X p. 139 hat inzwischen auch bei *Proteosoma*, bei Schizogonie und Geschlechtsformen einen zweiten Kern nachgewiesen und deren Bedeutung für die Schaudinn'sche Auffassung verwertet.

Erscheinen der ersten Ringe im peripheren Blute sehr schnell, so daß $^1/_3$ oder $^1/_5$ aller Blutkörperchen befallen ist. Oft beobachtet man Doppelinfektionen, ja selbst vierfache Infektionen der Blutkörperchen konnte ich bisweilen sehen.

Das Blntbild zeigt die Zeichen der Anämie, es treten Polychromatophile an basophilogranulierte Erythrocyten anf, später erscheinen einige Normoblasten. An dem Tier änßert sich die Anämie dnrch das Blaßwerden der sichtbaren Schleimhänte. Die Gameten treten hier am 3.—5. Tage auf. Die Infektion dauert verschieden lang (2—3 Wochen).

Werden solche Affen sich selbst überlassen, dann verschwinden die Parasiten aus dem Blute. Nach einer kürzeren oder längeren Zeit treten aber plötzlich wieder Gameten anf, die nach knrzem Aufenthalte wieder verschwinden, um dasselbe Spiel nach einiger Zeit von neuem anzufangen.

Scheinbar können diese Gameten, genan so wie bei Tertiana von Schaudinn beobachtet, durch Rückbildung ungeschlechtliche Formen aus sich hervorgehen lassen. Fig. 16 zeigt uns eine solche sogenannte Parthenogenesis photographisch, während Fig. 14 dasselbe gefärbt darstellt. Anch Fig. 13, die eine Form darstellt, die schon vorher dnrch Mayer beobachtet wurde, muß ähnlich gedeutet werden.

Ganz anders ist der Infektionsverlauf bei zum zweiten Male infizierten Tieren. Die Parasiten treten hier nach dem Aufhören der Inkubationszeit spärlich auf. Auch ihr Vorkommen während des ganzen Verlaufs der Infektion, die in diesem Falle nie länger als 10 Tage dauert, ist ein spärliches.

Oft bemerkt man schon am zweiten Infektionstag die Gameten.

Eine gewisse Immunität in bezug auf die Dauer nnd die Schwere des Anfalls scheint doch aufzntreten. Besonders deutlich trat dies bei Affen VII hervor. Bei diesem Affen dauerte die zweite Infektion 8 Tage, die dritte aber nnr 4 Tage. Auch wies das Blntsernm dieses Affen hinsichtlich seiner lytischen Eigenschaften während des zweiten und dritten Anfalles erhebliche Unterschiede (s. später) auf.

Versuche, die ich anstellte, nm Mücken (*Anopheles maculipennis*) zu infizieren, fielen sämtlich negativ aus. Herrn Dr. Mayer, der vorher ähnliche Versnche angefangen hatte, war es nur in einem Falle möglich, eine kleine Zahl sehr kleiner Cysten am Magen einer seiner Mücken zn sehen.

Vorher hatte ich die Geißelung der Microgametocyten im Deckglaspräparat gesehen. Der Vorgang hierbei nnterscheidet sich in

nichts von der Geißelung der Proteosomen des Vogels, so daß anf die Beschreibung verzichtet werden kann.

Einmal gelang es mir, in einem Mückenmagenausstrich, den ich 2 Stunden nach dem Saugakt anfertigte, den schon oben erwähnten Ookinet zn sehen.

Zn weiteren Resultaten führten meine Experimente nicht. Vielleicht werden Versnche mit anderen Mücken und in einer günstigeren Jahreszeit angestellt znm Ziele führen.

Weiter wurde das Serum der Malariaparasiten tragenden Affen anf Hämolysinen untersncht. Ich ging hierbei so vor, daß ich nach dem Beispiel von Landsteiner und Donath das Blntserum der Affen in Verdünnungen von $^1/_{20}$, $^1/_{50}$, $^1/_{80}$, $^1/_{100}$ in Röhrchen mit gleichen Mengen einer 5proz. Anfschwemmnng in Kochsalzlösung von gewaschenen Blntkörperchen eines Normalaffen in Verbindung brachte.

Die Röhrchen kamen dann 2 Stunden in den Brutschrank und weitere 20 Stnnden in den Eisschrank. Experimentiert wurde mit 6 Affen. Das Verhalten ihrer Sera zn Blutkörperchen vom Normalaffen war am Anfang der Versuchsanordnung wie folgt:

Serum	Affe IX (abgelanf. Infekt.)	+	bld.	Affe	norm.	=	—
„	„ IV (Inkubationsstad.)	+	„	„	„	=	—
„	„ X („)	+	„	„	„	=	—
„	„ VI (abgelauf. Infekt.)	+	„	„	„	=	—
„	„ VII (viele Parasiten)	+	„	„	„	=	+.

— bedentet, daß die Reaktion negativ verlief, während + den positiven Ansfall der Reaktion bedentet.

Die Hämolyse trat nie stark auf nnd war nur in den schwächeren Verdünnnngen dentlich. Die weitere Untersnchnng des Sernms ergab, daß Affe IV, bei welchem die Reinfektion sehr milde verlief, keine hämolytischen Wirknngen entfaltete.

Affe X bekam einige Tage nach dem Sernmversnch massenhaft Parasiten im Blnt, nnd das Serum war in den schwächeren Verdünnungen lytisch, welche Eigenschaft später mit dem Verschwinden der Parasiten aus dem Blnte verschwand.

Affe VI gab niemals Hämolyse.

Von Affe VII zeigte das Serum nach Ablanf der Infektion keinerlei Wirkung, auch nicht in Verdünnnngen von 1 auf 3. Bei einer dritten Infektion, die, wie schon oben erwähnt, nur 4 Tage dauerte, trat auch in ganz schwacher Verdünnung keinerlei Wirknng anf.

Affe XI, der sechste Affe, der später untersucht wurde, zeigte niemals Lysis, wiewohl bei ihm als frisch infiziertem Affen massen-

hafte Parasiten auftraten. Allerdings dauerte bei ihm die Infektion sehr kurz (4 Tage). Die Zeichen der Anämie waren aber auch bei ihnen sehr deutlich ausgesprochen.

Es wäre verfrüht, aus diesen einzelnen Beobachtnngen Schlüsse zu ziehen, ich habe aber gemeint, daß sie interessant genng waren, um pnbliziert zu werden. Es scheint, als ob das Anftreten von hämolytischen Stoffen im Serum nicht allein abhängt von der Art der eingebrachten Parasiten und dem Verlauf der Infektion, sondern vornehmlich auch von der Koustitution des Tieres.

So war z. B. die Anämie beim Affen XI viel stärker ausgesprochen als beim Affen VII. Trotzdem zeigte Affe XI keine Hämolyse, Affe VII aber wohl.

In allen Fällen, wo Lysis auftrat, war anch eine deutliche Agglomeration der noch ungelösten Blutzellen zn konstatieren.

Zweimal wurde das Serum auf Präcipitinen untersucht, und zwar wurde das eine Mal das Serum von Affe IV und Affe X, das andere Mal das Serum von Affe IV mit dem von Affe XI zusammengebracht. In beiden Fällen (X und XI) war das Serum anf der Höhe der Iufektion entnommen, während das Sernm von Affe IV nach Ablauf der schwach verlaufenen Infektion entnommen worden war.

Nur in Kombination Serum Affe IV + Serum Affe X trat eine ganz leichte Trübung an der Grenze der beiden Sera ein.

Bei einem Affen, der eingegangen war, nachdem ihm taurocholsanres Natrium eingespritzt worden war,[1]) ergab die Obduktion folgendes:

Das Tier war stark abgemagert und zeigte eine starke Anämie.

Das subcutane Fett war fast vollständig verschwunden nnd die Muskeln sahen blaß aus.

Bei der Thoraxöffnung zeigte sich die Lunge als stark tuberkulös verändert, die peritonealen Lymphdrüsen wareu mächtig angeschwollen und teilweise verkäst. Das Herz zeigte nichts Abnormes.

Die Leber war dunkel gefärbt, fühlte sich fest an, die Acini-Zeichnung war ziemlich gut erhalten. Die Leber schien etwas fettig degeneriert und war anämisch. Im Ausstrichpräparat fand

---

[1]) Diese Einspritzungen wurden auf den Wunsch von Dr. Giemsa vorgenommen, der beobachtet hatte, daß im Harn von Schwarzwasserfieberkranken mit Icterus die Gallensänresalze fehlten, während dies bei Malariafällen, die Icterus zeigten, sonst nicht der Fall war. Da Affe X eine starke Anämie zeigte und sein Serum lytisch wirkte, wurden ihm die Injektionen verordnet. Die eingespritzten Salze traten nach jeder Verabreichung wieder im Harn auf. Hämaturie oder Hämaglobinurie war nie zu konstatieren.

man massenhaftes Pigment teils frei, teils in weißen Blutzellen eingeschlossen, von Malariaparasiten keine Spnr.

Die Milz war dunkel, fest von Konsistenz, Pulpa war nicht abznkratzen. Ansstrichpräparat wie bei der Leber.

Die Nieren zeigten keine Veränderungen. Etwas Pigment im Ausstrichpräparat, keine Parasiten.

In den Gehirncapillaren (Pia mater) fand man kein Pigment und auch keine Parasiten.

Das Knochenmark ist, wiewohl der Affe nicht jung war, rotbraun gefärbt. Im Ausstrichpräparat massenhaftes Pigment, aber auch hier keine Parasiten.

Fassen wir den Sektionsbefund znsammen, dann sehen wir, daß in fast allen Organen massenhaftes Pigment vorhanden war, daß aber alle Parasiten, selbst die widerstandsfähigen Gameten verschwunden waren. In einem Falle von Dr. Mayer, der ebenfalls znr Sektion kam, der aber spontan (an was, ist mir nicht bekannt) starb, fand man im Organausstriche neben Pigment Gameten.

Dieser Sektionsbefund war auch zu erwarten, denn schon während des Lebens nahmen die Parasiten nach jeder Injektion stark ab und verschwanden schon nach der zweiten Injektion vollkommen.

Nach jeder Injektion zeigte das Tier starke Schwächeerscheinungen und wurde schließlich so krank, daß ich mich entschloß, es zu töten.

Es wurde eine Lösung von $^{2}/_{40}$ taurocholsanren Salzes in Dosen von 4 und 2 ccm eingespritzt. Um zn sehen, ob im Serum von malariakranken Affen vielleicht Stoffe vorkamen, die die Entwicklung der Parasiten hemmten, wurden 2 Affen mit Blut eines stark infizierten Affen eingespritzt. Das eine Tier bekam von diesem Blute nur die zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Erythrocyten, das zweite Erythrocyten + Serum.

Bei dem ersten Tiere dauerte die Inkubationszeit 10, bei dem zweiten 11 Tage, so daß ein Unterschied in diesen beiden Fällen hinsichtlich der Inknbationszeit nicht eintrat. Anch der Verlauf der Erkranknng war ohne erhebliche Unterschiede.

Herrn Dr. v. Prowazek möchte ich an dieser Stelle für seine Ratschläge bei der Arbeit besten Dank sagen.

Literaturverzeichnis.

1) Martin Mayer: Über Malaria beim Affen. Med. Klinik Nr. 20 1907.
2) H. Kossel: Über einen malariaähnlichen Blutparasiten beim Affen. Zeitschr. f. Hyg. 1899 Bd. 32.
3) Lühe: Die im Blute schmarotzenden Protozoen, in: Mense's Handb. d. Tropenkrankheiten 1906 Bd. 3.
4) Dutton, Todd und Tobey: Certain parasiting Protozoa observed in Africa. Liverpol. School. Mem. 21 1906.
5) Halberstädter und Prowazek: Untersuchungen über Malariaparasiten der Affen. Arb. a. d. kais. Gesundheitsamte 1907 Bd. 26 Nr. 1.
6) K. Landsteiner und K. Leiner: Über Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blute. Centralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh. (Orig.) Bd. 38 1905.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Parasit ohne Vacuole mit ungleich großen Kernen.

Fig. 2. Ring mit gegenüberliegenden ungleich großen Kernen.

Fig. 3. Ring, wobei zwischen den beiden Kernen kein Größenunterschied zu konstatieren ist.

Fig. 4. Amöboidkerne, halberwachsener Parasit mit starkem Größenunterschied zwischen den beiden Kernen.

Fig. 5. Erwachsener Parasit mit ungleichen Kernen.

Fig. 6. Parasit, wobei der eine Kern durch ungleichpolige Teilung aus dem Hauptkern entsteht.

Fig. 7. Parasit mit zwei Kernen, von einem dieser Kerne geht ein geißelartiger Fortsatz ab.

Fig. 8. Merozoiten mit 2 Kernen.

Fig. 9. Macrogametocyt mit Caryosom.

Fig. 10. Äquatoriale Teilung vom Chromatin.

Fig. 11. Auseinanderrückende Chromatinplatten.

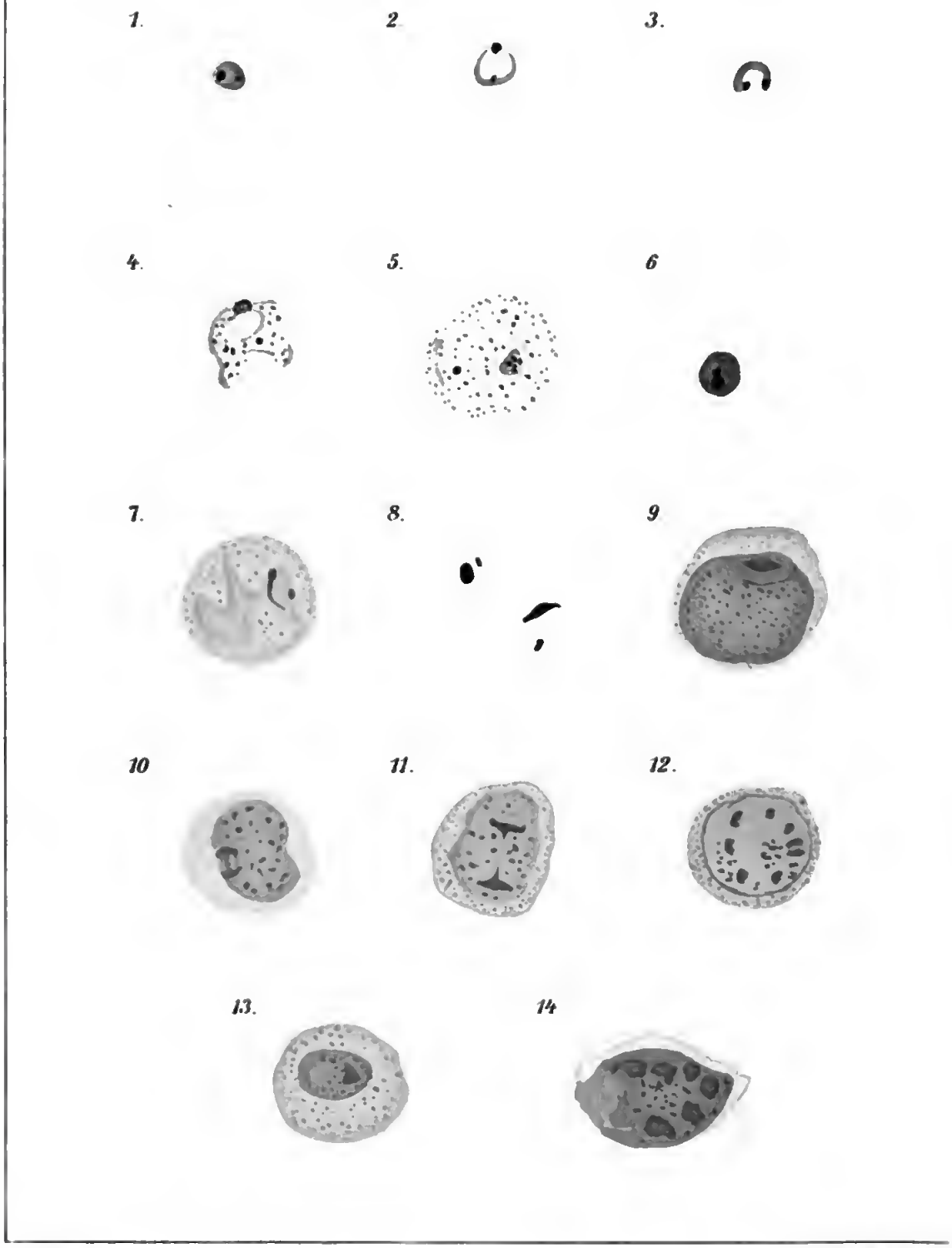
Fig. 12. Teilungsform, wobei einer der Chromatinkerne sich äquatorial teilt.

Fig. 13. Macrogametocyt mit zwei sich ungleich färbenden Chromatinsubstanzen.

Fig. 14. Parthenogenesis.

Fig. 16. Dasselbe photographisch wiedergegeben.

Fig. 17. Ookinet mit vom Hauptkern abgehenden Chromatinstreif, der in ein kleines Körnchen endet.

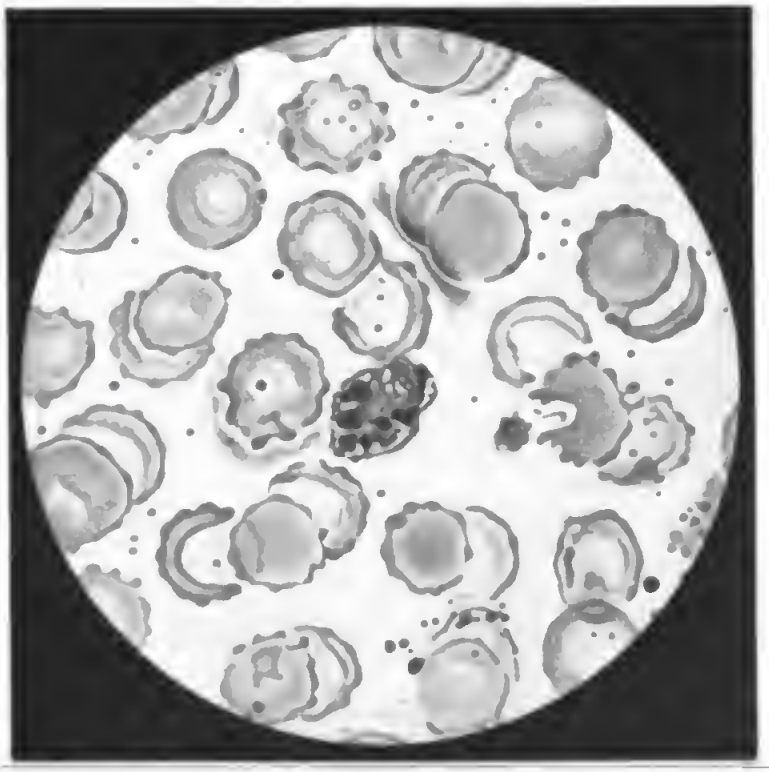


Flu gez

Verlag von Gusta

15

16.



Fischer in Jena

Lith Anst v Johannes Arndt, Jena.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Archiv für Protistenkunde

Jahr/Year: 1908

Band/Volume: 12_1908

Autor(en)/Author(s): Flu Paul Christiaan

Artikel/Article: Untersuchungen über Affeumalaria 323-330