

Über die Entwicklung der Malariaparasiten.¹⁾

Von

Dr. R. Koch.

(Hierzu Tafel XXX—XXXIII.)

Die Erforschung der Malariaätiologie hat drei wichtige Entdeckungen aufzuweisen:

1. Die Entdeckung der Malariaparasiten durch L a v e r a n;
2. die Entdeckung des Entwicklungsganges der Malariaparasiten innerhalb des eigentlichen Wirtes, d. h. im Körper des erkrankten Menschen durch G o l g i und
3. die Entdeckung der Entwicklung der Malariaparasiten außerhalb des menschlichen, bezw. tierischen Körpers im Zwischenwirt, in der Stechmücke durch R o ß.

An jede dieser Hauptentdeckungen schließen sich andere ergänzende Entdeckungen an, welche an und für sich recht wertvoll sind, aber jenen gegenüber, welche die Malaria-ätiologie in ihren Grundzügen festgelegt haben, doch nur eine sekundäre Bedeutung beanspruchen können.

Anfangs hielt man die Malariaparasiten für Wesen, welche sehr einfach organisiert sind. Sie bestanden anscheinend nur aus einem Stückchen Plasma und wurden daher Plasmodien genannt. Man glaubte sogar Beziehungen zu den ebenso einfach gebauten Amöben annehmen zu müssen und einige Forscher waren hiervon so fest überzeugt, daß sie sich verleiten ließen, nach verdächtigen Amöben im Wasser und Boden von Malaria-gegenden zu suchen und natürlich auch zu finden.²⁾

Nachdem aber G o l g i gezeigt hatte, daß die Malariaparasiten einen bestimmten Entwicklungsgang im Blute durchmachen, welcher in einem ganz charakteristischen Teilungsprozeß seinen Gipfelpunkt findet, hielt man es doch für angemessen, den Malariaparasiten eine höhere Stellung im System anzuweisen. M e t s c h n i k o f f³⁾ sprach sich dahin aus, daß sie den Kokkidien am nächsten stehen, und er hat offenbar damit das Richtige getroffen, wie die spätere Entdeckung des zweifachen Entwicklungsmodus der Kokkidien durch R. P f e i f f e r⁴⁾ und des Befruchtungsvorganges bei den Kokkidien durch S i m o n d⁵⁾ beweisen, da ganz analoge Vorgänge auch für die Malariaparasiten nachgewiesen werden konnten.

Obwohl also die Malariaparasiten den Kokkidien sehr nahe verwandt sind, so weisen sie doch gewisse Merkmale auf, welche uns nötigen, sie, wenigstens vorläufig, als eine für sich bestehende Gruppe der Protozoen anzusehen.

¹⁾ Aus Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1899, Bd. XXXII.

²⁾ Grassi und Feletti, Zentralblatt für Bakteriologie, 1891, Bd. IX.

³⁾ Zentralblatt für Bakteriologie, 1887, Bd. I, p. 624.

⁴⁾ R. Pfeiffer, Beiträge zur Protozoenforschung, 1892, Heft 1.

⁵⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, p. 545.

Sie sind sämtlich im Beginn ihrer Entwicklung Schmarotzer, welche im Inneren oder an der Oberfläche der roten Blutkörperchen leben und sich wie die Ablagerung von Pigment in ihrem Plasma erkennen läßt, von Bestandteilen der roten Blutkörperchen ernähren¹⁾. Die Kokkidien sind dagegen Parasiten der Epithelialzellen und haben kein Pigment.

Die Malariaparasiten vermehren sich bei der endogenen²⁾ Entwicklung durch einfache Teilung, wobei keine Hüllmembran gebildet wird. Die Zahl der jungen Keime, welche nicht sichelförmig, sondern ei- oder kugelförmig gestaltet sind, ist eine beschränkte. Die Kokkidien dagegen haben eine membranartige Hülle (Kapsel) und zerfallen bei der Teilung in zahlreiche Sichelkeime.

Besonders charakteristisch für die Malariaparasiten ist das Anfangsstadium der exogenen Entwicklung. Die Parasiten treten aus den roten Blutkörperchen heraus und nehmen Kugelgestalt an. Es lassen sich alsdann an den freigewordenen Parasiten mit Hilfe der Romanowskischen Färbung zwei verschiedene Formen unterscheiden. Die eine hat einen großen und kompakten Chromatinkörper, während ihr Plasma nur schwach gefärbt wird, die andere dagegen hat kräftiger gefärbtes Plasma und weniger Chromatin. Bei der ersteren Form tritt das Chromatin in Gestalt von Fäden aus dem Körper des Parasiten heraus. Diese Fäden, welche sich nur in beschränkter Zahl bilden, sind Spermatozoen, welche zur Befruchtung der chromatinarmen Parasiten dienen. Nach der Befruchtung verwandeln sich letztere in würmchenartige Gebilde.

Auch die weiteren Entwicklungsstadien der Malariaparasiten verlaufen in einer von den ihnen nahestehenden Mikroorganismen verschiedenen Weise. Aber die angegebenen Kennzeichen genügen vollkommen, um die Grenzen der Malariaparasiten von den ihnen benachbarten Gruppen scharf abzugrenzen.

Zu den echten Malariaparasiten, welche den angegebenen Merkmalen entsprechen, sind bis jetzt folgende Arten zu rechnen:

1. Der Parasit des quartanen Fiebers.
2. Der Parasit des tertianen Fiebers.

Beide sind durch die Untersuchungen von Golgi hinreichend charakterisiert.

3. Der Parasit des Tropenfiebers (von den italienischen Forschern als Ästivoautumnalfieber bezeichnet). Für diesen Parasiten ist durch Marchiafava und seine Schüler nachgewiesen, daß er eine besondere Art bildet und einen analogen endogenen Entwicklungsgang besitzt, wie die Parasiten des quartanen und tertianen Fiebers.

Alle übrigen Arten von Malariaparasiten, welche beim Menschen vorkommen sollen und als *Haemamoeba praecox*, *Haemamoeba immaculata*, Parasiten der unregelmäßigen Fieber usw. beschrieben sind, entbehren einer ausreichenden Charakteristik. Sie gehören, wie sich jetzt wohl schon mit Bestimmtheit behaupten läßt, sämtlich zu Nr. 3.

4. Der malariartige Parasit der Affen. Derselbe wurde von mir bei afrikanischen Affen entdeckt. Er ist morphologisch den menschlichen Parasiten, und zwar am meisten demjenigen des Tertianfiebers nahestehend. Eine genauere Beschreibung desselben wird von Prof. Kossel in dieser Zeitschrift gegeben werden.

¹⁾ Das *Pyrosoma bigeminum*, der Parasit des Texasfiebers, gehört offenbar nicht zur Gruppe der eigentlichen Malariaparasiten, obwohl es ebenfalls in oder auf den roten Blutkörperchen seinen Sitz hat. Es bildet kein Pigment und weicht in seinem Entwicklungsgang wesentlich von den Malariaparasiten ab.

²⁾ Unter endogener Entwicklung verstehe ich die Veränderungen, welche der Parasit im ursprünglichen Wirt, also im Blute des malariakranken Menschen oder Tieres durchmacht, unter exogener Entwicklung seine Veränderungen im Zwischenwirt.

5. *Proteosoma Grassii* (L a b b é). Von G r a s s i im Blute von Vögeln entdeckt und durch L a b b é als besondere Art abgegrenzt.

6. *Halteridium Danilewskyi* (L a b b é). Ein ebenfalls im Vogelblute lebender Parasit, dessen verschiedene Entwicklungsstadien von D a n i l e w s k y als verschiedene Arten beschrieben, von L a b b é zu einer Art zusammengefaßt sind.

Bei der vermehrten Aufmerksamkeit, welche diesen Parasiten in letzter Zeit gewidmet wird, ist zu erwarten, daß die Zahl der bekannten Arten bald eine erheblich größere sein wird. Vielleicht gehören dazu die von K o l l e ¹⁾ bei Rindern und die von D i o n i s i ²⁾ bei Fledermäusen gefundenen Blutparasiten.

Die zur Gruppe der echten Malariaparasiten gehörigen Mikroorganismen zeigen, soweit sie bisher erforscht sind, in ihrem Entwicklungsgange eine sehr weitgehende Analogie. Es lassen sich zwar die einzelnen Arten stets auseinander halten, namentlich wenn man sich nicht auf die Beobachtung eines einzigen Entwicklungsstadiums beschränkt; aber alle die Eigentümlichkeiten, auf welche oben hingewiesen wurde, kehren bei jeder Art wieder, und wir sind deswegen nach den bisherigen Erfahrungen zu der Voraussetzung berechtigt, daß, wenn es gelingt, die Entwicklungsgeschichte einer Art zu verfolgen oder in irgendwelchen Punkten zu ergänzen, auch für alle übrigen Arten analoge Verhältnisse zu erwarten sind. Wenn z. B. gefunden wird, daß *Halteridium* und *Proteosoma* nach der Befruchtung in würmchenartige Gebilde übergehen, so müssen wir annehmen, daß derselbe Vorgang auch bei den drei Parasiten der menschlichen Malaria vorkommen und schließlich einmal gefunden werden muß. Oder wenn das *Proteosoma* nach dem Würmchenstadium am Magen der Stechmücke kokkidienähnliche Kugeln bildet, welche Sichelkeime produzieren, so ist vor auszusetzen, daß auch alle übrigen zu dieser Gruppe gehörigen Parasiten das Kokkidienstadium und Produktion von Sichelkeimen in Stechmücken oder einem anderen geeigneten Zwischenwirt durchmachen müssen. Es liegt auf der Hand, wie außerordentlich wichtig unter diesen Umständen das Studium der tierischen Malariaparasiten, mit welchen leichter zu experimentieren ist als mit den menschlichen, sein muß. Alles was an ersteren gefunden wird, gilt in analoger Weise auch für die letzteren.

Von solchen Voraussetzungen ausgehend, habe ich mich, als ich aus den Tropen zurückkehrte und keine malariakranken Menschen mehr für meine Studien zur Verfügung hatte, ohne Verzug der Untersuchung der Malaria bei Tieren zugewendet. Hierbei sind mir die Herren Prof. R. P f e i f f e r und Prof. H. K o s s e l behülflich gewesen. Ersterer hauptsächlich bei den Untersuchungen über *Proteosoma*, letzterer bei denjenigen über *Halteridium*. Viel neues haben unsere Arbeiten zwar nicht zutage gefördert. Aber es ist uns doch gelungen, die Entdeckungen anderer, welche bis dahin ohne rechten Zusammenhang geblieben waren, zu bestätigen, in einigen Punkten zu ergänzen und, worauf wir besonderen Wert legen, in ihrem Zusammenhange soweit zu verfolgen, als es an dem uns zu Gebote stehenden Material möglich war.

I. *Halteridium*.

Dieser Parasit findet sich bei Vögeln, und zwar bei vielen verschiedenen Arten. D a n i l e w s k y hat schon darauf aufmerksam gemacht, daß fast nur die sogenannten Nesthocker (Raubvögel, Klettervögel, Singvögel, Tauben) mit *Halteridium* infiziert

¹⁾ K o l l e, Über einen neuen pathogenen Parasiten im Blute der Rinder in Südafrika. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XXVII.

²⁾ D i o n i s i, I parassiti endoglobulari dei pipistrelli. Atti della Reale Accademia dei Lincei, 1898. Vol. VII, Fig. 8 u. 9.

gefunden werden. Ich kann dies vollkommen bestätigen, da ich unter Hunderten von Vögeln, welche ich untersuchte, das Halteridium stets bei Nesthockern angetroffen habe. Nur einmal wurden bei einem Rebhuhn (Ostafrika) einige Exemplare von Halteridium gefunden. Besonders bevorzugt werden von den Parasiten die Tauben, sowohl die Haus- tauben, wie die zahlreichen Arten von wilden Tauben. Recht häufig habe ich sie ferner gesehen bei Sperlingen, Finken, Hähern, kleinen Raubvögeln. Sehr merkwürdig ist die örtliche Verbreitung des Halteridiums. In den Tropen und in subtropischen Ländern trifft man nur wenige Tauben, welche nicht mit Halteridium infiziert sind. In Süd- afrika, in Bombay, in Ostafrika, und zwar nicht nur an der Küste, sondern auch im Inneren des Landes habe ich fast bei allen daraufhin untersuchten Tauben den Parasiten recht oft in sehr großer Anzahl gefunden. In Italien war das Vorkommen schon nicht mehr so regelmäßig. Tauben, welche aus der Campagna, d. h. aus der Umgebung von Rom gekauft waren, hatten zum großen Teil den Parasiten in ihrem Blute, Tauben aus Rom selbst waren dagegen sämtlich frei davon. In Norddeutschland, wo das Halteridium bei anderen Vögeln oft genug vorkommt, war es uns nicht möglich, auch nur eine einzige infizierte Taube aufzutreiben. Prof. Frosch hat 69 Tauben aus 19 verschiedenen Orten Norddeutschlands untersucht und nicht ein Tier gefunden, welches Halte- ridium hatte¹⁾.

Etwas Ähnliches ließ sich in bezug auf Sperlinge konstatieren. Unter den Sperlingen der römischen Campagna hatten ungefähr 50 Proz. Halteridien. Von 74 Sperlingen, welche in der Umgebung von Berlin gefangen waren, enthielt kein einziger den Parasiten. Dagegen wurden die zur selben Zeit und aus derselben Gegend bezogenen Buchfinken (*Fringilla caelebs* L.) fast ohne Ausnahme stark infiziert gefunden. Ebenso erwiesen sich in der Nähe von Berlin aus dem Neste genommene Baumfalken (*Falco subbuteo* L.) sehr stark infiziert.

Ein anderes bemerkenswertes Verhalten zeigt das Halteridium insofern, als es bisher nur ausnahmsweise gelungen ist, dasselbe von einem Tier auf das andere zu über- tragen. In 83 sehr sorgfältig angestellten Experimenten, welche di Mattei²⁾ zur Übertragung der Halteridien von Tauben auf Tauben machte, wurde kein einziges Tier infiziert. Auch uns ist es trotz zahlreicher Versuche niemals geglückt, die Halteridien von Finken, Falken und italienischen Tauben auf hiesige Tauben und Sperlinge zu über- tragen. Wenn man mit Halteridien experimentieren will, bleibt daher nichts anderes übrig, als eine Anzahl Vögel zu untersuchen, bis man geeignete Tiere herausfindet. In unseren Gegenden bieten Finken und Baumfalken die meiste Aussicht, aber auch nur während der warmen Jahreszeit. Gegen den Herbst und Winter zu nimmt die Zahl der Parasiten erheblich ab und schließlich können sie ganz verschwinden. In südlichen Ländern fällt es nicht schwer, jeder Zeit unter Tauben und Sperlingen Tiere mit sehr zahlreichen Halteridien im Blute zu finden.

Bei der Untersuchung des Blutes solcher Tiere finden sich, auch wenn sie wieder- holt und zu ganz verschiedenen Zeiten geschieht, vorwiegend ausgewachsene Parasiten, welche bereits die charakteristische hantelförmige Gestalt erreicht haben (Taf. XXX, Fig. 1). Junge Parasiten werden zwar gelegentlich auch angetroffen, bleiben aber fast immer in der Minderzahl. Teilungszustände, wie sie beim Proteosoma und den verschiedenen Arten der menschlichen Malaria regelmäßig zu beobachten sind, kennt man vom Halte-

¹⁾ Vgl. die damit übereinstimmenden Beobachtungen von Laveran. Derselbe fand Halte- ridien bei Tauben, welche aus Toskana bezogen waren, aber trotz wiederholter Versuche niemals bei französischen Tauben, obwohl das Halteridium bei anderen Vögeln in Frankreich vorkommt. — Laveran, *Traité du paludisme*, 1898, p. 453.

²⁾ *Riforma medica*, 1891, und *Arch. per le sc. med.* 1895.

ridium bis jetzt nicht. Alles was man dafür gehalten und als solche abgebildet hat, entspricht nicht den Teilungsformen der anderen Malariaparasiten. Auch uns sind öfters Parasiten begegnet, welche an den kolbigen Enden ein traubenförmiges Aussehen zeigten und den Anschein erweckten, als ob ein beginnender Teilungsprozeß vorliegen könne. Aber es zeigte sich stets, wenn derartige Parasiten mit dem R o m a n o w s k y schen Färbungsverfahren behandelt wurden, daß der Chromatinkörper an dieser scheinbaren Teilung nicht beteiligt war. Als eine echte Teilung würde man es nur dann gelten lassen können, wenn die aus der Teilung hervorgehenden jungen Parasiten einen entsprechenden Anteil von Chromatin erhalten hätten, was hier nicht der Fall war. Auch fehlte das charakteristische Zusammenballen des Pigmentes, welches die anderen Malariaparasiten bei der Teilung niemals vermissen lassen. Selbst in den inneren Organen, insbesondere in der Milz und im Knochenmark von Halteridiumvögeln konnten trotz vielfacher Untersuchungen keine Teilungsformen gefunden werden. Über den endogenen Entwicklungsgang des Halteridium schwebt somit noch ein gewisses Dunkel und wir können diesen Lebensabschnitt des Parasiten für die ätiologischen Studien, wenigstens vorläufig nicht verwerten. Dagegen ist uns das Halteridium für die Erforschung eines anderen Abschnittes, nämlich für die ersten Stadien der exogenen Entwicklung von der größten Bedeutung, da wir dieselben gerade bei diesem Parasiten unmittelbar unter dem Mikroskop verfolgen können.

Um für diesen Zweck genügende Präparate zu gewinnen, empfiehlt es sich, Vogelblut mit so zahlreichen Parasiten zu benutzen, daß in jedem Gesichtsfeld mehrere infizierte Blutkörperchen zu finden sind. Die Beobachtung des Entwicklungsvorganges gelingt damit öfters schon unter den einfachsten Bedingungen, nämlich in einem Bluttröpfchen, welches auf den Objektträger gebracht und mit dem Deckglase bedeckt ist. Aber zweckmäßiger ist es, wie K o s s e l gefunden hat, in folgender Weise zu verfahren, namentlich wenn es sich um länger dauernde Beobachtungen handelt.

Man bereitet sich eine Mischung von Vogelblutserum, z. B. Taubenserum, mit 0,6 Prozent Kochsalzlösung, und zwar im Verhältnis von 1 Proz. Serum auf 9 Proz. Kochsalzlösung. Von diesem Gemisch wird ein flacher Tropfen auf das Deckglas gebracht und eine geringe Menge des Halteridienblutes — etwa so viel wie an der Spitze eines Platindrahtes hängen bleibt — hinzugesetzt. Die weitere Entwicklung der Parasiten kann alsdann im hohlen Objektträger oder in der Weise verfolgt werden, daß eine Anzahl so beschickter Deckgläser in der feuchten Kammer gehalten und der Reihe nach frisch oder getrocknet und gefärbt untersucht werden. Es ist nicht notwendig, daß die Präparate bei Bruttemperatur gehalten werden, die gewöhnliche Zimmertemperatur genügt vollkommen. In einem gut gelungenen Präparate gehen die Veränderungen der Parasiten verhältnismäßig schnell vor sich. Schon nach wenigen Minuten gehen die Parasiten aus der langgestreckten hantelförmigen in eine kugelförmige Gestalt über. Das rote Blutkörperchen erscheint dann noch unverändert, aber sehr bald darauf löst sich die Hämoglobinmasse des Körperchens in der umgebenden Flüssigkeit auf, so daß sie unter den Augen des Beobachters plötzlich zu verschwinden scheint. Infolgedessen wird der kugelförmige Parasit frei; er bleibt zunächst noch neben dem Kern des roten Blutkörperchens, welcher zurückgeblieben ist, regungslos liegen. Innerhalb der nächsten Minuten erscheinen dann aber 4 bis 8 fadenförmige, lebhaft bewegliche Gebilde an seinem Rande. Eine kurze Zeit bleiben diese Fäden mit dem Parasiten im Zusammenhange und werfen die in der Nähe befindlichen Blutkörperchen durch kräftige, peitschenartige Bewegungen hin und her, bald darauf reißen sie sich los und schwimmen davon. Das Aussehen des Parasiten gleicht, wenn er mit den beweglichen Fäden besetzt ist, einigermaßen demjenigen eines mit Geißelfäden versehenen Infusoriums und man hat deswegen die eigentümlichen Gebilde für Geißelfäden, d. h. für Fortbewegungsorgane gehalten. Aber schon

daraus, daß der Parasit trotz der sehr kräftigen Bewegungen der Fäden sich nicht von der Stelle rührt, hätte sich das Irrige dieser Auffassung ergeben müssen. Nun kommt aber noch hinzu, daß die Fäden sich loslösen und selbständig fortbewegen, ferner, daß nur ein Teil der Parasiten die beweglichen Fäden bildet, ein anderer Teil dagegen ohne solche bleibt. Alles dies mußte den Verdacht erregen, daß es sich hier nicht um den Übergang des Parasiten aus einem Ruhezustand in eine bewegliche Form, sondern um etwas ganz anderes, um einen Kopulationsvorgang handelt. Und so ist es in der Tat. Wenn die Parasiten vor und namentlich nach ihrem Übergange in die Kugelform und im Beginn der Fadenbildung mit dem Romanowsky'schen Färbungsverfahren behandelt werden, dann sind sofort ganz bestimmte Unterschiede wahrzunehmen, und zwar lassen sich zwei Kategorien unterscheiden (Taf. XXX, Fig. 2, 3, 4). Die eine hat einen großen und kompakten Chromatinkörper und blaß blau gefärbtes Plasma, die andere einen kleinen und aufgelockerten Chromatinkörper und kräftig blau gefärbtes Plasma. Nur an den Parasiten der ersteren Kategorie entstehen die beweglichen Fäden, und zwar in der Weise, daß das Chromatin an die Peripherie der Kugel tritt und die Fäden unmittelbar aus ihrer Substanz hervorgehen läßt (Taf. XXX, Fig. 5, 6, 7). Die Fäden sind nicht präformiert, sondern entstehen erst in dem Augenblicke, wo sie außerhalb des Parasitenkörpers sichtbar werden. An den lebenden Parasiten läßt sich nun auch das weitere Schicksal der fertigen und durch Ablösung von den Parasiten selbständig gewordenen Fäden ohne Schwierigkeit verfolgen (Taf. XXX, Fig. 8, 9). Dieselben dringen nämlich, wie man unmittelbar unter dem Mikroskope beobachten kann, sobald sie auf einen Parasiten der zweiten Kategorie, welche bis dahin ganz unverändert geblieben sind, treffen, in diesen ein.

Diese Vorgänge nehmen 10 bis 20 Minuten in Anspruch. Die beweglichen Fäden sind dann zur Ruhe gekommen und es herrscht nun scheinbar wieder Ruhe. Dies dauert jedoch nicht lange. Etwa 30 bis 45 Minuten vom Beginn der Beobachtung an gerechnet wird man an den Parasiten der zweiten Kategorie, welche die Fäden aufgenommen haben, eine anfangs kaum merkbare, aber in kurzer Zeit immer deutlicher werdende Veränderung wahrnehmen. Zuerst wölbt sich die Peripherie des kugelförmigen Parasiten an einer Stelle ein wenig hervor, dann wird die Hervorwölbung immer stärker, sie nimmt eine zapfenartige Gestalt an und wächst zusehends zu einem wurmförmigen Körper, welcher fast immer hornartig gekrümmt ist. In diesem Stadium sieht der Parasit fast so aus, wie manche keimende Pflanzensamen, aus denen der leicht gekrümmte Wurzelkeim hervortritt (Taf. XXX, Fig. 10, 11, 12, 14). Die weitere Entwicklung geht dann in der Weise vor sich, daß das wurmförmige Gebilde sich mehr und mehr aus der ursprünglichen Kugel herauswindet und schließlich als ein fertiges Würmchen sich von den Resten der Kugel losmacht (Taf. XXX, Fig. 13, 14). Diese Reste bestehen im wesentlichen aus dem Pigment, welches das Halteridium in seinem Plasma als unverdauliche Reste seiner Nahrung angehäuft hatte und welches nun als tote Masse zurückbleibt. In dem Würmchen lassen sich, wenn es nach Romanowsky gefärbt wird, drei verschiedene Bestandteile unterscheiden. Zunächst ein schön rubinrot gefärbter, mäßig großer Chromatinkörper, dann das bläulich gefärbte Plasma, welches den bei weitem größten Teil des Parasiten bildet, und drittens im Plasma unregelmäßig verteilte, ungefärbt bleibende, kreisförmig gestaltete Flecken (Taf. XXX, Fig. 15). Mitunter finden sich im Plasma vereinzelte Pigmentkörnchen, welche offenbar noch aus dem Halteridium stammen. In der Regel sind aber die eben geschilderten Würmchen ganz frei von Pigment. Erst einige Zeit später sind, wie Prof. Frosch gefunden hat, von neuem Pigmentkörnchen im Plasma der Würmchen zu bemerken. Da inzwischen die Würmchen auch an Größe zugenommen haben, so ist wohl anzunehmen, daß sie nach ihrem Freiwerden noch Hämoglobin als Nahrung aufgenommen und infolgedessen von neuem Pigment abgelagert haben. Diese Beob-

achtung hat insofern eine Bedeutung, als, wie wir später sehen werden, die Würmchen in die kokkidenartigen Kugeln übergehen, welche regelmäßig eine gewisse Menge von Pigment enthalten. Es mußte aber die Entstehung dieses Pigments rätselhaft bleiben, so lange man nur das pigmentfreie Stadium der Würmchen kannte.

Die Würmchen zeigten bei unseren Untersuchungen nur sehr geringe Eigenbewegungen. Sehr langsames Strecken und Krümmen, sowie ebenso träge Drehbewegungen waren alles, was sich erkennen ließ.

Zu einer weiteren Entwicklung der Würmchen im hängenden Tropfen oder in der feuchten Kammer kam es nicht. Man konnte sie tagelang beobachten, ohne daß etwas weiteres aus ihnen geworden wäre. Schließlich starben sie ab und zerfielen in formlose Massen.

Mit Rücksicht auf die Entwicklung des Proteosoma ist anzunehmen, daß die weiteren Veränderungen des Halteridium in einem Zwischenwirt vor sich gehen müssen. Es ist deswegen wohl ziemlich aussichtslos, mit der Beobachtung im hängenden Tropfen weiter zu kommen, als hier geschildert wurde. Auf jeden Fall hat uns die Untersuchung des Halteridium in diesem so besonders wichtigen Stadium gelehrt, daß die Malariaparasiten neben der endogenen einfachen Fortpflanzung durch Teilung eine zweite exogene Fortpflanzung besitzen, welche sich als auf einem sexuellen Vorgange beruhend auf einer höheren Stufe bewegt.

Wir werden dementsprechend in Zukunft nicht mehr von Geißelkörpern und Flagellaten der Malariaparasiten sprechen können, sondern werden zwischen weiblichen und männlichen Parasiten zu unterscheiden haben, von welchen letztere Spermatozoen entwickeln, die zur Befruchtung der weiblichen Elemente bestimmt sind.

Nachdem wir die vorstehenden Untersuchungen bereits vollkommen abgeschlossen hatten, stellte sich heraus, daß schon von anderer Seite ähnliche, zum Teil auch gleiche Beobachtungen gemacht und beschrieben sind.

Daß die Spermatozoen des Halteridium unmittelbar aus dem Chromatin hervorgehen, hat S a k h a r o f f bereits gesehen¹⁾. Von seinen Photogrammen läßt allerdings nur eins (Fig. 10) den Vorgang deutlich erkennen. Es scheint ihm die Färbung des Chromatins und der Spermatozoen doch nur unvollkommen gelungen zu sein und er hat infolgedessen auch nicht die richtige Deutung gefunden. S a k h a r o f f hält nämlich die Vorbereitung der Parasiten zur sexuellen Fortpflanzung für einen Teilungsvorgang und faßt die Bildung der Spermatozoen als Karyokinese und die Spermatozoen selbst als Chromosomen auf. Er glaubt, daß die Karyokinese durch Kältewirkung gestört und daß das Freiwerden der Chromosomen ein abnormer Prozeß sei. Dementsprechend hält er auch eine weitere Entwicklung der Chromosomen, nachdem sie sich vom Protoplasma getrennt haben, für unmöglich.

S i m o n d ²⁾ ist dagegen wohl der erste gewesen, welcher bei den den Malariaparasiten so nahe verwandten Kokkidien die vermeintlichen Geißeln richtig als Spermatozoen erkannt hat.

Das Würmchenstadium des Halteridium ist von D a n i l e w s k y ³⁾ zuerst gesehen. Die von ihm gegebenen Abbildungen (Fig. 4 und 5) zeigen die charakteristische Krümmung des Würmchens, wenn es im Begriff ist, sich aus dem kugelförmig gewordenen Parasiten herauszuwinden. Sie stimmen mit unseren Beobachtungen vollkommen überein (vgl. die beigefügten Photogramme). D a n i l e w s k y hielt diese Gebilde indessen für selbst-

¹⁾ Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. XVIII, Nr. 12 u. 13. — Annales de l'Institut Pasteur, 1893, Nr. 12.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, Nr. 6.

³⁾ D a n i l e w s k i, La Parasitologie comparée du sang, I, Charkoff 1889.

ständige Parasiten, welche zufällig neben dem Halteridium im Vogelblut gefunden wurden, ebenso wie er auch die spermatozoenbildenden, männlichen Parasiten als eine besondere Art auffaßte und *Polimitus sanguis avium* nannte. Von dem wahren Zusammenhange zwischen diesen verschiedenen Formen und ihrer Bedeutung hatte er offenbar keine Ahnung.

Am vollständigsten sind die Untersuchungen von *MacCallum*.¹⁾ Er hat den Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Formen des Halteridium erkannt und hat den Befruchtungsvorgang, sowie die Bildung der Würmchen gesehen.²⁾

II. Proteosoma.

Das Proteosoma ist vom Halteridium, wenigstens in den erwachsenen Formen, leicht zu unterscheiden. Während das Halteridium nicht imstande ist, den Kern des roten Blutkörpers aus seiner Lage zu verdrängen und deswegen, sich ihm anschmiegend, die hantelförmige Gestalt annehmen muß, drängt das Proteosoma, sobald es heranwächst, den Kern zur Seite. Letzterer wird dabei nach einem der Pole des Blutkörpers geschoben und zugleich um seine Achse gedreht, so daß er quer gelagert erscheint. Es entsteht dadurch ein ganz charakteristisches Bild, welches nur dem mit Proteosoma infizierten Blutkörper eigen ist (Taf. XXXI, Fig. 1, 2). Mitunter begegnet man auch infizierten roten Blutkörpern, deren Kern ganz verschwunden ist. Vermutlich ist er in diesem Falle durch den Parasiten völlig herausgedrängt. Aufgezehrt wird der Kern vom Parasiten nicht, da man sonst gelegentlich teilweise zerstörte Kerne sehen müßte, was nicht der Fall ist; wenn sie neben dem Parasiten vorhanden sind, sind sie stets unverändert.

Das Proteosoma ist bisher nur in südlichen Ländern beobachtet. In Deutschland ist es, soweit mir bekannt ist, noch niemals gefunden. Nur in einem Falle hat Prof. *Frosch* bei einigen Sperlingen, welche in Weißensee bei Berlin gefangen waren, Parasiten im Blute beobachtet, welche anscheinend Proteosomen waren. Leider gelangen Übertragungsversuche nicht und es ließ sich infolgedessen die Identität dieser Parasiten mit dem italienischen Proteosoma nicht mit voller Sicherheit feststellen.

Für unsere Untersuchungen benutzten wir Proteosomen, welche im Blute von Stieglitzen und Sperlingen, aus der weiteren Umgebung Roms stammend, gefunden waren. Auch in dieser Gegend waren die mit Proteosoma infizierten Vögel nicht häufig. Wir erhielten sie nur von wenigen, ganz bestimmten Stellen, während sie in den übrigen Teilen der Campagna Romana zu fehlen schienen.

Sobald wir erkannt hatten, daß die Beschaffung der infizierten Vögel nicht so leicht war, wie beim Halteridium, versuchten wir, um hinreichendes Untersuchungsmaterial stets zur Hand zu haben, die Proteosomen auf andere Vögel zu übertragen, was glücklicherweise auch ohne zu große Schwierigkeiten gelang. Prof. *Pfeiffer* hat hierüber umfangreiche Versuche angestellt und ist zu folgenden Ergebnissen gelangt.

Römische sowohl als deutsche Sperlinge erkrankten nach der Infektion, welche durch Einspritzung verdünnten Proteosomenblutes in den Brustmuskel bewerkstelligt wurde, ohne Ausnahme, doch in sehr verschiedenem Grade. Manche waren sichtlich nicht krank und es erforderte sorgfältige mikroskopische Untersuchung, um die Para-

¹⁾ The Journal of experimental medicine, 1898, Bd. III, Nr. 1.

²⁾ Gegenüber einer voreiligen und gänzlich überflüssigen Reklamation *Nuttalls* (Deutsche Med. Wochenschrift, 1899, Nr. 8) in bezug auf die Priorität *MacCallum*s möchte ich ausdrücklich bemerken, daß unsere Untersuchungen über das Halteridium vollständig beendet waren, als wir von der Arbeit *MacCallum*s Kenntnis erhielten, also in keiner Weise davon beeinflusst sein konnten. Die Priorität der Veröffentlichung gebührt selbstverständlich *MacCallum*.

siten und damit das Vorhandensein der Krankheit nachzuweisen. Bei anderen Sperlingen, welche in der nämlichen Weise und mit demselben Blute infiziert waren, verlief die Krankheit dagegen sehr schwer und endete dann in der Regel mit dem Tode. In solchen Fällen saßen die Tiere mit gestäubtem Gefieder still in einer Ecke, ohne Futter oder Wasser zu sich zu nehmen. Das Blut war sehr reich an Parasiten, so daß unter Umständen fast sämtliche roten Blutkörper mit Parasiten besetzt waren. Zwischen diesen beiden Extremen finden sich alle Übergänge. Das Inkubationsstadium dauerte meistens bis zum 4. Tage. Die Höhe der Krankheit trat zu sehr verschiedener Zeit ein, gewöhnlich aber nicht vor dem 14. Tage. Dann fingen, sofern die Krankheit nicht tödlich verlief, die Krankheitserscheinungen an langsam abzunehmen, und nach 3 bis 4 Wochen waren die Vögel wieder vollkommen gesund.

Kanarienvögel sind sehr empfänglich. Es wurden weit über 100 derselben infiziert, ohne daß die Infektion einmal mißlungen wäre. Bei diesen Vögeln dauert die Inkubation ebenfalls etwa 4 Tage; der weitere Verlauf der Krankheit ist dann aber kürzer und schwerer, als bei den Sperlingen. Die Höhe der Krankheit fällt schon auf den 8. bis 10. Tag. Am 12. Tage sind die vorher sehr zahlreichen Parasiten bereits selten geworden und vom 14. Tage ab verschwunden. Da bei den Kanarienvögeln die Krankheit eine so scharf begrenzte Dauer hatte, so konnten dieselben nach überstandener Krankheit auf eine etwa vorhandene Immunität geprüft werden. Es ist dies an 12 Tieren versucht. Sie erhielten 4 Wochen nach überstandener Infektion eine zweite reichliche Einspritzung von Proteosomenblut. Danach blieben 10 Vögel ganz gesund und es konnten niemals Parasiten in ihrem Blute nachgewiesen werden. 2 Vögel erkrankten leicht. Es zeigte sich also, daß nach überstandener Proteosomenkrankheit eine ganz ausgesprochene Immunität zurückbleibt.

Von anderen Vogelarten verhalten sich die Stieglitze ebenso wie die Sperlinge. Kreuzschnäbel zeigten einen mittleren Grad von Empfänglichkeit.

Rotkehlchen konnten leicht infiziert werden, erkrankten aber nur in sehr geringem Grade.

Alle übrigen Vogelarten widerstanden der Infektion. So namentlich die Tauben. Ferner verschiedene Drosselarten, Krähen, Buchfinken, mehrere Meisenarten, Lerchen, Neuntöter. Auch ein Affe wurde vergeblich zu infizieren versucht.

Wir wählten für unsere Übertragungsversuche vorzugsweise Kanarienvögel, weil bei diesen Irrtümer durch spontane Infektion wohl mit vollkommener Sicherheit ausgeschlossen werden konnten.

Das Proteosoma eignet sich aus mehrfachen Gründen von allen uns zu Gebote stehenden Parasiten dieser Gruppe bei weitem am besten zum Studium der Entwicklungsgeschichte der Malariaparasiten.

Schon die leichte Übertragungsfähigkeit erleichtert das Experimentieren damit in hohem Grade. Außerdem gestattet aber das Proteosoma einen fast vollkommenen Einblick in den zweifachen Vorgang der Fortpflanzung, sowohl in den endogenen der einfachen Teilung, als auch in den exogenen der sexuellen Vermehrung.

Wenn man das Blut eines Vogels untersucht, welcher an der Proteosomenkrankheit schwer leidet, dann findet man im Blute desselben in der Regel die Proteosomen in allen Stadien der endogenen Entwicklung, von den kleinsten Parasiten, welche in Gestalt eines kreisförmigen oder ovalen Plasmakörperchens neben dem Kern des Blutkörpers liegen, bis zu den völlig entwickelten Parasiten, welche den Kern zur Seite gedrängt haben. In den jüngsten Formen ist noch kein Pigment zu erkennen, sie bieten wenig Charakteristisches und könnten leicht mit anderen indifferenten Körperchen verwechselt werden, welche sich zufällig der Oberfläche des Blutkörpers angeheftet haben. Aber

sobald man die Romanowsky-Färbung anwendet, tritt die wahre Natur des Parasiten sofort zutage. Selbst die kleinsten Parasiten sind mit einem verhältnismäßig großen Chromatinkern versehen, dessen leuchtend rubinrote Farbe, umgeben vom bläulichgefärbten Plasma, gar nicht zu verkennen ist. Je größer der Parasit wird, um so reicher wird er an feinkörnigem Pigment. Die erwachsenen Parasiten sind von rundlicher Gestalt und kommen an Größe und Aussehen den menschlichen Tertian- und Quartanparasiten sehr nahe.

Ziemlich häufig findet sich im Blute auch die höchste Stufe der endogenen Entwicklung, nämlich die Teilung des Parasiten. Dieselbe beginnt damit, daß das Pigment, welches bis dahin ziemlich gleichmäßig in der Substanz des Parasiten verteilt ist, sich zusammenballt und daß zugleich eine Zerklüftung des Plasmas sich vollzieht. Das Plasma zerfällt in der Regel zuerst in 4, dann in 8 und schließlich durch immer weitergehende Teilung in 16 Teile, von denen jeder aus einem Stückchen Chromatin und einem kaum merklichen Anteil von Plasma besteht (Taf. XXXI, Fig. 3, 4, 5). Die so entstandenen Teilkörper sind die jungen Parasiten, welche sich sehr bald voneinander trennen, sich neuen Blutkörpern anheften und den Kreislauf von neuem beginnen. Das Pigment bleibt als tote Masse zurück. Im Zustande der Teilung hat das Proteosoma die größte Ähnlichkeit mit den Teilungsformen der tropischen Malaria des Menschen. Dieselbe geht so weit, daß es kaum möglich ist, diese beiden Arten der Malariaparasiten, wenn sie nicht zufällig auf oder neben roten Blutkörpern liegen, zu unterscheiden (vgl. Photogramme Taf. XXXI, Fig. 6, und Taf. XXXII, Fig. 9).

Eine in scharf abgegrenzten Perioden verlaufende Entwicklung, wie sie bei der menschlichen Malaria in so typischer Weise sich abspielt, haben wir bei der Proteosomenkrankheit nicht gefunden. Man trifft jederzeit die Parasiten in allen Stadien der Entwicklung, und auch die Krankheitserscheinungen zeigen dementsprechend beim Vogel keine Intermissionen, sondern bewegen sich gleichmäßig fort.

Die exogene Entwicklung läßt sich beim Proteosoma in ihren Anfängen nicht so gut verfolgen, wie beim Halteridium. Es gelingt zwar auch ohne Schwierigkeit, im hängenden Tropfen die Entwicklung und das Ausschwärmen der Spermatozoen zu beobachten, aber damit hört es auch auf. Zur Bildung der Würmchen kam es niemals in unseren Präparaten.

Hier blieb also nichts weiter übrig, als zu versuchen, ob die Weiterentwicklung nicht in einem Zwischenwirt vor sich gehen würde.

Zu diesem Zwecke wurden kranke Vögel zusammen mit Stechmücken unter ein Moskitonetz gebracht. Wir benutzten jedoch zunächst nur solche Mücken, welche sich in der Gefangenschaft aus Larven entwickelt hatten, um sicher zu sein, daß sie nicht schon vorher infiziert waren. Dabei stellte sich sehr bald heraus, daß nur eine ganz bestimmte Art von Stechmücken, nämlich *Culex nemorosus*, die Vögel sticht und in ihrem Körper die Proteosomen zur weiteren Entwicklung bringt. Alle anderen Mückenarten, mit welchen wir Versuche anstellen konnten, stachen die Vögel überhaupt nicht; sie gingen eher zugrunde, als daß sie einen Vogel anrührten. Nachdem wir dies erfahren hatten, konnten wir, da *Culex nemorosus* sich in beliebigen Mengen beschaffen ließ und auch Vögel mit Proteosomen stets zur Verfügung standen, in zahlreichen Versuchen die exogene Entwicklung des Proteosoma im Zwischenwirt in ausgiebiger Weise studieren.

Dieselbe gestaltet sich nun folgendermaßen. Schon 12 bis 15 Stunden, nachdem die Mücken proteosomenhaltiges Blut gesogen hatten, zeigten sich in dem Mageninhalt die Parasiten in Würmchen verwandelt, und zwar fanden wir alle Übergänge von den ersten Anfängen bis zu vollständig entwickelten Würmchen. Die Bildung der Proteosomenwürmchen verhält sich ganz analog derjenigen der Halteridienwürmchen. Zuerst

kommt an dem kugelförmigen Parasiten ein Fortsatz zum Vorschein; derselbe verlängert sich immer mehr und krümmt sich dabei und schließlich schlüpft das fertige Würmchen aus der Hülle unter Zurücklassung des Pigments heraus (Taf. XXXI, Fig. 7 bis 13). Die Proteosomenwürmchen haben eine große Ähnlichkeit mit den Halteridienwürmchen; aber sie unterscheiden sich doch von ihnen in unverkennbarer Weise dadurch, daß sie schlanker und etwas länger sind. Im übrigen haben sie ebenfalls einen kräftigen Chromatinkörper und einige ungefärbt bleibende Vakuolen.

Bis 48 Stunden nach dem Saugen trifft man im Mückenmagen Würmchen. Dann sind sie verschwunden. Aber dafür erscheinen nun an der Außenseite des Magens durchsichtige, kugelförmige Gebilde, welche regelmäßig einige kreisförmig angeordnete Pigmentkörnchen enthalten und dadurch sich sofort kenntlich machen (Taf. XXXIII, Fig. 2).

In den nächsten Tagen werden die Kugeln immer größer, ihr Inhalt wird granuliert und verwandelt sich gegen den 6. bis 7. Tag in zahlreiche Sichelkeime. Die Entstehung der Sichelkeime geht in der Weise vor sich, daß in den kugelförmig gestalteten Parasiten eine Anzahl sekundärer Kugeln sich bilden und daß sich der Inhalt der letzteren in ein Bündel von Sichelkeimen verwandelt (Taf. XXXIII, Fig. 3, 4). Die Sichelkeime hängen anfangs noch mit ihren Spitzen zusammen, was sich zu erkennen gibt, wenn durch Druck die großen Kugeln zum Platzen gebracht werden. Man sieht dann die frei gewordenen Sichelkeime meistens zu Gruppen verbunden, welche mit einem von ihren beiden Enden zusammenhängen (Taf. XXXI, Fig. 14).

Die großen Kugeln, welche, wenn sie mit Sichelkeimen gefüllt sind, ganz das Aussehen von in dem gleichen Stadium befindlichen Kokkidiengkugeln haben, platzen offenbar nach erlangter Reife, da man um diese Zeit in der Bauchhöhle und in den Spalten zwischen den Brustmuskeln der Mücke zahlreiche frei Sichelkeime findet. Diese Überschwemmung des Mückenkörpers mit den jungen Parasiten dauert indessen nur kurze Zeit; denn vom 9. bis 10. Tage ab trifft man die Sichelkeime nur noch an einer Stelle im Mückenkörper, nämlich in der Giftdrüse, und zwar hauptsächlich im mittleren Lappen derselben; hier sind sie dann aber auch gewöhnlich in großer Menge angehäuft (Taf. XXXIII, Fig. 5, 6).

Die Sichelkeime zeigen im lebenden Zustande keine deutlichen aktiven Bewegungen. Es erschien uns mitunter so, als ob sie sich ein wenig krümmten und wieder streckten auch wohl um ihre Achse drehten, doch blieb es unsicher, ob es sich dabei um Eigenbewegungen handelte. Nach Romanowsky gefärbt, lassen sie regelmäßig in ihrer Mitte ein Chromatinkorn erkennen, welches in einer schwach gefärbten Zone liegt. Das Plasma nimmt eine nach den Enden zu intensiver werdende bläuliche Färbung an.

Diese Ergebnisse unserer Untersuchung über die weitere Entwicklung der Proteosomen im Körper der Stechmücke stimmen vollkommen überein mit den Angaben, welche R. Ross¹⁾ darüber gemacht hat und dienen somit als eine Bestätigung seiner wichtigen Entdeckung. Unsere Befunde gehen nur insofern etwas weiter, als es uns gelungen ist, auch das Würmchenstadium des Proteosoma zu finden und die Entstehung der Sichelkeime in den Kugeln, sowie die Struktur der Sichelkeime selbst etwas genauer zu bestimmen. Auch die eigentümlichen, dunkelbraun gefärbten Körper, welche Ross beschrieben und abgebildet hat (Taf. XXX, Fig. 20 seiner Abhandlung), haben wir gesehen. Diese Körper finden sich nicht selten im Inneren der kokkidiartigen Kugeln, aber doch nur immer bei einzelnen Mücken, dann allerdings in mehreren, mitunter zahlreichen Exemplaren. Sie haben das Aussehen einer knorrigen, verästelten Wurzel und erinnern an Pilzmyzelien mit dicken, kurzen Zweigen. Irgendwelche Anhaltspunkte über das,

¹⁾ R. Ross, Report on the Cultivation of proteosoma in grey mosquitos, Kalkutta 1898.

was sie vorstellen könnten, haben wir nicht gewonnen und müssen uns deswegen jedes Urteils über ihre Bedeutung enthalten.

Nach dem Vorgange von R o ß haben wir ferner versucht, die Sichelkeime wieder von der Mücke auf den Vogel zu übertragen, um so den Kreis der natürlichen Infektionsweise vollkommen abzuschließen. Es geschah dies in der Weise, daß Mücken, welche Proteosomenblut gesogen hatten, zu einer Zeit, als sie nur noch reife Sichelkeime in ihrer Giftdrüse haben konnten, also am 8. Tage nach dem Saugen, zu gesunden Kanarienvögeln gesetzt wurden. In der Regel sogen die Mücken nicht zum zweiten Male, sondern starben, nachdem sie ihre Eier abgelegt hatten. Aber in einzelnen Fällen kam es doch dazu, daß die Kanarienvögel von solchen Mücken gestochen wurden, und wir konnten in 2 Fällen eine in dieser Weise gelungene Infektion konstatieren. Da hierbei sowohl in bezug auf die Mücken als auch auf die Kanarienvögel jede anderweitige Infektion absolut ausgeschlossen war, so können wir auch in dieser Beziehung die Angaben von R o ß bestätigen. Allerdings ist uns dieser Versuch nur zweimal, R o ß dagegen vielfach gelungen, was möglicherweise in den verschiedenen Versuchsbedingungen seine Erklärung findet.

Diese Art der Rückübertragung der Parasiten vom Zwischenwirt auf den ursprünglichen Wirt findet also zweifellos statt. Trotzdem halte ich es nicht für ausgeschlossen, daß die Parasiten auch noch auf anderen Wegen ihren exogenen Entwicklungsgang abschließen können. Ob dies beispielsweise in der Weise möglich ist, daß die Sichelkeime nicht allein in der Giftdrüse, sondern auch in den Eiern abgelagert werden, von da aus in die Larven und in eine folgende Generation von Mücken übergehen und so wieder zur Geltung kommen, hat sich bis jetzt nicht ermitteln lassen. Alle unsere Bemühungen, in den Eiern und Larven der infizierten Mücken die Parasiten nachzuweisen, sind bisher erfolglos geblieben.

Wenn wir nun noch einmal auf die gesamte Entwicklung der Malariaparasiten zurückblicken, soweit sich dieselbe aus den Untersuchungen des Halteridium und des Proteosoma ergibt, so gestaltet sich dieselbe nach folgendem Schema:

1. Jüngste Parasiten in Form eines Chromatinkörpers, welchem eine geringe Menge von Plasma beigegeben ist. Pigment noch nicht vorhanden. Dieselben leben in oder auf roten Blutkörpern.

2. Halberwachsene Parasiten. Das Plasma hat an Menge im Verhältnis zum Chromatin erheblich zugenommen. Ablagerung von Pigment.

3. Erwachsene Parasiten. Weitere Zunahme an Chromatin, Plasma und Pigment.

4a. Teilung in eine Anzahl junger Parasiten unter Abscheidung des Pigments.

Die jungen Parasiten beginnen den Kreislauf von neuem (1 bis 4).

Endogene Entwicklung.

4b. Trennung des Parasiten vom roten Blutkörper. Erkennbare Differenzierung der Parasiten in männliche und weibliche Individuen.

Hier beginnt die exogene Entwicklung im Zwischenwirt.

5. Befruchtungsvorgang im Magen des Zwischenwirts.

6. Übergang der weiblichen befruchteten Parasiten in Würmchen.

7. Wanderung der Würmchen durch die Magenwand des Zwischenwirts und Verwandlung in kokkidienartige Kugeln.

8. Bildung von Sichelkeimen in den Kugeln.

9. Ablagerung der reifen und frei gewordenen Sichelkeime in der Giftdrüse (ev. in anderen Organen des Zwischenwirts?).

10. Übertragung der jungen Parasiten durch den Stich des Zwischenwirts auf den eigentlichen Wirt.

Die Fragen, ob die braunen Körper in der Entwicklungsgeschichte der Malariaparasiten eine Rolle spielen und ob die Sichelkeime noch andere Wege als durch die Giftdrüse zur Außenwelt nehmen können, müssen vorläufig noch offen bleiben.

III. Die Malariaparasiten des Menschen.

Von den drei Malariaparasiten des Menschen ist die endogene Entwicklung hinreichend bekannt und ich habe den Beschreibungen *Golgi* in bezug auf die Quartan- und Tertianparasiten und den Angaben *Marchiafava* über die Tropenparasiten (identisch mit den sogenannten Ästivo-Autumnalparasiten) eigentlich nichts hinzuzufügen. In einigen Punkten weichen meine Befunde zwar von denjenigen dieser beiden Forscher ab, es ist dies aber nur in der Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden begründet. *Golgi* und *Marchiafava* haben ihre Untersuchungen hauptsächlich am flüssigen Blute im unpräparierten Zustande angestellt, während ich in erster Linie getrocknete und gefärbte Deckglaspräparate verwende. Ich halte diese letztere Untersuchungsmethode für vorteilhafter, weil bei derselben die Parasiten in ihrer natürlichen Form und Lage fixiert und durch die Färbung weit deutlicher sichtbar gemacht werden. Wählt man außerdem zur Färbung das *Romanowsky*sche Verfahren, dann ist jeder Irrtum in betreff der Natur der Parasiten mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen.

Ich möchte mich hier auf die Erwähnung einiger Punkte beschränken, welche ein gewisses Interesse bieten.

In meinen Präparaten habe ich regelmäßig gefunden, daß die jüngsten Formen der Tertian- und der Quartanparasiten ringförmig gestaltet sind. Diese Ringe haben einen Durchmesser, welcher $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ von demjenigen eines roten Blutkörperchens beträgt. Sie gleichen in Form und Größe den erwachsenen Parasiten der Tropenmalaria so vollkommen, daß man sie an und für sich nicht würde unterscheiden können. In der Regel finden sich aber neben den Ringen der Tertiana und Quartana einzelne große pigmentierte Parasiten, welche die Diagnose sicherstellen. Sollten letztere fehlen, dann gibt die Körpertemperatur des Kranken sofort Auskunft über die Art des Fiebers, welches vorliegt. Ist nämlich die Temperatur niedrig, dann muß der Fieberanfall bereits sein Ende erreicht und auch die Parasiten müssen am Ende ihres Wachstums angelangt sein; es kann sich also in diesem Falle nur um die erwachsenen Parasiten der tropischen Malaria handeln. Ist aber im Gegenteil die Temperatur hoch und befindet sich der Kranke im Beginn des Anfalles, dann können es nur junge Parasiten sein, und sie müssen mithin der Tertiana oder Quartana angehören.

In gefärbten Deckglaspräparaten erscheinen die Parasiten der tropischen Malaria in der Regel unpigmentiert. Nur in älteren, verschleppten Fällen begegnet man ringförmigen Parasiten, deren Plasma einen schwach bräunlichen Farbenton zeigt, was auf fein verteiltes Pigment schließen läßt. Aber niemals findet man auch in diesen Fällen zusammengeballtes Pigment. Letzteres tritt erst dann auf, wenn die Parasiten sich im

Zustände der Teilung befinden, oder wenn sie abgestorben sind. Man kann, wie ich gezeigt habe¹⁾, ganz nach Belieben die Parasiten der Tropenmalaria mit oder ohne Pigmentkorn präparieren, und zwar von einem und demselben Krankheitsfall. Ohne Pigmentkorn erhält man sie, wenn das Blut sofort nach dem Austritt in dünnster Schicht ausgebreitet und durch schnelles Eintrocknen in seinem ursprünglichen Zustande fixiert wird. Läßt man dagegen das Blut im hohlen Objektträger einige Zeit stehen, dann haben die Parasiten die Ringform verloren, ihr Pigment ist zusammengeballt und erscheint als Pigmentkorn.

In den Beschreibungen der italienischen Forscher spielen die mit Pigmentkorn versehenen Parasiten der Ästivo-Autumnalfieber eine große Rolle. Ich muß diese Formen für Kunstprodukte halten, welche ihr Entstehen der besonderen Untersuchungsmethode verdanken. Zu dieser Auffassung sehe ich mich um so mehr veranlaßt, als ich bei meiner Untersuchungsmethode auch bei einer großen Anzahl von italienischen Malariafällen niemals im Fingerblut Parasiten mit Pigmentkorn gefunden habe, mit Ausnahme der seltenen Fälle, wo sie sich im Teilungszustande befanden. Auch im übrigen habe ich, wie hier nebenbei erwähnt sei, nicht die geringsten Unterschiede zwischen den in Italien und in den Tropen vorkommenden Parasiten gefunden, vorausgesetzt, daß man beide mit den gleichen Untersuchungsmethoden behandelt.

Etwas, was mir bisher nicht genügend beachtet zu sein scheint, sind die Größenverhältnisse der tropischen Malariaparasiten. In der Jugend, d. h. beim Beginne des Malariaanfalles, bilden dieselben sehr kleine Ringe. Im Verlaufe des Anfalles nehmen die Ringe an Größe etwas zu. Ihre volle Entwicklung erreichen sie aber erst nach dem Ende des Anfalles; in diesem Stadium sind sie $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ so breit als das rote Blutkörperchen und das dem Chromatinkorn gegenüberliegende Stück des Ringes ist erheblich dicker als der übrige Teil. Besser als jede Beschreibung werden diese Verhältnisse durch Photogramme erläutert. Taf. XXXII, Fig. 1, zeigt ein rotes Blutkörperchen mit zwei kleinsten Parasiten, entsprechend dem Anfang des Malariaanfalles; Fig. 2 Parasiten mittlerer Größe von der Höhe des Anfalles, und Fig. 3 erwachsene Parasiten nach Beendigung des Anfalles. Die dann folgenden Photogramme (Fig. 4, 5 und 6) stammen von einem tödlich verlaufenen Falle von tropischer Malaria. Sie vermögen einen Begriff davon zu geben, welchen Grad die Malariainfektion unter Umständen erreichen kann. Fig. 7, 8 und 9 zeigen das eine Endstadium der endogenen Entwicklung, die Teilungsformen, Fig. 10 und 11 das andere Stadium, welches den Übergang zur exogenen Entwicklung bildet, die Halbmondformen.

Während wir in bezug auf den endogenen Entwicklungsgang der Malariaparasiten des Menschen ziemlich gut unterrichtet sind, wissen wir über ihre exogene Entwicklung noch recht wenig. Das steht zwar fest, daß bei allen drei Arten der Malariaparasiten die sogenannten Geißelformen, d. h. männliche Parasiten mit Produktion von Spermatozoen vorkommen. Aber das nächstfolgende Stadium, dasjenige der Würmchenbildung, ist schon unbekannt. Auch uns ist es trotz vielfacher Versuche nicht gelungen, bei der Beobachtung von Blut, welches reich an Halbmonden war, die Entwicklung weiter zu verfolgen als bis zum Ausschwärmen der Spermatozoen. Aber wir konnten uns doch wenigstens davon überzeugen, daß in dieser Beziehung eine vollkommene Übereinstimmung besteht mit denselben Vorgängen beim Halteridium, wie die beifolgenden Photogramme beweisen.

Taf. XXXII, Fig. 12, zeigt den Übergang vom Halbmond zur Sphäre schon wenige Minuten nach der Herstellung des Blutpräparates. Der dunkle Fleck in der Mitte des

¹⁾ Reiseberichte, p. 100. Siehe diese Werke Bd. II, p. 306 Fußnote und p. 310. D. Herausgeber.

Parasiten ist der Chromatinkörper, um welchen sich das Pigment kreisförmig angeordnet hat. Fig. 13, 14, 15 sind Parasiten mit Spermatozoen. Bei Fig. 14 und 15 ist trotz der dunklen Färbung deutlich zu erkennen, wie die Spermatozoen, ebenso wie beim Halteridium, direkt aus dem Chromatin hervorgehen.

Alle unsere Bemühungen, die Halbmonde im Magen von Mücken bis zum Stadium der Würmchen und darüber hinauszubringen, blieben bisher ebenfalls erfolglos. Wir haben Blut, welches sehr reich an Halbmonden war, von verschiedenen Mückenarten, unter denen sich *Culex nemorosus* und *Anopheles maculipennis* befanden, saugen lassen. Aber niemals konnten wir bei diesen Mücken innerhalb der ersten 36 Stunden nach dem Saugen würmchenartige Gebilde auffinden. Im Gegenteil zeigten sich, obwohl die Versuche bei hinreichender Außenwärme angestellt wurden, die Malariaparasiten noch deutlich erkennbar, aber im Zerfall begriffen. Also mußten wohl die von uns benutzten Mückenarten noch nicht diejenigen gewesen sein, welche für die tropische Malaria den Zwischenwirt bilden. Andererseits haben wir wiederholt bei Mücken, namentlich auch beim *Anopheles maculipennis*, in der Giftdrüse Sichelkeime gefunden, welche bestimmt nicht in die Entwicklungsreihe der menschlichen Malariaparasiten gehörten, weil die betreffenden Mücken zum Teil aus Gegenden stammten, welche malariefrei sind, zum Teil allerdings in Malariagegenden gefangen waren, aber in der kalten Jahreszeit.

Diese Befunde lehren, daß wir uns hüten müssen, alle kokkidiartigen Parasiten und Sichelkeime, welche uns zufällig in Mücken begegnen, ohne weiteres als den menschlichen Malariaparasiten zugehörig anzusehen. Wir werden hierzu nicht eher berechtigt sein, als bis es uns gelungen ist, ebenso wie beim *Proteosoma*, in exakt durchgeführten Untersuchungen die ganze Entwicklungsreihe klarzulegen.

Aus diesem Grunde halte ich auch die Angaben von *Roß*, welcher in einigen Mücken, nachdem sie Blut mit halbmondförmigen Parasiten gesogen hatten, Kokkidiengugeln fand, ebenso wie die Mitteilungen von *Grassi*, *Bignami*, *Bastianelli* und *Dionisi* über ähnliche Befunde für unvollkommen und nicht beweisend. Auf jeden Fall bedürfen dieselben der weiteren Ergänzung und Bestätigung.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel XXX—XXXIII.)

Tafel XXX. Halteridium.

- Fig. 1. Blut einer Taube mit drei Halteridien in verschiedener Größe.
 Fig. 2. Blut einer Taube. Zwei Blutkörper mit Halteridien. Oben männlicher, unten weiblicher Parasit.
 Fig. 3. Blut von einem Falken. Frei gewordener Parasit (einige Minuten im feuchten Raum vor dem Eintrocknen geschützt). Männchen.
 Fig. 4. Dasselbe. Weibchen.
 Fig. 5. Bildung der Spermatozoen. Das Chromatin ist an die Peripherie des Parasiten getreten und aus demselben gehen zwei Spermatozoen hervor.
 Fig. 6. Dasselbe. Die links vom Parasiten liegende, unregelmäßig netzartig gestaltete Masse ist der zerfließende Kern des Blutkörpers, aus welchem er herausgetreten ist.
 Fig. 7. Dasselbe. Der zerfließende Kern umgibt hier den Parasiten auf seiner linken Seite.
 Fig. 8. Ein männlicher Parasit mit vollständig entwickelten Spermatozoen. Die Färbung ist absichtlich sehr kräftig gehalten, um die Spermatozoen deutlich erscheinen zu lassen. Infolgedessen ist auch der Körper des Parasiten so dunkel gefärbt, daß die Reste von Chromatin, mit welchem die Spermatozoen noch im Zusammenhang stehen, auf der Photographie nicht genügend zum Ausdruck kommen.
 Fig. 9. Ein abgetrenntes Spermatozoon.
 Fig. 10. Befruchteter weiblicher Parasit mit beginnender Bildung des Würmchens.
 Fig. 11 u. 12. Dasselbe in einem weiter vorgeschrittenen Stadium.
 Fig. 13. Drei fast fertig entwickelte Würmchen.
 Fig. 14. Ein fertig gebildetes Würmchen neben einem früheren Stadium der Würmchenbildung.
 Fig. 15. Drei vollkommen ausgebildete Würmchen.

Sämtliche Objekte dieser Tafel I sind nach Romanowsky gefärbt. In den entsprechenden Präparaten erscheinen die Chromatinkörper der Parasiten leuchtend rubinrot, das Plasma derselben bläulich, Pigmentkörnchen dunkelbraun. Die Vergrößerung ist bei allen Photogrammen 1000 fach.

Tafel XXXI. Proteosoma.

- Fig. 1. Blut vom Sperling. Ein Blutkörper mit einem erwachsenen Proteosoma. Der Kern des Blutkörpers ist verdrängt und quer gelagert.
 Fig. 2. Ein roter Blutkörper vom Sperling mit zwei Proteosomen.
 Fig. 3. In Teilung begriffenes Proteosoma. Die jungen Parasiten, zum Teil noch zusammenhängend, umgeben den Kern des roten Blutkörpers.
 Fig. 4. Dasselbe. Die in der Mitte gelegenen dunklen Körnchen sehen im Präparat nicht rot, sondern schwärzlich aus; sie bestehen aus dem zusammengeballten Pigment. Der Kern des roten Blutkörpers ist in diesem Fall verschwunden.
 Fig. 5. Beendete Teilung. Der Pigmentball innerhalb der Gruppe der jungen Parasiten an der linken Seite deutlich zu erkennen.
 Fig. 6. Frei gewordener Teilungskörper unmittelbar vor dem Auseinanderschwärmen der jungen Parasiten. Das Pigment liegt fast in der Mitte der Gruppe.
 Fig. 7. Proteosomenblut aus dem Magen eines *Culex nemorosus*, 12 Stunden nach dem Saugen. Befruchteter weiblicher Parasit mit beginnender Bildung eines Fortsatzes an der rechten Seite.
 Fig. 8. Dasselbe in weiter vorgeschrittenem Stadium.
 Fig. 9 u. 10. Dasselbe. Krümmung des Fortsatzes.
 Fig. 11. Zwei fertig entwickelte Würmchen.
 Fig. 12. Ein desgl.

- Fig. 13. Ein Würmchen, im Begriffe, sich von dem Restkörper zu trennen.
 Fig. 14. Eine Gruppe mit den Spitzen noch zusammenhängender Sichelkeime.

Sämtliche Präparate nach Romanowsky gefärbt und bei 1000 facher Vergrößerung photographiert.

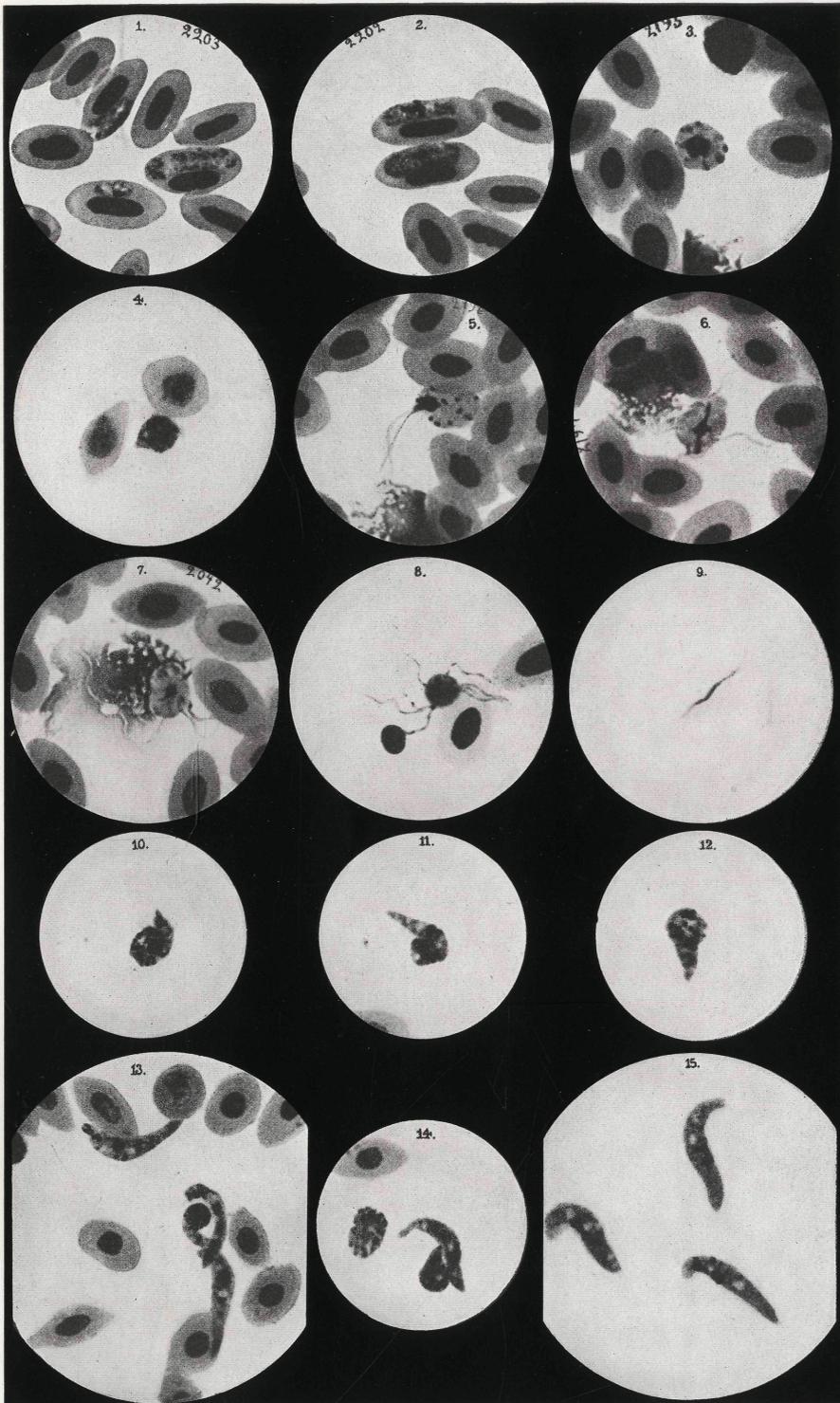
Tafel XXXII. Parasiten der tropischen Malaria.

- Fig. 1. Jüngste Parasiten. Beim Beginn des Anfalls. Zwei Exemplare in einem roten Blutkörper.
 Fig. 2. Parasiten mittlerer Größe, auf der Höhe des Anfalls.
 Fig. 3. Erwachsene Parasiten (große Ringe), nach beendigem Ausfall.
 Fig. 4—6. Mehrfach infizierte rote Blutkörper von einem tödlich verlaufenen Fall von tropischer Malaria.
 Fig. 7—9. Teilungsformen. Fig. 7 Fingerblut. Die Teilung ist noch nicht abgeschlossen, wie an der Größe und der geringen Zahl der Teilungskörper zu sehen ist. In der Mitte links das zusammengeballte Pigment. Fig. 8 u. 9. Aus der Milz.
 Fig. 10 u. 11. Halbmonde. In den entsprechenden Präparaten sind die Chromatinkörper inmitten des Pigmenthaufens gut zu sehen.
 Fig. 12. Übergang vom Halbmond zur Sphäre. Das Pigment umgibt kranzförmig den im Präparat rubinrot gefärbten Chromatinkörper.
 Fig. 13—15. Bildung der Spermatozoen. In Fig. 15 zwei abgetrennte Spermatozoen.
 Sämtlich 1000 fach vergrößert.

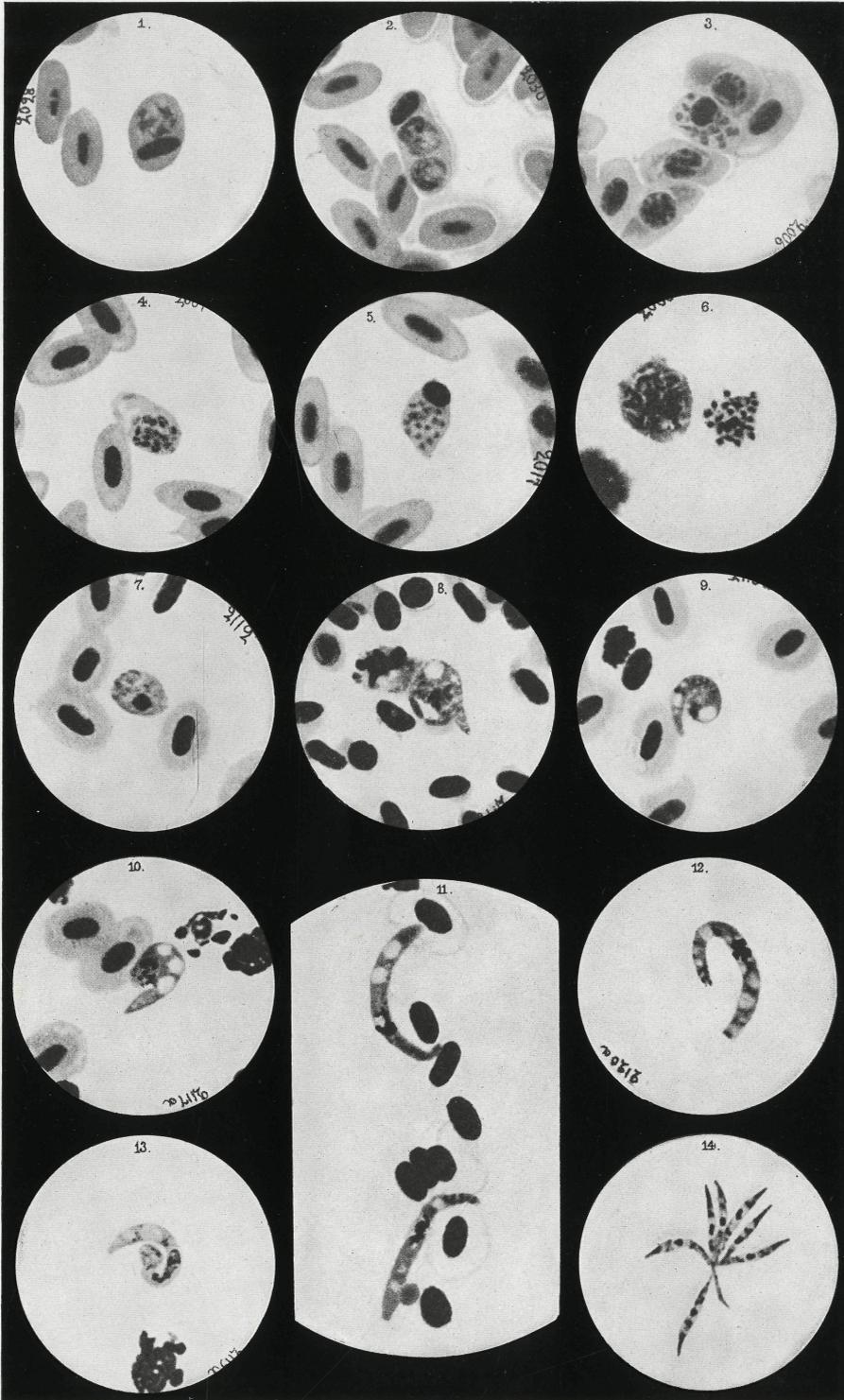
Tafel XXXIII. Entwicklung des Proteosoma im *Culex nemorosus*.

- Fig. 1. Magen einer stark infizierten Mücke. Oben die stark gewundenen Malpighischen Schläuche, unten der sackförmige Magen. Letzterer ist dicht besetzt mit kugelförmigen Parasiten. Die Mücke war vor der Reifung der Parasiten gestorben, offenbar infolge der sehr starken Infektion. Im frischen Zustande photographiert. Vergr. 80 mal.
 Fig. 2. Kugelförmige Parasiten an der Außenwand des Mückenmagens, etwa dem 2. bis 3. Tage der Entwicklung entsprechend. Im Innern der Kugeln ein Bläschen, welches einige Pigmentkörnchen enthält. Im frischen Zustande photographiert. Vergr. 1000 mal.
 Fig. 3 u. 4. Eine Gruppe von Kugeln, in welchen die Bildung von Sichelkeimen vor sich geht. Beide Aufnahmen zeigen dieselbe Stelle in verschiedener Einstellung. Fig. 3 liegt etwas höher als Fig. 4. In der am meisten nach oben gelegenen Kugel sind die sekundären Kugeln deutlich zu sehen. Im frischen Zustande photographiert. Vergr. 1000 mal.
 Fig. 5. Giftdrüse eines *Culex nemorosus* mit Sichelkeimen. Querschnitt. Mit Hämatoxylin gefärbt. In der Mitte der Drüse liegt der mit blattartigen Anhängen versehene Ausführungsgang. Die Sichelkeime liegen in den peripher angeordneten Läppchen der Drüse, sie liegen ungeordnet durcheinander und erscheinen deswegen vielfach quer oder schräg geschnitten und infolgedessen verkürzt. Links von der Giftdrüse liegen die beiden Speicheldrüsen, welche erheblich dunkler gefärbt erscheinen. Vergr. 1000 mal.
 Fig. 6. Zwei Läppchen der Giftdrüse mit Sichelkeimen. Nach einer Zeichnung des Herrn Dr. Winter in Frankfurt a. M. Vergr. 2000 mal.

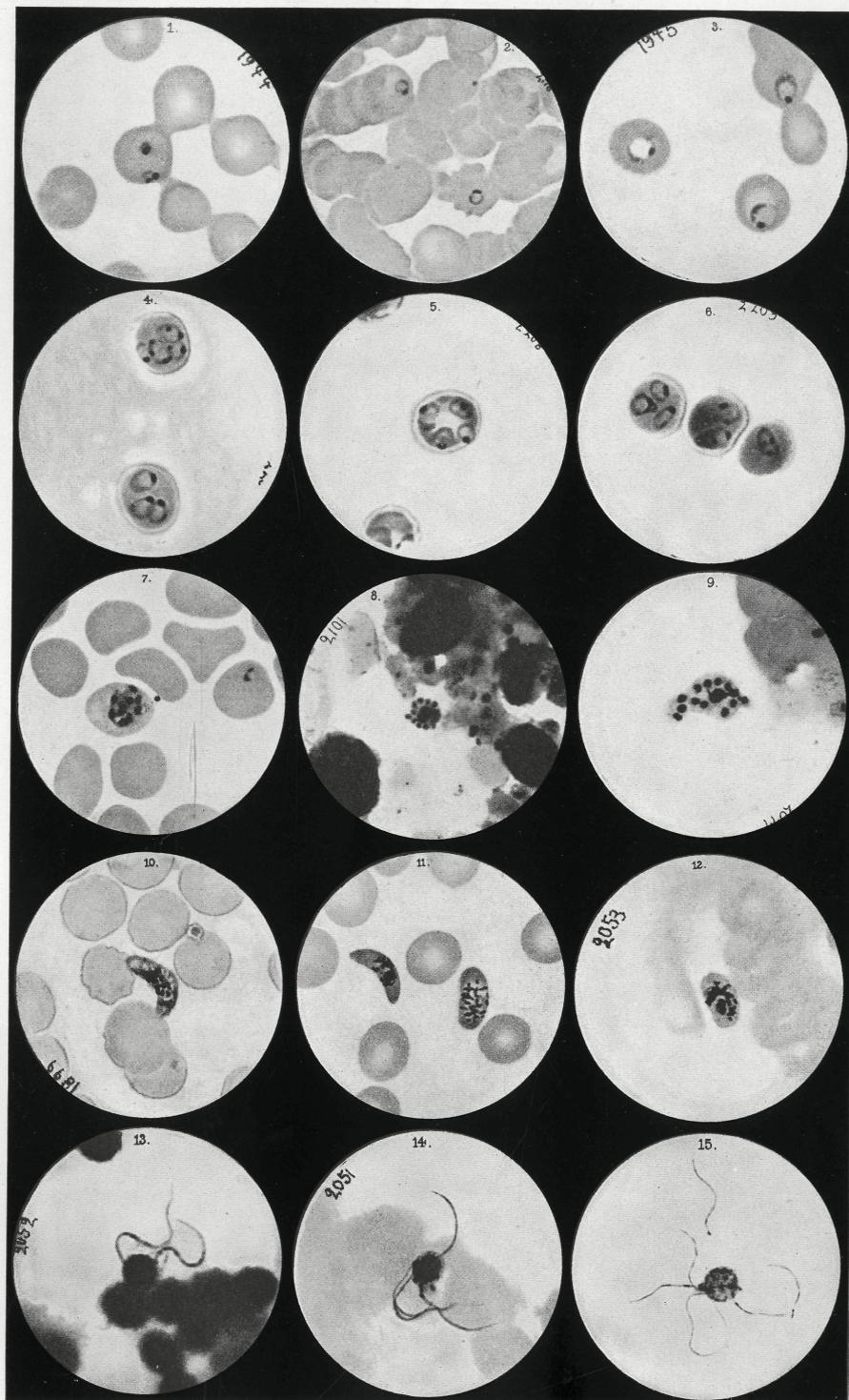
Die Photogramme der drei ersten Tafeln sind von Prof. Zettnow, die der vierten Tafel von Prof. Pfeiffer angefertigt. Beide Herren haben die schwierige Aufgabe, welcher sie sich in liebenswürdigster Weise unterzogen haben, in bekannter Meisterschaft gelöst.



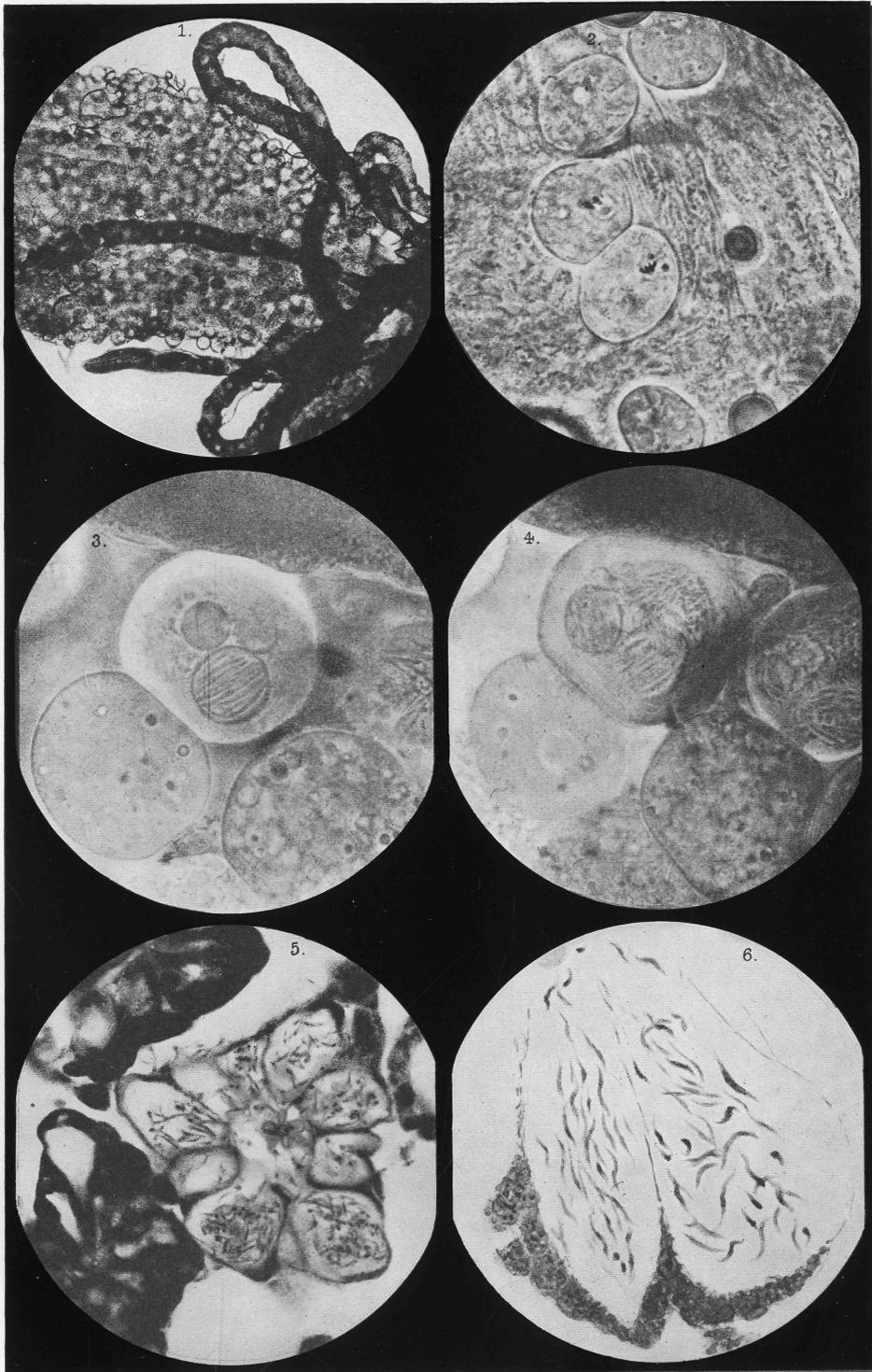
Über die Entwicklung der Malariaparasiten.



Über die Entwicklung der Malariaparasiten.



Über die Entwicklung der Malaria-Parasiten.



Über die Entwicklung der Malariaparasiten.