

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dieter Häussinger

Gibt es Malaria-Rückfälle durch das *Plasmodium ovale*?

Eine kritische Literaturanalyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Dr. phil. Gabriele Franken
(2016)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dot. [Pisa] Joachim Richter

Zweitgutachter: Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch M.A., ML

Heiderose Franken

(1940 – 2003)

Auflistung der Publikationen

- GABRIELE FRANKEN, Alfons Labisch. Blut als notwendiger Faktor für Krankheiten - Erythrozyten, Plasmodien, Malaria. In: Blut. Perspektiven in Medizin, Geschichte und Gesellschaft, ed. Jiri Pesek, Falk Wiesemann, Essen 2011, S. 157-165
- GABRIELE FRANKEN, Alfons Labisch. Medizin als Medium multipler Modernitäten - Transaktionen und Kontingenzen zwischen China, Deutschland und Japan im 19. und frühen 20. Jahrhundert, Tagungsbericht in: Jörg Hacker (Hrsg.), Jahrbuch der Leopoldina 2011, Leopoldina Reihe 3, Jahrgang 57, 2013
- GABRIELE FRANKEN. Walter Kikuth und Lilly Mudrow: Neue Ideen in der Malariaforschung. In: Axel Karenberg, Dominik Groß, Mathias Schmidt (Hrsg.), Forschungen zur Medizingeschichte. Beiträge des „Rheinischen Kreises der Medizinhistoriker“, Band 3, Kassel 2013, S. 173-184
- GABRIELE FRANKEN, Vanessa Miller, Alfons Labisch. The mystery of Relapses in Malaria Research. Zur Publikation angenommen: Epidemien und Pandemien in historischer Perspektive, ed. Jörg Vögele, Thorsten Noack, Stefanie Knöll, Herbolzheim in Vorbereitung

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht

- JOACHIM RICHTER, Gabriele Franken, Alfons Labisch, Heinz Mehlhorn, Dieter Häussinger. What is the evidence for the Existence of *Plasmodium ovale* hypnozoites. In: Parasitology Research 107, 2010, S. 1285-1290.
- GABRIELE FRANKEN, Irmela Müller-Stöver, Martha C. Holtfreter, Susanne Walter, Heinz Mehlhorn, Alfons Labisch, Dieter Häussinger, Joachim Richter. Why *Plasmodium malariae* infections sometimes occur in spite of previous antimalarial medication?. In: Parasitology Research 111(2), 2012, S. 943-946

Zusammenfassung

Gegenstand dieser Dissertation ist das *Plasmodium ovale*, ein humanpathogener Parasit, der bei infizierten Menschen Malaria auslösen kann. Das *Plasmodium ovale* wurde 1922 durch John Stephens in die Forschung eingeführt. Aber erst in den 1930er Jahren wurden Experimente mit dieser Plasmodienart durchgeführt und klinische Fallberichte verfasst. Nur allmählich wurde das *Plasmodium ovale* als viertes humanpathogenes Plasmodium in der Forschungsliteratur akzeptiert. In seiner Morphologie weist es sowohl Merkmale von *Plasmodium vivax* als auch von *Plasmodium malariae* auf. Sein Vorkommen beschränkt sich nicht nur - wie ursprünglich angenommen - auf Westafrika und einen kleinen Teil von Südostasien. Berichte von *Plasmodium ovale*-Erkrankungen finden sich im ganzen Verbreitungsgebiet der Malaria auf der Welt, so auch in Afrika, Asien und Südamerika. Der Schwerpunkt dieser Dissertation liegt in der Untersuchung der Rückfälle bei *Plasmodium ovale*-Infektionen. Die Rückfälle bei der Malaria werden einzelnen Plasmodienarten, darunter vornehmlich dem *Plasmodium vivax* und dem *Plasmodium ovale*, zugeschrieben. Sie stellen seit Anbeginn der Malariaforschung ein Problem nicht nur in der Forschung, sondern auch bei der Behandlung der Malaria dar. Der Gedanke von Sydney James 1931 führte auf den Weg, der bis heute akzeptiert ist: die Parasiten durchlaufen ein Gewebestadium; dieses ist für die Rückfälle verantwortlich. Das Gewebestadium wurde Ende der 1940er/Anfang der 1950er Jahre in England bei den humanpathogenen Plasmodienarten nachgewiesen. Die für die Rückfälle verantwortlichen schlafenden Parasiten, die Hypnozoiten, konnten erst Anfang der 1980er Jahre durch ein neues Verfahren mit fluoreszierenden Antikörpern nachgewiesen werden. Mit dieser Technik wurden Hypnozoiten bei *Plasmodium vivax* und *Plasmodium cynomolgi* gesehen. Hingegen wurden keine Hypnozoiten bei *Plasmodium ovale* nachgewiesen. Versuche mit dieser Methode bei dieser Plasmodiumspezies sind nicht publiziert worden. Vielmehr wurden die Untersuchungsergebnisse von *Plasmodium vivax* und *Plasmodium cynomolgi* schlichtweg im Analogieschluss auf das *Plasmodium ovale* übertragen.

Trotzdem geht insbesondere die klinische Literatur davon aus, dass *Plasmodium ovale* Rückfälle initiieren kann. Der Grund sind klinische Fallbeispiele, die Rückfälle bei *Plasmodium ovale*-Infektionen beschreiben. Insgesamt werden in dieser Dissertation ca. 120 Infektionen vorgestellt, die in die Kategorie *long latency* fallen. Dies sind Beispiele, bei denen eine *Plasmodium ovale*-Infektion erst nach einer längeren Latenzzeit ausbricht. Sie sind zwar nicht beweisend für ruhende Parasiten, stellen aber die Fragen, warum die Infektion erst verspätet ausbricht und warum dies möglich ist. Außerdem werden 41 klinische Beispiele aufgeführt, in denen Rückfälle bei *Plasmodium ovale* beschrieben werden. Damit gibt es zwar gut dokumentierte, aber im Gegensatz zu *Plasmodium vivax*, erstaunlich seltene *Plasmodium ovale* Rückfälle. Die Fallbeschreibungen legen den Schluss nahe, dass *Plasmodium ovale* persistierende Formen ausbildet. Es kann zu einem verzögerten Ausbrechen der Infektion oder zu Rückfällen bei *Plasmodium ovale* kommen. Der mikrobiologische Nachweis des Hypnozoitenstadiums des *Plasmodium ovale* steht indes nach wie vor aus.

Abkürzungen

A.	Anopheles
B. T.	benign tertian
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
EE	exoerythrocytic
FA	fluorescent antibody
H.	Haemamoeba
i. e.	id est; das heißt
IFA	indirect fluorescent antibody technique
IFAT	Indirekte-Fluoreszenz-Antikörper- Technik
Jhds.	Jahrhunderts
Gr.	Griechisch
L.	Latein
pCt	Prozent
P.	Plasmodium
PI.	Plasmodium
PbICP	<i>Plasmodium berghei</i> inhibitor of cysteine proteases
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeiner Problemstellung: Rekurrenz bei Malaria	1
1.2 Aktueller Forschungsstand: Hypnozoiten und Rückfälle bei Malaria	1
1.3 Wissenschafts-historische und -theoretische Fragestellung	1
1.4 Aufbau der Arbeit	2
1.5 Klinische Relevanz der Fragestellung	2
1.6 Bemerkung zur ethnischen Grundfrage der Menschenexperimente	3
2. Die Rückfälle bei <i>Plasmodium ovale</i> im Lichte der Forschungsliteratur	4
2.1 Methode und Material	4
2.2 Suchverfahren	4
2.3 Standardwerke	5
2.4 Veröffentlichungen von Institutionen	6
2.5 Zeitschriften	7
3. Das <i>Plasmodium ovale</i>	9
3.1 Eine vierte humanpathogene Plasmodienart: das <i>Plasmodium ovale</i>	9
3.1.1 Ausgangssituation	9
3.1.2 Gibt es neben den drei etablierten Arten weitere Plasmodienarten?	10
3.1.3 Frühe Beschreibungen von <i>P. ovale</i>	11
3.1.4 Identifikation einer vierten Art: <i>P. ovale</i>	12
3.1.5 Bestimmung eines Parasiten	14
3.1.6 <i>P. ovale</i> rückt in den Focus der Forscher	15
3.1.7 Klinische Fälle von <i>P. ovale</i> -Infektionen	17
3.1.8 Zweifel an der Existenz einer vierten humanpathogenen Plasmodienart	19
3.1.9 Ablehnung und Zustimmung	20
3.1.9.1 Weitere Zweifel	22
3.1.9.2 Aber auch Anerkannt	22
3.1.10 Weitere Entwicklungen	24
3.2 Das <i>Plasmodium ovale</i> im Vergleich zu anderen Plasmodienarten	25
3.2.1 Blutausstrich und Dicker Tropfen	25
3.2.2 Färbemethoden.....	26
3.2.3 Charakteristische Merkmale zur Unterscheidung der Parasiten	29
3.2.4 Morphologische Beschreibung von <i>P. ovale</i>	31
3.2.4.1 <i>P. ovale</i> : Ähnlichkeiten mit <i>P. malariae</i> ?	31
3.2.4.2 Übereinstimmung von charakteristischen Merkmalen mit <i>P. vivax</i> ..	33
3.2.4.3 Übereinstimmung von charakteristischen Merkmalen mit <i>P. malariae</i>	34
3.2.4.4 Ausschlussverfahren zur Identifizierung von <i>P. ovale</i>	34
3.2.4.5 <i>P. ovale</i> morphologisch zwischen <i>P. malariae</i> und <i>P. vivax</i>	34
3.2.5 Die Einordnung von <i>P. ovale</i> ändert sich unabhängig von den frühen Ergebnissen	36
3.2.6 Einordnung durch die PCR	36
3.3 Probleme bei der Identifizierung von <i>Plasmodium ovale</i>	37
3.3.1 <i>P. ovale</i> : leicht zu übersehen	38
3.3.2 <i>P. ovale</i> : Verwechslung mit anderen Parasiten möglich	38
3.3.3 <i>P. ovale</i> : in Mischinfektionen zu finden	40

3.3.4	Seltene Identifizierung durch schlecht ausgestattete Labore	41
3.3.5	Ausblick	42
3.4	Das Vorkommen von <i>P. ovale</i>	42
3.4.1	Literatur, die zur Erhebung der Daten Verwendung findet	43
3.4.2	Das Vorkommen von <i>P. ovale</i> : eine kurze Einführung	45
3.4.3	Europa und die UdSSR	47
3.4.4	Nordafrika, Naher- und Mittlerer Osten und der Kaukasus	54
3.4.5	Afrika	56
3.4.6	Exkurs: Die <i>Duffy</i> -Negativität	57
3.4.7	West-Afrika	58
3.4.8	Zentral-Afrika	70
3.4.9	Ost- und Süd-Afrika	73
3.4.10	Asien und Ozeanien	81
3.4.11	Amerika	88
3.4.12	Ausblick	91
3.5	Zusammenfassung und Diskussion	92
3.5.1	Zusammenfassung	92
3.5.2	Diskussion	98
3.5.2.1	Das <i>Plasmodium ovale</i> ist eine eigenständige Spezies und nicht abhängig von <i>P. vivax</i>	98
3.5.2.2	Das <i>Plasmodium ovale</i> kommt in zahlreichen Gebieten vor	101
4.	Das latente Gewebestadium als Auslöser von Rückfällen	107
4.1	Erste Vermutungen über ein Gewebestadium	107
4.1.1	Vermutungen vor 1900	107
4.1.2	Durchlaufen die Plasmodien ein weiteres Stadium?	112
4.1.3	Nachweis der Gewebsformen in der Vogel malaria	115
4.2	Der mikroskopische Nachweis von Gewebestadien bei human-pathogenen Plasmodien	117
4.2.1	Ergebnisse der Vogel malaria auch bei humanpathogenen Plasmodien	117
4.2.2	Der Nachweis von möglichen Gewebeformen bei Menschen	118
4.2.3	Der Nachweis von Gewebeformen bei	121
4.2.3.1	<i>P. cynomolgi</i>	121
4.2.3.2	<i>P. vivax</i>	124
4.2.3.3	<i>P. falciparum</i>	125
4.2.3.4	<i>P. ovale</i>	126
4.2.3.5	<i>P. malariae</i>	129
4.3	Das Gewebestadium als Ursache für Rückfälle	130
4.3.1	Die Hypothese des exo-erythrozytären Stadiums des Parasiten als Ursache der Rückfälle	131
4.3.1.1	Der Nachweis persistierender Parasiten	131
4.3.1.2	Persistierende Parasiten bei <i>P. ovale</i>	135
4.3.1.3	Kritik an der Hypothese vom exo-erythrozytären Stadium als Ursache der Rückfälle	137
4.3.1.4	Zweifel an einer zweiten, dritten oder weiteren Generation des Parasiten als Ursache der Rückfälle	142
4.3.2	Weitere Überlegungen zur Entstehung von Rückfällen	143

4.3.2.1	Heterologe Sporozoiten als möglicher Verursacher der Rückfälle	143
4.3.2.2	Gibt es verschiedene Sporozoitenarten?	143
4.3.2.3	Genetische Regelung?	145
4.4	Die Hypnozoiten als Ursache der Rückfälle	146
4.4.1	Schlafende Parasiten als Ursache von Rückfällen	146
4.4.2	Verschiedene Untersuchungen zur Hypothese der schlafenden Parasiten	147
4.4.3	Ein neues Untersuchungsverfahren: Fluoreszierende Antikörper	148
4.4.3.1	Fluoreszierende Antikörper als Screeningmethode des Malariaparasiten im Wirt bzw. Zwischenwirt	150
4.4.3.2	Die Forschungsarbeiten von Wojciech Krotoski: Auf dem Weg zum Nachweis von Hypnozoiten	151
4.4.3.3	Exkurs: der Begriff Hypnozoit	153
4.4.4	Die Entdeckung der Hypnozoiten: die Ursache von Rückfällen	154
4.4.5	Erste Kritik an der Hypnozoiten -Theorie	155
4.4.6	Die Theorie wird zum Konzept: das Jahr 1982	157
4.4.7	Gibt es einen Nachweis von Hypnozoiten bei <i>P. ovale</i> ?	161
4.4.8	Uneingeschränkte Zustimmung zum Hypnozoiten -Konzept?	163
4.5	Zusammenfassung und Diskussion	169
4.5.1	Zusammenfassung	169
4.5.2	Diskussion	172
4.5.2.1	Wissenschaftler und Techniken	172
4.5.2.2	<i>P. ovale</i> ist ein eigenständiger Parasit	174
4.5.2.3	Offene Fragen	175
4.5.2.4	Warum bilden <i>Plasmodien</i> ruhende Gewebestadien?	182
5.	Rückfälle bei <i>P. ovale</i> an klinischen Beispielen	183
5.1	Begriffsdefinitionen	183
5.1.1	<i>Recrudescence</i> , <i>relapse</i> , <i>recurrence</i>	185
5.1.2	Inkubationszeit, <i>prepatent period</i> , <i>long latency</i>	190
5.2	Klinische Beobachtungen bei <i>P. ovale</i>	192
5.2.1	<i>P. ovale</i> -Infektionen: eine milde Erkrankung?	193
5.2.2	<i>P. ovale</i> -Infektionen: eine geringe Parasitämie?	194
5.2.3	<i>P. ovale</i> -Infektionen: bei Kindern häufig?	195
5.2.4	<i>P. ovale</i> -Infektionen: in Verbindung mit anderen Erkrankungen	195
5.3	Ausgewählte Medikamente bei der Therapie der Malaria	197
5.3.1	Chinin	197
5.3.2	Plasmochin	198
5.3.3	Atebrin	200
5.3.4	Chloroquin (4-Aminochinolon)	201
5.3.5	Primaquin	203
5.4	Klinische Fallbeispiele von <i>P. ovale</i> -Infektionen	205
5.4.1	Fallbeispiele für <i>long latency</i>	206
5.4.1.1	Klinisches Beispiel bei Neurosyphilis	207
5.4.1.2	Studien von importierten Fällen	207
5.4.1.3	Einzelfälle von importierter <i>P. ovale</i> -Malaria (keine Prophylaxe)	208
5.4.1.4	Einzelfälle von importierter <i>P. ovale</i> -Malaria (Prophylaxe eingenommen)	214

5.4.2	Gibt es Fallbeispiele, die eine Aussage darüber zulassen, dass <i>P. ovale</i> keine Rückfälle hervorruft?	221
5.4.2.1	Klinische Beispiele für <i>P. ovale</i> -Infektionen bei Neurosyphilispatienten	223
5.4.2.2	Natürliche Infektionen mit <i>P. ovale</i> ohne Rückfälle.....	224
5.4.3	Fallbeispiele für unsichere Rückfälle	227
5.4.3.1	<i>P. ovale</i> als Auslöser der ersten Malariainfektionen?	227
5.4.3.2	<i>P. ovale</i> -Infektionen trotz Primaquin	239
5.4.4	Rückfälle bei <i>P. ovale</i> -Infektionen	240
5.4.4.1	Rückfälle bei <i>P. ovale</i> in Studien, Experimentalserien und retrospektiven Analysen	241
5.4.4.2	Rückfälle bei <i>P. ovale</i> an Einzelbeispielen	248
5.4.4.3	Rückfälle bei <i>P. ovale</i> -Infektionen nach Primaquintherapie	256
5.5	Zusammenfassung und Diskussion	261
5.5.1	Zusammenfassung	261
5.5.2	Diskussion	264
6. Fazit	268
7. Quellen- und Literaturverzeichnis	273

1. Einleitung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob *Plasmodium (P.) ovale* Malariarückfälle verursacht. Der Arbeit liegt die gesamte weltweit verfügbare Literatur zugrunde, jedenfalls soweit sie über die modernen Recherchemethoden und die bibliothekarische Fernleihe ermittelt und beschafft werden konnte. Diese Literatur wurde nach der eingangs gestellten Frage analysiert. Daraus resultiert der Titel der Dissertation: "Gibt es Malaria-Rückfälle durch das *Plasmodium ovale*? Eine kritische Literaturanalyse".

1.1 Allgemeine Problemstellung: Rekurrenz bei Malaria

Lange Zeit galt die Malaria als nicht heilbar. Dass sich dieser Eindruck in das kulturelle Gedächtnis der Menschheit eingebrannt hat, lag unter anderem an einem Phänomen: dem Wiederauftreten der Erkrankung nach einer vermeintlich erfolgreichen Behandlung bzw. nach einem langfristigem Aufenthalt in malariafreien Regionen. Diese rekurrenzende Malaria wird heute sprachlich in *recrudescence*, das erneute Auftreten der Erkrankung, und *relapse*, den Rückfall in die Erkrankung, unterschieden. Die Abläufe dieses Phänomens wurden über Jahre hinweg durch zahlreiche Pioniere der Malariaforschung untersucht. Heute wird *recrudescence* mit persistierenden Blutparasiten in Verbindung gebracht, während *relapse* auf gleichsam schlafende, daher *Hypnozoiten* genannte Parasiten in der Leber zurückgeführt wird.¹

1.2 Aktueller Forschungsstand: Hypnozoiten und Rückfälle bei Malaria

In der Forschungsliteratur werden solche schlafenden Parasiten oder *Hypnozoiten* mit bestimmten Plasmodienarten in Verbindung gebracht. Unter den vier als humanpathogen bezeichneten Parasiten sind dies *P. vivax* und *P. ovale*.² Aber auch die Affenplasmodien *P. cynomolgi*, *P. simiovale* und *P. fieldi* führt die Forschungsliteratur als *Hypnozoiten*-Produzenten auf.³

1.3 Wissenschafts-historische und -theoretische Fragestellung

Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit ist die jahrzehntelang angenommene, enge Beziehung zwischen *P. vivax* und *P. ovale*. 1966 schreibt der britische Malariologe Percy Cyril Claude Garnham in seinem Standardwerk über Malaria Parasites and other Haemosporidiae: „The two human tertian parasites, *P. vivax* and *P. ovale*, are so much like that at first they were not differentiated from one another, []“⁴ Diese enge Beziehung stellt für manche Wissenschaftler, wie weiter unten zu diskutieren sein wird,

¹ Collins 2007, S. 919

² Dembele et al. 2011

³ Cogswell 1992, S. 28

⁴ Garnham 1966, S. 216

sogar eine Verwandtschaft dar. Forschungsergebnisse, die anhand der Plasmodienart *P. vivax* erzielt wurden, wurden daher wegen ihrer angeblichen Verwandtschaft ohne weiteres auf *P. ovale* übertragen.

Inzwischen gibt es technische Möglichkeiten, genetische Untersuchungen der einzelnen Parasitenarten durchzuführen. Phylogenetische Stammbäume zeigen wahrscheinliche Entwicklungszusammenhänge in der Evolution der einzelnen Parasiten auf. Hinsichtlich der hier zu behandelnden Frage weisen diese Untersuchungen vor allem eines nach: *P. ovale* steht nicht (!) in enger Verwandtschaft zu *P. vivax*.⁵ Damit ist es nicht länger statthaft, die Forschungsergebnisse, die bei *P. vivax* gewonnen wurden, ungeprüft auf *P. ovale* zu übertragen.

In der vorliegenden Arbeit wird in Präzisierung der eingangs erwähnten Frage untersucht,

- wie es im Laufe der Erforschung des Rückfalls bei *P. ovale* zu der Annahme kam, dass dieser spezifische Parasit Hypnozoiten aufweist,
- wie sich dies in der Forschungsliteratur widerspiegelt und
- ob dies letztlich als wissenschaftliche Tatsache gelten kann.

1.4 Aufbau der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Themenkomplexe erarbeitet, die die Frage nach der Existenz von *Hypnozoiten* bei *P. ovale* näher beleuchten. Untersucht wird das Thema in einem Zeitraum von ca. 1900 bis zur Gegenwart. In Kapitel 3 soll zunächst aufgezeigt werden, wie *P. ovale* letztlich von der Wissenschaftsgemeinschaft als eigenständige Art akzeptiert worden ist. Untersucht wird in diesem Zusammenhang auch seine weltweite Verbreitung. In Kapitel 4 wird geklärt, ob es einen wissenschaftlichen Nachweis von *Hypnozoiten* bei *P. ovale* gibt und mit welchen labortechnischen Möglichkeiten dieser Nachweis möglich wäre. Schlussendlich wird in Kapitel 5 geklärt, ob klinische Fälle von experimentell oder natürlich erworbenen *P. ovale* Erkrankungen Aufschluss über Rückfälle bei dieser Plasmodienart geben. Jedes der drei Kapitel wird durch eine dem jeweiligen Kapitel zugeordnete Zusammenfassung und eine Diskussion zu offenen Fragen abgeschlossen. Im Fazit (Kapitel 6) der gesamten Arbeit werden die Schlussfolgerungen zusammengefasst und ein Ausblick auf die heutigen Thesen zu Rückfällen bei der Malaria gegeben.

1.5 Klinische Relevanz der Fragestellung

Für den Arzt hat die Frage, ob *P. ovale* *Hypnozoiten* produziert, eine besondere klinische Relevanz. Denn nicht jedes bei Malaria eingesetzte Medikament wirkt auf die

⁵ Siehe Grafik in: Carter und Mendis 2002, S. 575

in der Leber persistierenden Parasiten. Diese Eigenschaft wird heute einzig dem nicht unumstrittenen Medikament Primaquin zugewiesen.⁶ Die Standarddosis darf wegen der eintretenden Hämolyse nicht bei Patienten mit einer fehlenden Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase eingesetzt werden.⁷

1.6 Bemerkung zur ethischen Grundfrage der Menschenexperimente

Vor allem in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts sind die Ergebnisse der Malariaforschung mit Experimenten an Menschen verknüpft gewesen. Zunächst wurden bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts Experimente an sogenannten Paralytikern durchgeführt, bevor man dazu überging, Freiwillige als Untersuchungsobjekt in die Malariaforschung einzubeziehen. Mit Paralytiker werden generell gelähmte Patienten bezeichnet. Im historisch-klinischen Jargon werden mit dem Begriff Paralytiker indes Patienten benannt, die an einer Neurolyse mit einer fortschreitenden Paralyse leiden. Aus klinischen Beobachtungen hatte man erkannt, dass es Neurolytikern, die eine Krankheit mit hohem Fieber durchmachten, besser ging, wenn das Fieber überstanden war. Seinerzeit gab es keine Therapiemöglichkeit der Neurolyse. Daher führte u.a. der österreichische Psychiater Julius Wagner von Jauregg 1917 die künstliche Infektion von Neurolytikern mit Malariaparasiten in die psychiatrischen Kliniken ein.⁸ Wagner von Jauregg wurde dafür 1927 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Die Malariatherapie der Neurolyse öffnete dem Experiment an Menschen Tor und Tür. Denn während der Patient die Fieberschübe mehrmals durchlebte, konnte die Malaria klinisch beobachtet und der Parasit anhand von Blut- oder Gewebeanstrichen studiert werden. Diese Art der Therapie setzte sich einschliesslich der Menschenversuche in vielen europäischen Ländern durch. Ein großes Zentrum war z. B. das Horton Malaria Laboratorium in Epsom (Surrey), an dem englische Malariologen vielfältige Experimente an Paralytikern durchführten.

Anschaulich könnte dargestellt und erörtert werden, unter welchen fragwürdigen Bedingungen es zu den Ergebnissen in der Malariaforschung kam. Aber eine ethisch-moralische Untersuchung des Themas Menschenexperimente bei Malaria würde hier zu weit führen und erfolgt daher nicht.

⁶ In Auswahl: John et al. 2012; Dembele et al. 2011; Haydoura et al. 2011

⁷ Goller et al. 2007, S. 203

⁸ Bereits 1890 versuchte Wagner-Jauregg chronische Geisteskrankheiten mittels künstlich herbeigeführter Fieberschübe zu beeinflussen. Gerstmann 1928, S. 9 Die Wirkungsweise, die bei dieser als Infektionstherapie der progressiven Paralyse bezeichneten Methode zugrunde liegt, war zum damaligen Zeitpunkt noch nicht geklärt. Allerdings nahm man 1928 an, dass durch die Fieberschübe der Syphilisparasit, die Spirochäten, geschädigt würde, wenn nicht sogar zum Absterben gebracht werden konnte. Gerstmann 1928, S. 204

2. Die Rückfälle bei *Plasmodium ovale* im Lichte der Forschungsliteratur

2.1 Methode und Material

Der methodische Ansatz dieser Arbeit ist eine systematische Durchsicht der Forschungsliteratur zu den oben aufgeführten Themenkomplexen samt zentraler Begriffe wie *Plasmodium ovale*, *relapse* und *Hypnozoiten*. Untersuchungsmaterial sind in erster Linie Fachaufsätze und vereinzelt Bücher, die für die Meinungsbildung in der Fachwelt maßgeblich waren. Archivmaterial oder unveröffentlichte Studien werden nicht herangezogen, da sie kaum Einfluss auf den Forschungsstand besaßen. Dabei sind nicht die Untersuchungsmethoden selbst, sondern ihre Vorannahmen und Ergebnisse Gegenstand der Untersuchung. Sie werden hier referiert, um einen Einblick in die Forschungspraxis und deren Bedingungen zu geben. Sie werden jedoch nicht aus heutiger Sicht als falsch oder richtig kommentiert. Denn nicht die Richtigkeit eines Forschungsergebnisses steht im Vordergrund, sondern allein die Auswirkung der publizierten Ergebnisse auf die Meinungsbildung innerhalb von Forschung und Klinik.

2.2 Suchverfahren

Die Literatur zum Thema Malaria ist sehr umfangreich. Bei einem Suchverfahren können Schlagworte in Suchmaschinen helfen, Literatur zu bestimmten Themenbereichen zu finden. Es gibt spezielle Datenbanken wie z. B. das medizinisch ausgerichtete Rechercheportal PubMed der US-amerikanischen National Library of Medicine oder das SciVerse, ein Portal des Elsevier-Verlags. Bei der Recherche ist man allerdings abhängig von den durchsuchbaren Textteilen oder von der eingespeisten Literatur, die durch den Betreiber vorgegeben ist. So kann in PubMed nicht davon ausgegangen werden, dass die Literatur vor 1950 systematisch erfasst wurde. Diese Literatur wird erst nach und nach in die Datenbank aufgenommen. Bei einem weiteren Suchverfahren kann durch das sogenannte Schneeballsystem gezielt in bereits bekannten Aufsätzen zu einzelnen Themen bestimmte Fachliteratur gesucht werden.

Gibt man probeweise den Begriff Malaria z. B. in PubMed ein, erhält man stattliche 64.581 bibliographische Angaben.⁹ Diese Zahl kann sich allerdings jeden Tag vermehren, da kontinuierlich neue Artikel hinzukommen. Ergänzt man den Begriff Malaria in der gleichen Datenbank durch das Titelstichwort *relapse*, so reduziert sich das Ergebnis auf 1.058. Tauscht man den Begriff *relapse* gegen *Hypnozoiten* aus, erhält man nur noch 74 Hinweise. Wird diese Begriffskombination durch die Suche

⁹ Abfrage vom 26.1.2013. Die weiteren Abfragen erfolgten am gleichen Tag.

nach *Plasmodium ovale* ergänzt, liegen ganze 10 Resultate vor.¹⁰ Diese geben keinesfalls ausreichend Aufschluss über das Thema. Auch geben sie keine Übersicht zum Thema *P. ovale* und *Hypnozoiten*. Denn sie thematisieren andere Schwerpunkte wie beispielsweise den Einsatz bestimmter Medikamente. Dies liegt u. a. daran, dass zumeist nur nach Stich- bzw. Schlagworten innerhalb der Abstracts gesucht wird. Steht der gesuchte Begriff nicht im Suchverzeichnis, kann er nicht gefunden werden.

Die erste online Recherche zeigt hingegen eins: das Thema *Hypnozoiten* bei *P. ovale* wird in der Forschungsliteratur kaum wahrgenommen und diskutiert.¹¹ Gleichwohl werden *Hypnozoiten* bei *P. ovale* in zahlreichen Publikationen als gegeben angenommen und diskutiert.

2.3 Standardwerke

Die Forschungsliteratur zum Thema kann unterschieden werden in Standardwerke, die das zu ihrer Entstehungszeit als bewiesen angesehene Wissen zur Malaria wiedergeben, oder in Aufsätze, in denen die neuesten Forschungsergebnisse zur Malaria dem Fachpublikum präsentiert werden. Von den Standardwerken müssen hier besonders die zahlreichen Ausgaben des englischen *Manson's tropical diseases* hervorgehoben werden. Die erste Ausgabe gab Patrick Manson selbst 1898 unter dem Titel *Tropical Diseases: a Manual of the Diseases of Warm Climates* in London heraus.¹² Die neueste Ausgabe dieses Standardwerkes erschien 2009 in der 22. Auflage.¹³

In Deutschland gaben 1925 Reinhold Ruge, Max zur Verth und Peter Mühlens ein Werk über die Krankheiten und Hygiene der warmen Länder heraus, das die Autoren als Leitfaden für die Praxis ansahen¹⁴. Es erschien in mehreren Auflagen.

Das 1949 veröffentlichte, zweibändige Werk *Malariology*, herausgegeben vom amerikanischen Bakteriologen Mark Frederick Boyd, zeigte umfangreiche Aspekte in der Malariaforschung zur Mitte des 20. Jahrhunderts auf.

All diese Standardwerke gehen mehr oder weniger auf *P. ovale* ein und behandeln ebenfalls das Thema Rückfall bei einer Malariaerkrankung - dies selbstverständlich immer im Licht der jeweiligen Forschungsergebnisse. Eine ausführliche und systematische Darlegung der hier untersuchten Frage nach Rückfällen bei *P. ovale* erfolgt in der gesamten Standardliteratur jedenfalls nicht.

¹⁰ Dembele et al. 2011; Markus 2011; Richter et al. 2010; Gallien et al. 2008; Oliver et al. 2008; Laloo et al. 2007; Bayram Delibas et al. 2005; White 1996; Silbermann und Stuver 1992; Cogswell et al. 1991

¹¹ Bei der online Recherche findet sich wohl der bereits zu dieser Arbeit veröffentlichte Aufsatz: Richter et al. 2010

¹² siehe Auflistung in: Manson-Bahr 1935

¹³ Cook und Zumla 2009

¹⁴ Ruge et al. 1925

2.4 Veröffentlichungen von Institutionen

Verschiedene Institutionen veröffentlichen zu dem hier zu behandelnden Thema Aufsätze und Berichte, so die Weltgesundheitsorganisation (= WHO) und das Centers for Disease Control and Prevention (= CDC). In den Veröffentlichungen der WHO sind es beispielsweise der Italiener Augusto Corradetti¹⁵ und die Russen A. J. Lysenko und A. E. Beljaev¹⁶, die über das *P. ovale* berichten. Das CDC veröffentlicht jährlich Berichte über Malariainfektionen in den USA unter dem Titel Malaria Surveillance. Seit 1998 sind die Berichte im Internet zugänglich. Diese Veröffentlichungen sind eine rein auf Daten basierte, schematische Darstellung der Malariafälle, die in den USA innerhalb eines Jahres registriert werden. Gleichbleibend sind diese Berichte unterteilt in die Abschnitte: Introduction, Methods, Results, Discussion, References, Appendix. Dabei wiederholen sich bestimmte Abschnitte von Jahr zu Jahr, nur die Daten werden dem Jahr entsprechend ausgetauscht.

Geprägt sind diese Berichte von Statistiken, die dem ausformulierten Text, den Tabellen und den Graphiken zu Grunde liegen. Zu ersehen ist, in welchem Staat der USA welche Malariainfektion auftritt, und welches Ursprungsland der Infektion zugeordnet werden kann. Aufgeteilt in Militärangehörige, Zivilisten der USA und Nichtamerikaner kann über 30 Jahre hinweg ein An- bzw. Abschwelen von Malariainfektionen in den USA beobachtet werden. Das Hauptaugenmerk liegt in diesen Berichten auf den Auswirkungen durch *P. falciparum*- und *P. vivax*-Infektionen. *P. malariae* und *P. ovale* spielen eine eher untergeordnete Rolle. Dies ist z. B. in dem ausformulierten Abschnitt zu den Plasmodienspezies¹⁷ oder in der Diskussion¹⁸ zu erkennen. Erst in den Berichten ab 2007 nimmt das Interesse an anderen Bereichen der Malaria zu. Zu erkennen ist dies z. B. an der Thematisierung der Transfusionsmalaria¹⁹ oder an der Behandlung des Themas *P. knowlesi*²⁰ als eine weitere humanpathogene Spezies. Begründet liegt dies in der Aktualität der Themen. Aber auch *P. malariae* und *P. ovale* rücken mehr in den Focus.

Dass in dieser Promotionsarbeit behandelte Thema der Rückfälle bei *P. ovale* wird nur gelegentlich gestreift. Unter dem Abschnitt Definitions wird der Begriff Relapsing malaria kontinuierlich in nahezu denselben Worten aufgeführt.²¹ Die Rückfälle werden indes nicht in einer Tabelle erfasst. Das Thema wird nur in wenigen Sätzen abgehandelt. Dabei werden die Fälle von *P. vivax* und *P. ovale* zusammengefasst, so dass nur wenige Aussagen über Rückfälle bei *P. ovale* in diesen Berichten zu finden sind.²² Ausschlaggebend sind die detaillierten Auflistungen,²³ aus denen die Herkunft

¹⁵ Corradetti 1974; Corradetti et al. 1964

¹⁶ Lysenko und Beljaev 1969; Lysenko et al. 1977

¹⁷ Holtz et al. 2001, S. 5–6

¹⁸ Holtz et al. 2001, S. 16–17

¹⁹ Mali et al. 2009, S. 7

²⁰ Mali et al. 2010, S. 13

²¹ Holtz et al. 2001, S. 4

²² Holtz et al. 2001, S. 11

²³ Holtz et al. 2001, S. 7–8

von *P. ovale* Fällen zu ersehen ist. Diese werden unten in Kapitel 3.4 aufgelistet. Einzelne Fälle, darunter zumeist Todesfälle, werden in den Berichten des CDC vor der Diskussion kurz dargelegt. Auch hier handelt es sich in erster Linie um Fälle von *P. falciparum*-²⁴ und *P. vivax*-Infektionen, aber auch vereinzelt *P. malariae*- und *P. ovale*-Infektionen.

2.5 Zeitschriften

Grundlage dieser Literaturanalysen sind die vielfältigen Aufsätze, die bis heute zum Thema Malaria veröffentlicht wurden. Dabei stellen die hier verwandten Aufsätze nur einen kleinen Ausschnitt dar. Zunächst sind verschiedene Forscher aus verschiedenen Ländern, so z. B. aus Deutschland²⁵, Italien²⁶, England²⁷ und Amerika²⁸, an der Diskussion zu *P. ovale* und den Rückfällen bei der Malaria beteiligt. Das Ende des Zweiten Weltkrieges stellt eine Zensur dar. Ab ca. 1945 dominieren die englischsprachigen Länder, allen voran England mit Henry Edward Shortt und Percy Cyril Claude Garnham.²⁹ In den letzten Jahrzehnten sind wieder verschiedene Forscher aus zahlreichen Ländern vertreten.

Zu dem Thema Rückfälle bei *P. ovale* gibt es verschiedene Aufsätze zu unterschiedlichen Themenschwerpunkten: Angefangen mit der Entdeckung des Parasiten und seiner Benennung durch den Engländer John Stephens 1922³⁰, über Beiträge, die sich mit der Morphologie des Parasiten beschäftigen³¹, und Aufsätzen, die den Stellenwert des Parasiten in die jeweilige aktuelle Forschungsthematik einbindet³². Im Vordergrund steht allerdings die Bekämpfung des Parasiten.³³ Als Übersichtswork der neuesten Generation zu *P. ovale* sei hier der Aufsatz der Amerikaner William E. Collins und Geoffrey M. Jeffery *Plasmodium ovale: parasite and disease* von 2005 genannt.³⁴

Neben rein wissenschaftlichen, anhand von Experimenten erstellten Ergebnissen gibt es auch zahlreiche klinische Berichte zu *P. ovale*.³⁵ In ihnen wird das klinische Bild der Erkrankung deutlich, zu dem in verschiedenen Fällen auch die Wiederkehr der Erkrankung nach einer Behandlung zählt.³⁶ Diese sind somit lebendige Zeugnisse für die hier ausgearbeitete Thematik.

²⁴ Holtz et al. 2001, S. 14–16

²⁵ z. B. die Forscher Walter Kikuth und Lilly Mudrow: Kikuth und Mudrow 1941a

²⁶ z. B. der Forscher Giulio Raffaele: Raffaele 1937a

²⁷ z. B. der Forscher Sydney Price James: James 1931b

²⁸ z. B. die Forscher Clay G. Huff und William Bloom: Huff und Bloom 1935

²⁹ z. B. Shortt und Garnham 1948a

³⁰ Stephens 1922

³¹ In Auswahl: Craig 1933; Giovannola 1935; Friedmann 1937; Adler und Zuckerman 1952

³² In Auswahl: Garnham et al. 1954; Bray 1957d; Bray et al. 1963; Chin et al. 1966; Foth 1993

³³ In Auswahl: Bottieau et al. 2005; Gallien et al. 2008;

³⁴ Collins und Jeffery 2005

³⁵ In Auswahl: Eskin 1938; Dixit 1958; Gleason et al. 1970; Diaz Hernández et al. 1984; Fujii et al. 1997; Faye 1998; Cuadros et al. 2002; Bayram Delibas et al. 2005

³⁶ In Auswahl: Manson-Bahr und Muggleton 1945; Chin und Coatney 1971; Coldren et al. 2007;

Festzuhalten ist: Die hier zu behandelnde Frage nach der Existenz von Rückfällen bei *P. ovale* wird zwar phasenweise in der Fachliteratur thematisiert; jedoch gibt es keine umfassende Abhandlung, die alle Blickwinkel berücksichtigt, die zur Beantwortung der Frage notwendig sind.

3. Das *Plasmodium ovale*

Heute zählt das *Plasmodium ovale* (die Gattung *Plasmodium* wird im Weiteren mit *P.* abgekürzt) zu den vier human-pathogenen *Plasmodien* – vier, wenn man von den Affenplasmodien absieht, die, wenn auf Menschen übertragen, ebenfalls Malaria auslösen können (so z. B. *P. knowlesi*).³⁷ Allerdings wurde *P. ovale* nicht immer als eine eigenständige Art akzeptiert. Seit seiner Beschreibung und Benennung durch John Stephens 1922³⁸ stand *P. ovale* als morphologisch-unabhängige Spezies in der Kritik. Verschiedenen Forschern galt es nur als Variante des *P. vivax*³⁹, und noch viele Jahre nach seiner Akzeptanz wurde es als mit diesem eng verwandt angesehen, wie auch die *Plasmodien cynomolgi, simium* und *simiovale*.⁴⁰ So schreiben Percy Shute und M. Maryon 1969: „*P. vivax* and *P. ovale* may be considered as an entity because the two species are closely allied and have about the same life-span in the human host, which is about two years.“⁴¹ Mittlerweile bestätigen genetische Untersuchungen⁴² nicht nur die Richtigkeit der Eigenständigkeit von *P. ovale* als Plasmodienspezies, sondern zeigen auch die Unabhängigkeit von *P. vivax*: *P. ovale* ist weder eine Variante, noch ein Verwandter des *P. vivax*. Wie aber kam es zu der Annahme, dass *P. ovale* Ähnlichkeiten mit *P. vivax* aufweisen sollte?

Des Weiteren soll in diesem Kapitel die Epidemiologie des *P. ovale* aufgezeigt werden. Auch hier gibt es eine einhellige Meinung: *P. ovale* sei ein rarer Parasit. Im Vergleich zum Vorkommen der anderen humanpathogenen Arten trifft dies zu, jedoch stellt sich die Frage, ob sein Vorkommen nicht doch häufiger ist als in der Fachliteratur angenommen wird.

3.1 Eine vierte humanpathogene Plasmodienart: das *Plasmodium ovale*

3.1.1 Ausgangssituation

Den auslösenden Faktor der Malaria entdeckte 1880 der französische Militärarzt (Charles L.) Alphonse Laveran bei Soldaten am Militärkrankenhaus in Constantine (Algerien): Das *Plasmodium*, einen Parasiten, der sich auf Kosten seiner Wirte ernährt und vermehrt.⁴³ Eine der menschlichen Zellen, die der Parasit zum Fortbestehen seiner Art nutzt, ist der Erythrozyt. Der Blutaussstrich war und ist die Untersuchungsmethode der Wahl, um Malaria zu diagnostizieren.⁴⁴ Und so ist es dieses Medium mit dem

³⁷ Chin et al. 1968; Jongwutiwes et al. 2004; Cox-Singh et al. 2008; Luchavez et al. 2008; Bronner et al. 2009; Cox-Singh et al. 2010

³⁸ Stephens 1922

³⁹ Shute und Maryon 1969, S. 782; siehe auch Kommentar: Collins und Jeffery 2005, S. 570

⁴⁰ siehe z. B. Lysenko et al. 1977, S. 541

⁴¹ Shute und Maryon 1969, S. 784

⁴² Carter und Mendis 2002, S. 575

⁴³ Laveran 1880, S. 158

⁴⁴ Ruge und Mühlens 1925, S. 69; Manson-Bahr 1929, S. 10; White 2009, S. 1235

Laveran seine Entdeckung gelingt. Laveran betrachtet den Parasiten in einem frischen Blutpräparat unter einem Mikroskop.

Er selber nennt den Parasiten *Oscillaria malariae*⁴⁵, allerdings setzt sich dieser Name nicht durch. Heute wird der Parasit, den Laveran unter dem Mikroskop betrachtete, *Plasmodium malariae* genannt und ist der Auslöser der Malaria quartana.⁴⁶ Dass es sich nicht um eine Parasitenart, sondern um verschiedene Arten handelte, zeigen weitere Studien. 1886 beschreibt Camillo Golgi zwei der pathogenen Parasitentypen: den Auslöser der Malaria quartana und den Auslöser der Malaria tertiana.⁴⁷ In ihrem Aufsatz *Parasites malariæ chez les oiseaux* resümieren Battista Grassi und Raimondo Feletti 1890: „C'est pour cela que nous distinguons, dans le genre *Haemamoeba*, trois espèces (*H. malariae* de la fièvre quarte, *H. vivax* de la fièvre tierce et *H. praecox* de la fièvre quotidienne avec courtes intermittences etc.)“.⁴⁸ Heute werden die Parasiten, die die Malaria auslösen, einheitlich als Gattung *Plasmodium* bezeichnet.⁴⁹ Unterschieden werden Ende des 19. Jahrhunderts neben dem *P. malariae*, das *P. vivax* und das *P. falciparum*.

3.1.2 Gibt es neben den drei etablierten Arten weitere Plasmodienarten?

Hat sich die Akzeptanz mehrerer Parasitenarten erst einmal durchgesetzt, tauchen in der Literatur immer wieder Berichte über Varietäten der bekannten Malariaparasiten auf, die sich jedoch nicht so leicht und eindeutig von den in der Fachwelt akzeptierten drei Plasmodienarten abgrenzen lassen. So beschreibt 1914 John Stephens⁵⁰ bereits ein *Plasmodium tenue*, während 1916 Evgency Marzinowsky⁵¹ ein *Plasmodium caucasicum* präsentiert.

Der deutsche Tropenmediziner Hans Ziemann beobachtet verschiedene Varietäten des *P. falciparum*⁵². Noch 1929 berichtet Rudolf Reitler⁵³ von einer Varietät des *P. malariae*. Auch Varietäten des *P. vivax* werden in den ersten beiden Jahrzehnten des 20sten Jahrhunderts durch Forscher zur Diskussion gestellt.⁵⁴

⁴⁵ Bruce-Chwatt 1988, S. 24

⁴⁶ Sforza 1948, S. 261; Garnham 1966, S. 257

⁴⁷ siehe Golgi 1886b und Golgi 1886a; sowie Günther 1886, S. 692f

⁴⁸ Grassi und Feletti 1890, S. 300

⁴⁹ Die Bezeichnung des Parasiten als *Plasmodium*, Namensgeber waren Ettore Marchiafava und Angelo Celli 1885, setzte sich erst relativ spät durch. Über Jahre hinweg wurde der Parasit als *Oscillsarua*, *Haemomenas*, *Haemamoeba* oder als *Haemosporidium* bezeichnet. 1954 ordnete die Kommission für zoologische Nomenklatur an, den Parasiten als *Plasmodium* zu führen; Ausnahme war *P. falciparum*, das mit der Bezeichnung *Laverania* geführt werden kann. Bruce-Chwatt 1988, S. 24

⁵⁰ Stephens 1914

⁵¹ Mazinowsky 1916, S. 245–246

⁵² Ziemann 1918, S. 43–46; Ziemann 1924, S. 40–42

⁵³ Reitler 1929, S. 94

⁵⁴ Bock 1939b, S. 327

3.1.3 Frühe Beschreibungen von *P. ovale*

Keine dieser Beschreibungen führt zur Anerkennung einer weiteren, vierten humanpathogenen Plasmodienart. Dies ändert sich erst mit dem Bericht von Stephens 1922, in dem er eine neue Art beschreibt und ihr den Namen *Plasmodium ovale* gibt.⁵⁵ Ob dies allerdings die früheste Beschreibung des heute als viertes humanpathogenes *Plasmodium* angesehenen Parasiten ist, wird in der Literatur bezweifelt. Selbst Stephens schreibt 1927, dass vermutlich er und andere Forscher schon vor seiner Beschreibung und seiner Benennung des *P. ovale* im Jahre 1922 auf diesen Parasiten gestoßen sind, ihn aber als eigenständige Art nicht erkannt haben: „On consulting the literature it would appear that this parasite or other allied form have been described before.“⁵⁶

Diskutiert wird 1910 unter anderem die Beschreibung eines Parasiten durch die Briten John Stephens und Samuel Rickard Christophers vor dem Malariakomitee der Royal Society, den sie in British Central Africa (heutiges Malawi) nachgewiesen hatten. In einer ausführlichen Darlegung heben sie vor allem eine ovale Form des Parasiten heraus, das Kriterium, das Stephens 1922 zur Namengebung nutzt. Eine Zuordnung zu den bereits bekannten Parasiten oder eine Neubenennung erfolgt allerdings nicht.⁵⁷

1914 schreibt Ahmed Emin über die Malariaerkrankung bei Mekkapilgern, die in einem Lazarett auf der Insel Camaran im Roten Meer behandelt wurden. Die große Masse der Pilger, so Emin, litt unter *Plasmodium vivax*, wenige unter *Plasmodium praecox* (*P. falciparum*), *Plasmodium malariae* wurde nicht nachgewiesen. Auch Doppelinfektionen mit *P. vivax* und *P. praecox* liegen vor. Unter diesen Pilgern findet er bei sechs Infizierten einen Erreger, der nachweislich Stadien der malignen und benignen Tertiana aufweist, das heißt zu Beginn seiner Entwicklung *P. falciparum* und in der späteren jedoch *P. vivax* ähnelt. Er kommt zu dem Schluss: „A ce parasite, nous croyons devoir, pour le diff rencier des autres, donner un nom u il nous semble mériter. Nous l appellerons *Plasmodium vivax*, variété minuta.“⁵⁸

Dass eine Identifizierung und Einordnung der Parasiten nicht immer ganz eindeutig ist, zeigen die Schlussfolgerungen von Ziemann, der den von Emin vorgestellten Parasiten ebenfalls anhand von Ausstrichen untersuchen konnte. Ziemann schließt: „Wir haben also einen Parasiten vor uns, der in der Tat im Jugendstadium außerordentlich an Perniciosaparasiten [gemeint ist hier *P. falciparum*] erinnert“, aber in seinem zweiten Stadium eben nicht, wie Emin meinte, dem Tertianparasiten gleiche, daher sei er von diesem auch „scharf zu trennen“.⁵⁹ Auch gegen einen Quartanparasiten und einen gewöhnlichen Perniciosaparasiten spricht sich Ziemann aus. Daher zieht Ziemann eine neue Plasmodienart in Erwägung und schlägt als vorläufigen Namen *Plasmodium*

⁵⁵ Stephens 1922

⁵⁶ Stephens und Owen D. Uvedale 1927, S. 295

⁵⁷ Stephens und Christophers 1900

⁵⁸ Emin 1914, S. 386–387

⁵⁹ Ziemann 1915, S. 390

camaranense Emin vor.⁶⁰ Dass zwei Wissenschaftlicher ein und dasselbe Präparat unterschiedlich bewerten veranschaulicht deutlich, dass eine Einordnung der Parasiten in einen Stammbaum allein durch das Mikroskop und durch gefärbte Präparate zu verschiedenen Ergebnissen führen kann.

Noch im gleichen Jahr, 1914, greift der amerikanische Armeearzt Charles Craig die Beschreibung von Emin auf – er kennt die Schlussfolgerung von Ziemann noch nicht, da diese erst ein Jahr später erfolgt – und vergleicht Emins Beschreibung mit einem Parasiten, der 1899/1900 aus dem Blut von Soldaten, die von den Philippinen zurückkehrten, isoliert werden konnte. Craig erkennt in *Plasmodium vivax* var. *minuta* nach Emin den Parasiten wieder, den er selbst bereits 1900⁶¹ beschrieben hatte und folgert: „From my own observations, which are confirmed by those of Emin, I believe that this plasmodium should be considered a variety of *Plasmodium vivax*, and that it should be known by the name given it by Emin, that is, *Plasmodium vivax* variety *minuta*.“⁶² Eine Identifikation des Parasiten als *P. ovale* erfolgt durch Craig erst 1933.⁶³ So stellt die Beschreibung von Craig 1900 vermutlich die erste Erwähnung von *P. ovale* dar.

Eine weitere Beschreibung eines Malariaparasiten, die in der Literatur mit *P. ovale* in Verbindung gebracht wird, erfolgt 1917 durch John Macfie und Alexander Ingram, die an der Goldküste in Westafrika Malariaerkrankungen aus den Jahren 1913-1916 statistisch auswerteten. Die meisten der Patienten sind durch *P. falciparum*, nur wenige durch *P. vivax* und einige mehr durch *P. malariae* erkrankt.⁶⁴ Unter den Patienten befindet sich auch ein vierjähriges Mädchen, das in seinem Blut sowohl *P. falciparum* als auch einen seltenen Plasmodientyp aufweist und aufgrund von Ödem in das Krankenhaus in Accra eingeliefert wurde. Diesen seltenen Parasiten beschreiben Macfie und Ingram abweichend vom Tertiantyp als Quartantyp ähnliches Plasmodium.⁶⁵

Einen Beweis, dass die Parasiten, die Stephens/Christopher, Emin, Craig und Macfie/Ingram diskutierten, mit *P. ovale* identisch sind, gibt es nicht. Die Literatur, die sich mit *P. ovale* beschäftigt, stellt diese allerdings regelmäßig als mögliche frühe Beschreibungen vor.⁶⁶ Letztendlich gilt die 1922 erschienene Arbeit von Stephens gleichsam als die Geburtsstunde von *P. ovale*.

3.1.4 Identifikation einer vierten Art: *P. ovale*

Die Untersuchungen von Stephens basieren auf einem Blutaussstrich von 1918, der zunächst als „Simple Tertian parasites“ diagnostiziert wurde. Er stammt von einem

⁶⁰ Ziemann 1915, S. 391

⁶¹ Craig 1900

⁶² Craig 1914 /1915, S. 90

⁶³ Craig 1933

⁶⁴ Macfie und Ingram A. 1917, S. 2

⁶⁵ Macfie und Ingram A. 1917, S. 16f

⁶⁶ so z. B. Bock 1939b, S. 327

Patienten, der bereits 1916 in Ostafrika an Malaria erkrankte und 1918 das Land verließ. Zwischen April und August 1918 wurden verschiedene Blutausstriche angefertigt, die jedoch nicht immer als Malaria tertiana angesehen wurden, man zog auch eine Malaria quartana in Erwägung (Blutausstrich vom 29. Juli 1918: „Simple Tertian? uartan.“⁶⁷). Allerdings sprachen die dreitägigen Fieberschübe eher für eine Malaria tertiana. Stephens ist auf der Suche nach einer Behandlungsmöglichkeit der Malaria, als er bei seinen Experimenten auf diese Blutausstriche stößt: „[] it was the practice always to control the clinical results of treatment by microscopical blood examination. Occasionally – perhaps some half-dozen times – parasites other than ring forms were found in films, and doubt arose as to whether they were quartan or simple tertian. The present paper concerns the parasites found in one such case.“⁶⁸ Nach seiner Beschreibung der einzelnen Formen des Parasiten beendet Stephens seine Untersuchungsergebnisse wie folgt: „The characters of this parasite appear to me to be different from any of the usually accepted species and I propose to call it *Plasmodium ovale*.“⁶⁹

Die Darstellung Stephens bleibt zunächst unbeachtet, auch wenn Clayton Lane ein Jahr später eine kurze Abhandlung im Tropical Disease Bulletin über diesen Aufsatz schreibt. Er plädiert jedoch dafür, den Parasiten eher *P. minutum* zu nennen, da er ihn mit dem Parasiten von Emin in Verbindung bringt. „If this parasite be a specific form and not a sport [], and if one hold that in the face of inability to come to a decision on the matter this form should not be separated specifically from Emin s, then, under the Code of Zoological Nomenclature, Emin s name would hold.“⁷⁰ Dieser Einwand findet keine Beachtung.

In seiner Monografie von 1924 über Malaria und Schwarzwasserfieber erwähnt Ziemann zwar das *Plasmodium tenue* (Stephens 1914), das *Plasmodium vivax* (Varietät *minuta*) von Emin, sowie das *Plasmodium caucasicum* (das von Marzinowski 1916 beschriebene *Plasmodium*) als mögliche Parasitenformen, deren Stellung allerdings noch nicht gesichert wäre, das *P. ovale* hingegen erfährt keine Erwähnung.⁷¹ Zum ersten Mal führt vermutlich Charles Wenyon 1926 die Veröffentlichung von Stephens, in der er eine neue Plasmodienart *P. ovale* beschreibt, auf.⁷²

1927 veröffentlichen John Stephens und D. Uvedale Owen eine weitere Studie in den Annals of Tropical Medicine and Parasitology zu *P. ovale*. Ursprungsland des Parasiten ist diesmal Nigeria. Insgesamt 36 Blutausstriche werden zwischen dem 17. Februar und 2. März 1925 angefertigt, die Diagnose lautete *P. malariae*. Bei Studien dieser Objektträger fallen Owen verschiedene Merkmale auf, die dem Parasiten von Stephens nicht nur ähnelten, sondern „that the forms present were identical with those

⁶⁷ Stephens 1922, S. 383

⁶⁸ Stephens 1922, S. 383

⁶⁹ Stephens 1922, S. 386

⁷⁰ Lane 1923, S. 297

⁷¹ Ziemann 1924, S. 42–44

⁷² Wenyon 1926, S. 949

described by one of us as *P. ovale*.⁷³ Auffällig an dieser Untersuchung ist, dass diesmal der Parasit nicht wie 1922 bei Stephens oder 1914 bei Ahmed Emin als Tertianatyp (Ähnlichkeit zu *P. vivax*) gedeutet wird, sondern als Quartanatyp – und somit der Beschreibung von Macfie/Ingram ähnelt. Eine solche Einordnung bestätigt 1929 James, der sich allerdings bei seiner Deutung nur auf die farbigen Darstellungen des Parasiten im Aufsatz von Stephens/Owen 1927 bezieht und nicht auf eigene Untersuchungen.⁷⁴

Als ein Kritikpunkt dieser Untersuchungen von Stephens bzw. Stephens/Owen zu *P. ovale* kann das Ausgangsmaterial angesehen werden. Beide Untersuchungen basieren auf der Interpretation von Objektträgern ehemaliger Patienten, die man durch Zufall fand. *P. ovale* stand als lebendiger Parasit in einer Blutkultur Stephens bzw. Stephens/Owen nicht zur Verfügung. Konnte man daher sagen, dass *P. ovale* existierte? Wie ist ein Nachweis oder der Beweis für einen Parasiten zu erbringen?

3.1.5 Bestimmung eines Parasiten

Ein Postulat wie Robert Koch es für den Bakteriennachweis geschaffen hatte, gab es für die Plasmodien nicht. Die Plasmodien konnten zwar im Blut der Patienten isoliert, aber nicht angezüchtet werden. Durch eine Übertragung der Parasiten auf Menschen durch infiziertes Blut löste man die Malaria aus, auch dies war bekannt. Bereits 1893 sieht Mannaberg den Beweis als echte Spezies gegeben, indem „durch Reinzüchtung jeder einzelnen Form mit zahlreichen Uebertragungen, behufs Constatirung des morphologischen Verhaltens unter verschiedenen äusseren Lebensbedingungen“ der Charakter eines Parasiten nachgewiesen werden kann. „In der That ist dies derjenige Modus, welcher in der Bakteriologie ähnliche Fragen mit Sicherheit gelöst hat, und von welchem wir auch in unserem Falle die entscheidende Lösung zu erwarten hätten.“⁷⁵ Die Übertragung der Krankheit auf Nicht-Malariakranke und die damit verbundene Züchtung innerhalb des menschlichen Körpers und das Durchlaufen verschiedener Stadien (Passagen) mit entsprechenden Blutuntersuchungen, sprich Untersuchung von Blutausstrichen, wurde vor allem durch italienische Forscher⁷⁶ in die Malariologie eingeführt. Aber reicht es wirklich aus, durch Menschenversuche und mit den daraus gewonnenen Blutausstrichen, die eine einzelne Momentaufnahme darstellen, die Ergebnisse so zu interpretieren, dass eine vierte Plasmodienart etabliert werden kann? Für das *Plasmodium ovale* lagen 1927 nur einzelne Blutausstriche vor, die zwar die verschiedenen Parasitenstadien aufwiesen, aber wie der Parasit sich bei Passagen durch den Menschen bzw. durch die Mücke verhielt – d. h. wie der Charakter des Parasiten sich während des Zyklus in Mensch/Mücke entwickelte – war noch nicht nachgewiesen worden. Auch weiterhin erfährt der von Stephens gefundene Parasit

⁷³ Stephens und Owen D. Uvedale 1927, S. 293

⁷⁴ James 1929, S. 276

⁷⁵ Mannaberg 1893, S. 63

⁷⁶ Mannaberg 1893, S. 63

keine Beachtung, selbst in England nicht. Das angesehene 1929 in neunter Auflage erschienene Fachbuch Mansons Tropical Diseases führt als Auslöser der Malaria weiterhin nur *P. falciparum*, *P. vivax* und *P. malariae* auf. Keine weiter zu Diskussion stehende Plasmodiumspezies wird erwähnt.⁷⁷

3.1.6 *P. ovale* rückt in den Focus der Forscher

Den ersten Bericht über das Verhalten des Parasiten *P. ovale* in menschlichen Passagen erbringen 1930 die Briten Warrington York und D. Uvedale Owen. Sie veröffentlichen die Ergebnisse ebenfalls in den Annals of tropical medicine and parasitology. Bereits 1928 gelingt York/Owen die Isolierung des Parasiten bei einem Patienten aus Nigeria mit „an infection with a parasite indistinguishable from that described by Stephens as *P. ovale*. With a view to studying this parasite more closely and with the object of ascertaining whether its peculiar characters were constant, we passed it through a series of five general paralytics or tabetics, by direct blood inoculation.“⁷⁸ Zunächst übertragen sie das infizierte Blut auf zwei verschiedene Syphilispatienten, Patient McC. und Patient B. Danach erfolgt eine Serie von Blutübertragungen ausgehend von Patient B., indem sie das Blut von einem zum anderen Patienten übertragen (Patient B. → Patient Gl. → Patient K. → Patient Gr.). Der Parasit durchläuft somit fünf Menschenpassagen (die Passage beim ersten Malariakranken mit eingeschlossen). Abschließend können sie zwar nicht beurteilen, ob dies ein neuer Parasit sei, „but that these characters are constant and that they serve to enable the parasite to be immediately recognised there seems to be no reason to doubt.“⁷⁹ Eine Veränderung seiner morphologischen Eigenschaften können sie somit nicht nachweisen, der Parasit bleibt „konstant“.

Den Passagenachweis im Überträger der Malaria, der *Anopheles* Mücke, erbringen die Briten Sydney James, W. D. Nicol und Percy Shute. Sie erhalten von York „a tube of citrated blood taken from a patient from the Belgian Congo.“⁸⁰ Mit diesem Blut impfen sie einen Syphiliskranken, der nachweislich nie an Malaria erkrankt war. Nach Ausbruch der Krankheit weisen sie den Parasiten, der die morphologischen Eigenschaften von *P. ovale* besitzt, mittels Blutaussstrichen nach. Weitere Malariakranke werden benötigt: „Thereafter we took steps to maintain the strain in continuously at Horton by direct blood inoculation from patient to patient, and we also used it occasionally for malaria therapy at other hospitals. In all, fourteen patients with general paralysis were given a course of the fever and the morphological characters of the asexual parasites were the same.“⁸¹

⁷⁷ Manson-Bahr 1929, S. 24–28

⁷⁸ Yorke und Owen D. Uvedale 1930, S. 593f

⁷⁹ Yorke und Owen D. Uvedale 1930, S. 594

⁸⁰ James et al. 1932, S. 139

⁸¹ James et al. 1932, S. 140

Ziel der weiteren Experimente sind zum einen die Infizierung von Mücken, um die sexuellen Stadien des Parasiten zu untersuchen, und zum anderen eine Infizierung von weiteren Menschen durch den Stich der zuvor infizierten *Anopheles*. Nach mehreren Fehlschlägen können die Forscher zur Jahreswende 1931/1932 bei einem Patienten genügend männliche und weibliche Gametozyten nachweisen. „A batch of forty *Anopheles maculipennis* was fed on the case from December 29th to January 1st and incubated at 25° C.“⁸² Auch danach verlaufen die weiteren Untersuchungen schleppend, es können nicht genügend Oozysten in den Mücken nachgewiesen werden. Ein neuer Patient musste gefunden werden, um erneut Mücken mit seinem Blut zu infizieren. Er muss 100 Mücken, ebenfalls von Art der *Anopheles maculipennis*, innerhalb von fünf Tagen über sich ergehen lassen. Innerhalb dieses Zeitraumes hat er zwei Fieberattacken mit 38/39° C (104/105° F). Danach werden zwei weitere Patienten, die nie an Malaria erkrankt waren, dem Mückenschwarm ausgesetzt.⁸³

Bei der Untersuchung der Mücken können dieses Mal mehr Oozysten nachgewiesen werden: „The number of oocysts on each stomach varied from one to forty-two, with an average of seven, and at one period it appeared as if a large proportion of them would fail to complete their development to the sporozoite stage.“⁸⁴ Da der Nachweis von Sporozoiten so spärlich ausfällt und man nicht sicher sein kann, dass die Übertragung der Malaria von den Mücken auf die beiden oben genannten Patienten erfolgreich ist, infiziert man zwei weitere Syphilispatienten mit den isolierten Sporozoiten mittels venöser Injektion. Diese Maßnahme erweist sich als überflüssig, da beide Patienten, die den infizierten Mücken ausgesetzt waren, an Malaria erkrankten; ebenso erkrankten beide nachträglich infizierten Patienten.

Die Blutausstriche der Patienten zeigen, so James/Nicol/Shute, den Parasiten, den Stephens 1922 und 1927 beschreibt und als *P. ovale* bezeichnet; sie unterstützen seine Aussage, „that the morphological characters of the asexual forms of the parasite are different from those of any usually accepted species. Moreover, from our examinations of the developmental stages of the sexual forms of the parasite in the mosquito, we are able to say that the arrangement of the pigment in the stage of young oocysts is so different from that of any of the species hitherto known as to enable the parasite to be identified without difficulty at this stage of its life cycle. Sie schließen ihre Untersuchung mit dem Resumé: „In the meantime we can say definitely that there remains no doubt that *P. ovale* is a separate species, and that its morphological characters in the human and insect hosts are characteristic and constant.“⁸⁵

Der Nachweis, dass es sich bei Stevens *P. ovale* um einen eigenständigen Parasiten – den vierten humanpathogenen – handelt, schien erbracht zu sein. Die Untersuchungen in England führen dazu, sich wissenschaftlich mit *P. ovale* auseinander zusetzen. Es

⁸² James et al. 1932, S. 141f

⁸³ James et al. 1932, S. 141f

⁸⁴ James et al. 1932, S. 142

⁸⁵ James et al. 1932, S. 144f

hagelt Kritik und Zweifel, es gibt Unentschlossene, aber auch Unterstützung. Außerdem berichten Forscher in Fallberichten über Malariapatienten, die mit *P. ovale* infiziert waren.

3.1.7 Klinische Fälle von *P. ovale*-Infektionen

1933 berichtet der Australier Neil Fairley über einen 28-jährigen Patienten, der sich beruflich 1932/1933 in Westafrika aufhielt. Seinen Kommentar zu diesem Fall beginnt er mit den Worten: „This case is an instance of infection with the fourth species of malaria parasite – that is, *P. ovale* Stephens 1922 – contracted during a short tour of 143 days in West Africa.“⁸⁶ Fairley akzeptiert den von Stephens gefundenen Parasiten als vierte Spezies.

Auch außerhalb Großbritanniens ist man auf die Untersuchungen in England aufmerksam geworden. Im gleichen Jahr wie Fairley berichtet Jérôme Rodhain über eine Mischinfektion durch *P. falciparum* und *P. ovale* einer Schwangeren, die im Februar 1932 aus Belgisch-Kongo zurückgekehrt und im März 1932 noch vor der Geburt an Malaria erkrankt war. Sie wird mit Chinin und Atebrin behandelt. Bereits nach 4 Tagen zeigen sich keine Blutparasiten mehr. Nach einem letzten Fieberanfall im April erleidet sie keinen Rückfall. Die Geburt erfolgt Ende April ohne Probleme. Die Blutentnahme der Schwangeren vom 28. März zeigt neben den kleinen Ringen von *P. falciparum* laut Rodhain auch zahlreiche Schizonten von *P. ovale*. Rodhain hält fest: „L'abondance des parasites, divers stades de leur évolution, nous a permis de reconnaître les caractères par Stephens à la 4^e espèce des plasmodiums humains, caractères que S. P. James a précisés dans une récente note et où il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici.“⁸⁷

Etwas zweifelhaft ist der Bericht der Belgier J. Schwetz und H. Baumann aus dem Jahre 1933. Die Forscher untersuchen die Morphologie der Plasmodienarten bei Pygmäen in Belgisch-Kongo. Hauptsächlich finden sie *P. malariae*, danach anzahlmäßig *P. falciparum* und *P. vivax*. Bei einem Kind meinen sie aber auch *P. ovale* nachgewiesen zu haben: „En fait de parasites, nous n'avons trouvé, à une exception, que des schizontes de *Pl. falciparum*, avec ou sans mouchetures de Maurer. Mais la seule exception était vraiment bien intéressante. Il s'agissait d'un enfant âgé d'environ un an. Schizontes annulaires avec taches de Maurer dans les globules parasités. Schizonte étoffés typiques de *Pl. vivax* (globules parasités, hypertrophiés et avec des granulations de Schüffner). Mais, à côté de ces deux schizontes habituels, nous avons trouvé : 1. des schizontes *tenue* dans des globules avec des mouchetures de Maurer (*Pl. tenue*); 2. schizontes compactes et ovales dans des globules hypertrophiés et ovales, avec des granulations de Schüffner (*Pl. ovale*).“⁸⁸ Ob hier wirklich eine Infektion mit *P. ovale* vorliegt sei dahin gestellt, da

⁸⁶ Fairley 1933, S. 101

⁸⁷ Rodhain 1933

⁸⁸ Schwetz et al. 1933, S. 642

die Forscher neben *P. vivax* und *P. ovale* auch das *P. tenue* identifizieren, das 1914 durch Stephens ins Gespräch gebracht wurde, jedoch als separate Spezies nicht anerkannt wurde.

An dieser Stelle wäre zu fragen, wie die Forscher einen Vergleich ihrer Untersuchungen mit den Forschungsergebnissen aus England herbeiführen. Haben sie nur die Beschreibung aus den Veröffentlichungen und diverse Abbildung oder liegen ihnen Blutaussstriche zum Vergleich vor? Letzteres war höchst wahrscheinlich nicht der Fall. So beschränkte sich die Identifizierung letztendlich auf die Beschreibung der Plasmodienstadien und Abbildungen in der Literatur. Ob daher eine Identifizierung des Parasiten *P. ovale* wirklich eindeutig erfolgen konnte, muss insbesondere bei Schwetz/Baumann angezweifelt werden.

Deutlich wird die Vorgehensweise in einer Beschreibung eines Falles aus Ostafrika, der durch H. D. Tonking 1934 beschrieben wurde. Ein Schwarzafrikaner aus Kenia wurde in ein Krankenhaus für Einheimische in Nairobi eingeliefert, ihm wurde Blut entnommen und die Blutaussstriche ins Labor geschickt. Die Diagnose lautet *P. ovale*: „In further slides, stained by Shute's technique and showing all stages of the asexual cycle of the parasite, the infected cells and parasites showed all the points of differentiation enumerated by James, Nicol and Shute. It should be noted that the described films showed all stages of development of the parasite and not merely a few isolated parasites of the same age.“⁸⁹ Tonking beruft sich bei der Identifizierung von *P. ovale* auf den Aufsatz von James/Nicol/Shute von 1933.⁹⁰ Diese Arbeit und die Veröffentlichung von 1932 derselben Autoren scheinen der Initialzündung für die Akzeptanz von *P. ovale* in der Literatur gewesen zu sein. So folgen in den nächsten Jahren noch weitere Fallberichte.

Bagster und Margaret Wilson stellten 1935 ihre Ergebnisse vor, die sie im nördlichen Landesteil von Tanganyika (heutiges Tansania) bei unbehandelten Einheimischen durchführten. Unter 420 untersuchten Patienten können sie 13 Fälle von *P. ovale* nachweisen. Auch hier werden die Untersuchungen durch Mischinfektionen erschwert und vor allem die schwierige Entscheidung ob nun *P. vivax* oder *P. ovale* vorliegt, heben die Forscher hervor: „In four cases () a diagnosis of *P. vivax* as well as *P. ovale* occurs: unless parasites are present in fairly large numbers, the differentiation of these two species may be quite impossible and we have adopted a conservative attitude to the diagnosis of *P. ovale* when cells showing Schüffner's dots were seen.“⁹¹ Für Abdel Mageed ist es „so gut wie sicher“ das *P. ovale* auf Grund der Arbeiten von York/Owen (1930) und James/Nicol/Shute (1933) eine neue Malariaspezies darstellt.⁹² Er führt ein Beispiel aus Rahmania (Ägypten, in der Nähe von Zagazig, Sharkeia Province, östliches Nildelta) an. Hier führte Professor Khalil Bey eine Studie zur

⁸⁹ Tonking 1934, S. 166

⁹⁰ James et al. 1933a

⁹¹ Wilson und Wilson 1935, S. 471

⁹² Mageed 1936

Leishmaniose durch, wobei auch 400 Fälle von Malaria untersucht wurden. Bei einem dreijährigen Kind, das zu einer Behandlung eines 15tägigen Fiebers kam, wird zunächst in einem Ausstrich *P. vivax* diagnostiziert. Eine erneute Untersuchung zeigt jedoch „that the parasites were almost always compact and never showed any vacuolation or amoeboid process.“⁹³ Der Autor vergleicht eine seiner vier Abbildungen mit einer der Abbildungen aus dem Artikel von James/Nicol/Shute (1933).⁹⁴

Zeigen die bisher dargelegten Untersuchungen einen Schwerpunkt des Vorkommens von *P. ovale* in Afrika, das auch durch den Bericht der Briten Philip Manson-Bahr und William Muggleton über vier Ovaleinfektionen in Zentral- und Westafrika aus dem Jahr 1937 bestätigt wird,⁹⁵ erfolgt 1938 eine Berichterstattung über eine Infektion mit *P. ovale* aus Russland. V. A. Eskin berichtet von einer Mischinfektion (*P. vivax* und *P. ovale*) bei einem Patienten aus Ufa. Im Blutausstrich kann er beide Parasiten morphologisch in jeder Phase leicht voneinander unterscheiden. Die Erythrozyten weisen ebenfalls die typischen Veränderungen auf. Eskin infiziert *Anophelen* mit dem parasitären Blut, wobei er hier eine unterschiedliche Entwicklung der Oozyten und Sporozoiten der beiden Parasiten beobachtet. Außerdem infiziert er mit dem Blut des Malariakranken weitere Menschen und kann durch fünf Passagen *P. ovale* verfolgen und in allen Stadien nachweisen.⁹⁶

1944 beschrieb A. V. Jackson *P. ovale* bei zwei Soldaten, die zuvor in keinem Malariagebiet waren. In einem australischen Krankenhaus in Port Moresby (Papua-Neuginea) konnte der Parasit nachgewiesen werden. Auch Jackson verweist auf die Schwierigkeit den Parasiten zu identifizieren und auf die Möglichkeit einer Verwechslung mit *P. vivax* und *P. malariae*. Daher empfiehlt er eine sorgfältige Prüfung der verschiedenen Stadien des asexuellen Zyklus im dünnen Ausstrich.⁹⁷

3.1.8 Zweifel an der Existenz einer vierten humanpathogenen Plasmodienart

Obwohl diese Fallberichte eine Akzeptanz dieser neuen humanpathogenen Plasmodienart suggerieren, trifft dies in der Fachwelt nicht zu. Hartnäckig werden die Pros und Kontras über *P. ovale* in der Literatur diskutiert, auch Unentschlossene wie Peter Mühlens gab es. Mühlens veröffentlicht 1934 vier Fälle von *P. ovale*. Drei der Patienten (erkrankt 1933/1934) waren zuvor beruflich an der Westküste Afrikas (vor allem Nigeria) unterwegs, der vierte Patient (erkrankt 1932) kam von der Westküste Südamerikas. Die Präparate des Patienten aus Südamerika fanden sich in der Präparatesammlung, die für Kurszwecke aufbewahrt wurde. Sie wurden bisher als doppelter Tertianatyp eingeordnet. Ausführlich beschreibt Mühlens die Blutausstriche

⁹³ Mageed 1936, S. 230

⁹⁴ Mageed 1936, S. 232

⁹⁵ Manson-Bahr und Muggleton 1937

⁹⁶ Eskin 1938. Leider gelang es nicht den originalen Aufsatz zu beziehen, daher kann ich mich nur auf die Rezension durch C. A. Hoare berufen. Hoare 1938. Hoare erhielt wie auch Dr. Wenyon Blut des Malariapatienten und konnte die Diagnose von Eskin bestätigen.

⁹⁷ Jackson 1944, S. 279

und die klinischen Beobachtungen aller vier Patienten. Auch vergleicht er diese mit den Blutaussstrichen von *P. vivax* und *P. malariae*.⁹⁸ In seiner Schlussbetrachtung hält er jedoch fest: „Es bliebe nun noch die Frage zu beantworten, ob die auch von uns beobachteten, mit dem *Pl. ovale* Stephens zweifellos morphologisch und entwicklungs-geschichtlich identischen Parasiten tatsächlich eine vierte Malariaparasitenart darstellen, die von den 3 anderen allgemein anerkannten Arten getrennt werden muß. Diese Frage möchte ich heute noch nicht endgültig in positivem Sinne beantworten, obgleich ich mit den Engländern zu dieser Annahme neige. Tatsache ist, daß unsere Parasiten manche Ähnlichkeiten mit *Pl. malariae* und andere mit *Pl. vivax* zeigten, aber keine Ähnlichkeit mit *Pl. immaculatum*; daß ferner die von Stephens zuerst beschriebenen ovalen Formen der Parasiten sehr häufig in oval geformten roten Blutkörperchen lagen in einer prozentualen Menge (25-50%), wie wir sie bei anderen Tertianainfektionen nicht kennen.“⁹⁹

3.1.9 Ablehnung und Zustimmung

Die hartnäckigste Auseinandersetzung über die Eigenständigkeit von *P. ovale* erfolgt 1935 im American Journal of Tropical Medicine. In zwei aufeinanderfolgenden Aufsätzen stellte das Journal die Meinung eines Gegners der Eigenständigkeit, des Italieners Arnaldo Giovannola, den englischen Befürwortern, James/Nicol/Shute, gegenüber. Für Giovannola war *P. ovale* nur eine Modifikation des *P. vivax*, das sich nach einem längeren Aufenthalt im Wirt bildete. Er stützt seine Beweislage unter anderem auf Untersuchungen von G. I. Perekropoff,¹⁰⁰ A. Catanei,¹⁰¹ G. Delamare und Said Djemil,¹⁰² die das Verhalten von *P. vivax* bei chronischer Malaria untersucht hatten. Eine chronische Infektion, so Giovannola, würde den Parasiten in eine abnormale Situation bringen. Da er seinen asexuellen Zyklus bei einer chronischen Malaria ohne eine Passage durch eine Mücke vollziehen würde, müssten sie ihre Biologie an diese spezielle Situation anpassen.¹⁰³ Abschließend hält er fest: „*P. vivax* as we observed it in chronic infections and in interhuman passages is practically indistinguishable from the usual description of *P. ovale*.“ Er argumentiert außerdem, dass alle 10 Fälle von *P. ovale* die bisher beschrieben seien, bei Patienten in Nordeuropa auftraten, die einen Rückfall von alten Infektionen hatten, die sie sich in tropischen Gebieten zugezogen hätten. Von klinischer Seite her zeige *P. ovale* das Fieber eines Tertianatypus. Die Morphologie entspräche dem von *P. vivax* in chronischen Infektionen. Die ovale Verformung der roten Blutzellen, die für Stephens ausschlaggebend für eine neue humanpathogene Plasmodienart war, akzeptiert Giovannola nicht als entscheidendes Charakteristikum. „All these observations seem to

⁹⁸ Mühlens 1934, S. 369–372

⁹⁹ Mühlens 1934, S. 373

¹⁰⁰ Pérékropoff 1926; Pérékropoff 1928

¹⁰¹ Catanei 1923

¹⁰² Delamare 1926

¹⁰³ Giovannola 1935, S. 178f

favour the point of view that *P. ovale* is a modification of *P. vivax* in chronic infections. At present we have not enough proof to accept *P. ovale* as a fourth human *Plasmodium*.¹⁰⁴

Gleich im Anschluss folgt ein Widerspruch von James/Nicol/Shute, der als Brief an den Editor der Zeitschrift ging. Die Autoren führen hier vier Gründe für die Berechtigung einer vierten humanpathogenen Plasmodienart auf:

1. Die Morphologie von *P. ovale* sei (in Besonderheit) unterschiedlich von allen drei bisher bekannten Malariaparasiten und sie würde sich während der Passagen durch den menschlichen Körper nicht verändern.
2. Die Stadien von *P. ovale* in der *Anopheles*-Mücke seien in ihrer Morphologie von den drei klassischen Spezies verschieden.
3. Nach der Kultivierung von *P. ovale* seien Patienten mit dem Parasiten infiziert worden und dieser konnte durch weitere Passagen durch *Anophelen* und Blutinokulation weiter verfolgt werden. Dabei ändere sich die Morphologie und die Klinik nicht.
4. Immunologisch würde sich *P. ovale* von *P. vivax* unterscheiden. Patienten die immun gegen *P. vivax*, *P. falciparum* und *P. malariae* waren, waren nicht immun gegen eine Infektion mit *P. ovale*.¹⁰⁵

Auf diese Diskussion gehen die Südafrikaner Botha de Meillon und James Gear ein.¹⁰⁶ Mit einem Beispiel einer *P. ovale* Infektion aus South Rhodesia (heutiges: Simbabwe) wollen sie zeigen, dass man „auf den Einwand Giovannola“ verzichten könnte. Allerdings basiert ihre Argumentation nicht auf eine intensive Beschreibung des Parasiten. Nur die Bildunterschrift zu der einzigen Abbildung geht kurz auf die Charaktere des Parasiten ein: „Various stages of the parasite as seen in blood films from the case, illustrating the tendency to an oval shape, the fimbriated margins and stippling of the red cells.“¹⁰⁷ Ein Hauptargument von Giovannola war, dass *P. ovale* eine Variante von *P. vivax* wäre und nach mehreren Passagen durch den menschlichen Körper entstehen würde.¹⁰⁸ In ihrem Aufsatz argumentieren nun de Meillon/Gear, dass der Parasit *P. ovale* bei einer Patientin auftritt, die nachweislich vorher nicht an Malaria erkrankte und erst nach ihrem Aufenthalt in einem malariabekanntem Gebiet diese Krankheit aufwies. De Meillon/Gear folgern: “It could not be held in this particular case therefore that *P. ovale* is a form of *P. vivax* altered by long residence in the human host.“¹⁰⁹

¹⁰⁴ Giovannola 1935, S. 184f

¹⁰⁵ James et al. 1935, S. 187–188

¹⁰⁶ Meillon und Gear 1940

¹⁰⁷ Meillon und Gear 1940, S. 598b

¹⁰⁸ Giovannola 1935, S. 184f

¹⁰⁹ Meillon und Gear 1940, S. 599

3.1.9.1 Weitere Zweifel

Während die oben angeführten Fallbeispiele die Akzeptanz vor allem in der englischsprachigen Literatur aufzeigen, wurde die Diskussion um *P. ovale* wie sie im amerikanischen Journal für Tropenmedizin 1935 geführt wurde, vor allem in der deutschsprachigen Literatur fortgesetzt. 1937 veröffentlicht J. Friedmann seine Beobachtungen bei drei Malariastämmen aus der neurologisch-psychiatrischen Universitätsklinik in Wien. Der erste Stamm, als Dörr-Stamm bezeichnet, war der älteste Stamm den die Klinik zur Überimpfung bei Paralytikern verwandte. Er kam bereits 1919 durch Julius Wagner von Jauregg zum Einsatz, nachdem er von Prof. Dörr in Basel isoliert und eindeutig als Tertianatyp eingeordnet wurde. In den hier von Friedmann vorgestellten Präparaten finden sich auffällige atypische Formen. Gleiche Formen neben anderen Variationen finden sich auch im sogenannten Bukarester Stamm. Friedmann beschreibt Gameten in ovaler Form. Der dritte Stamm, dessen Herkunft unbekannt war, wies ebenfalls einen veränderten Parasiten auf. So finden sich bei den drei Stämmen, die an der Wiener Klinik zur Impfmalaria angezüchtet wurden Friedmanns Meinung nach, Mutationen als atypische Formen, die teils dem *Plasmodium ovale* gleichen, teils dem *Plasmodium camarensis*. So hält er in seinem Ausblick fest: „[], daß das *Plasmodium ovale* nur ein Teil der Variationen darstellt, die durch Mutation in Menschenpassagen entstehen. Eine Frage von hoher Bedeutung ist es, ob diese Variationen ältere Spielarten der Tertiana sind oder ob es sich um jüngere variationsreiche Arten handelt. Rückschlag, Mutation oder gesetzmäßige Entwicklung durch verfrühte Teilung, diese drei Antworten allein sind möglich. Auf Ruges Anschauung fußend haben wir das Schema aufgestellt, in dem es einen gesetzmäßigen Übergang von Tertiana zu Ovale und Camarese gibt.“¹¹⁰

Auch Ziemann spricht 1938 hinsichtlich von *P. ovale* von einer Varietät. Dabei beruft er sich auf Beobachtungen von Wilhelm Schüffner, August Hauer und vor allem Friedmann, nach denen eine „Speziesnatur des *Pl. ovale* widerlegt“ sei. In seiner Zusammenfassung führt er an: „1. An den 3 Spezies, *Pl. malariae*, *vivax*, *falciparum* ist festzuhalten. Sicher sind aber bei *Pl. vivax* und *falciparum* verschiedene Rassen und Varietäten anzunehmen. [] 3. *Pl. ovale* wird nur als Varietät aufgefaßt, vom gewöhnlichen *Pl. falciparum* mindestens als besondere Varietät abgetrennt.“¹¹¹ Unklar und ungewöhnlich ist, warum Ziemann zum Schluss bei *P. ovale* von einer Varietät des *P. falciparum* spricht. Dies soll hier jedoch nicht diskutiert werden.

3.1.9.2 Aber auch anerkannt

Neben der oben dargelegten ablehnenden Haltung durch Friedmann finden sich aber auch anerkennende Stimmen. Von Mühlens aus Hamburg erhielt 1935 Hauer den schon oben erwähnten Stamm, den Mühlens für *P. ovale* hielt, jedoch nicht genau spezifizieren wollte oder konnte. Hauer überimpft ihn zunächst auf einen

¹¹⁰ Friedmann 1937, S. 590

¹¹¹ Ziemann 1938, S. 372–373

gastroenterostomierten Paralytiker. Die regelmäßigen und hohen Fieberverläufe, die dem Patienten im Gegensatz zu einem, wie er sagte „unzuverlässigen Vivaxstamm“ kaum Beschwerden verursachten, veranlassen ihn, diesen Stamm auch an zwei anderen Berliner Kliniken zu nutzen. Insgesamt führt er diesen Stamm durch 45 sukzessive Passagen. Auch wenn einzelne Zellformen des Parasiten, die sich während dieser vielen Passagen veränderten, Hauer an einer eigenständigen Morphologie von *P. ovale* zunächst zweifeln lassen, kommt er zum Schluss, dass es sich bei *P. ovale* um einen eigenständigen Parasiten handelt. Durch seine Untersuchungen, so Hauer, sieht er die Auffassung von Giovannola widerlegt.¹¹²

Während in den bisherigen Studien und Fallbeispielen meist ein oder gelegentlich mehrere Fälle präsentiert wurden, führt 1939 der Marinestabsarzt Erich Bock 21 Fälle mit *P. ovale* auf. Detailliert geht er auf die bisherige Diskussion über *P. ovale* ein und beschreibt seine Fälle ausführlich. Neben verschiedenen morphologischen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen ist es vor allem die nicht gegebene Immunität bei Patienten die gegen *P. vivax* immun waren, die aber durch *P. ovale* erneut infiziert werden konnten, die er als Beweis für eine Eigenständigkeit ansieht. In seiner Schlussfolgerung stellt er fest: „Es kann auf Grund morphologischer Eigentümlichkeiten des *Plasmodium ovale* Stephens 1922, der klinischen Eigentümlichkeiten des durch diesen Parasiten hervorgerufenen Krankheitsbildes, sowie durch das besondere immunbiologische Verhalten, das eine deutliche Abgrenzung vom *Plasmodium vivax* erlaubt, der Aufstellung dieses Parasiten als Malariaspezies zugestimmt werden. Durch das gelegentliche Auftreten ovaleähnlicher Formen bei degenerierten Malariastämmen und bei solchen, die schon durch längere Menschpassagen hindurchgegangen sind, wird diese Feststellung nicht erschüttert, da sich in 21 selbstbeobachteten Malariaerkrankungsfällen durch *Plasmodium ovale* die morphologischen Besonderheiten stets wiederfanden, die sich im Übrigen bei visuellem Vergleich mit den ovaleähnlichen Formen degenerierter Vivaxstämmen deutlich von diesen unterschieden.“¹¹³

In seiner Dissertation von 1943 (Tübingen) geht Gustav Notter¹¹⁴ ausführlich auf die Geschichte des *Plasmodium ovale* ein. Er führt viele der bis zu diesem Zeitpunkt in der Literatur aufgeführten Beispiele und Diskussionsbeiträge zu diesem Parasiten auf. Für ihn steht eindeutig fest, *P. ovale* ist als eigenständige Art anzusehen. Als weiteres Beispiel gibt er die Krankengeschichte eines Deutschen wieder, der von 1927 bis 1939 in Kamerun gearbeitet hat. Dort hatte er trotz Chininprophylaxe verschiedene Malariaanfänge, die u. a. mit Chinin und Atebrin behandelt wurden. Nach seiner Rückkehr nach Deutschland traten wiederholt Fieberanfänge auf. Diese wurden zunächst als Tertiana [hier meint der Autor *P. vivax*] und Tropica diagnostiziert. Im August 1941 wird er in das Tropengenesungsheim Tübingen aufgenommen. Bei der

¹¹² Hauer 1937, S. 156

¹¹³ Bock 1939b, S. 350

¹¹⁴ Notter 1943

Untersuchung des Blutausstriches zeigen sich jetzt jedoch *P. ovale* Parasiten. Eindeutig grenzt der Autor *P. ovale* durch Vergleiche mit *P. vivax*, *P. malaria* und *P. falciparum* ab.¹¹⁵

3.1.10 Weitere Entwicklungen

Während sich in Deutschland und vermutlich auch in Italien die Existenz einer vierten humanpathogenen Plasmodienspezies nur allmählich durchsetzt, ist die Anerkennung in England längst erfolgt. 1939 veröffentlichen die Briten John Sinton, E. L. Hutton und Percy Shute eine Studie, in der 108 zumeist europäische Patienten, auch hier Paralytiker, in den letzten sieben Jahren mit vier verschiedenen Stämmen von *P. ovale* infiziert wurden. Die Herkunft dieser Stämme lagen zum einen in Belgisch-Kongo, Nigeria und Ghana (Gold Coast) und wurden von Warrington Yorke zur Verfügung gestellt, zum anderen aus Sierra Leone, ein Stamm, der von P. Manson-Bahr zur Verfügung gestellt wurde. Schwerpunkt dieser Forschung ist nicht der Beweis, dass *P. ovale* eigenständig ist, dies setzte man ganz selbstverständlich voraus, daher gehen die Autoren nur kurz im ersten Teil der Veröffentlichung in der Diskussion darauf ein und stellen fest: „If, as some workers appear to believe, *P. ovale* is only a special form of *P. vivax*, one would expect to find in our series of cases examples of those apparent failures which are such a peculiar feature of some mosquito-borne infections in *P. vivax*, and which are due to an unusual prolongation of the incubation period of the primary infection.“¹¹⁶ Gegenstand der Forschung ist die natürliche¹¹⁷ und erworbene¹¹⁸ Resistenz gegen *P. ovale*. Diese Untersuchungen basieren auf Beobachtungen, die Forscher z. B. schon bei *P. vivax* oder *P. knowlesi* gemacht hatten. *P. ovale* wird somit in die Liste der zu beforschenden Plasmodienarten eingereiht.

In den Nachschlagewerken spiegelt sich die langsame Anerkennung des *P. ovale* als vierte humanpathogene Plasmodienspezies ebenfalls wieder. Während das englische Standardwerk Manson's Tropical diseases 1929 noch von „three species of malaria“ spricht¹¹⁹, wird in der nächsten Auflage 1935 *P. ovale* bereits thematisiert.¹²⁰ 1949 beschreibt der Franzose Émile Brumpt den Parasiten ausführlich in seinem zweibändigen Werk Précis de parasitologie und führt auch auf, in welchen Gebieten der seltene Parasit und durch wen identifiziert wurde.¹²¹ James/Nicol/Shute beschreiben im gleichen Jahr ganz selbstverständlich das *P. ovale*¹²² als vierte humanpathogene Plasmodienspezies im zweibändigen Werk Malariology des Amerikaners Mark Boyd.¹²³ Hingegen zweifelt der Deutsche Eduard Reichenow noch

¹¹⁵ Notter 1943, S. 23–33

¹¹⁶ Sinton et al. 1939a, S. 752, 756

¹¹⁷ Sinton et al. 1939a

¹¹⁸ Sinton et al. 1939b

¹¹⁹ Manson-Bahr 1929, S. 10

¹²⁰ Manson-Bahr 1935, S. 22

¹²¹ Brumpt 1949b, S. 450–461

¹²² James et al. 1949

¹²³ Boyd 1949b

1953 im Lehrbuch der Protozoenkunde seine Eigenständigkeit an. Er hält *P. ovale* für „eine der verschiedenen Rassen von *P. vivax* [], welche allerdings von dem Grundtypus stärker abweicht, als die übrigen Rassen dieser Art.“ In seiner Morphologie als kompakter Parasit ähnelt er hingegen dem *P. malariae*, so Reichenow.¹²⁴

Die Durchsetzung als eigenständige Plasmodienart von *P. ovale* verläuft über mehrere Jahre. In erster Linie wird es, wenn nicht als selbstständig angesehen, fast immer als eine Unterart von *P. vivax* angesehen. Es stellt sich nun die Frage, woran liegt es: ist es das Aussehen von *P. ovale* oder eine Eigenschaft, die bei beiden Parasitenarten auftritt und daher eine Unterscheidung erschwert? Bereits die kurze Erwähnung von Reichenow, dass *P. ovale* in seinem Äußeren *P. malariae* gleicht, ruft Zweifel hervor. Zur Klärung muss ein Vergleich der Parasiten erfolgen.

3.2 Das *Plasmodium ovale* im Vergleich zu anderen Plasmodienarten

Verschiedene Kriterien dienen dazu, die einzelnen Varianten der Plasmodienarten voneinander zu unterscheiden. Diese stellen die charakteristische Morphologie des Parasiten dar. Um eine Eigenständigkeit oder eine Abhängigkeit bzw. Verwandtschaft des *Plasmodium ovale* herauszuarbeiten, muss ein Vergleich in der Morphologie der Parasiten erfolgen. Hierbei müssen verschiedene technische Methoden, wie z. B. Gewinnung und Färbungen, berücksichtigt werden, da schon die Herstellung und die Behandlung der Präparate Unterschiede in den zu vergleichenden Objekten hervorrufen können. Charakteristische Eigenheiten der Parasiten können so hervorgehoben werden. Sie dienen den Forschern zur Bestimmung der Parasitenarten und somit zu einer Einordnung des *P. ovale*.

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Techniken soll hier nicht dargelegt werden. Allerdings soll grob ein Überblick über die verschiedene Herstellung von Präparaten erfolgen, um eine Einordnung der einzelnen Beispiele zu erlangen. Dies zeigt auch, wie genau bestimmte Handgriffe ausgeübt und wie genau die einzelnen Chemikalien für die Färbungen abgemessen und benutzt werden müssen, um einen gut zu bewertenden Ausstrich zu erhalten. Dies fängt schon damit an, dass Anleitungen zum Erstellen von Ausstrichen darauf hinweisen nur saubere Objektträger zu verwenden und diese notfalls vorher zu reinigen.¹²⁵

3.2.1 Blutausstrich und ‚Dicker Tropfen‘

Bereits zu Beginn der Malariaforschung nutzten die Forscher den Blutausstrich und den sogenannte Dicken Tropfen zur Begutachtung von Blut. Auch heute noch sind sie die Methode der Wahl um Malariaparasiten im Blut nachzuweisen. Zur Herstellung

¹²⁴ Doflein und Reichenow 1953, S. 922

¹²⁵ Manson-Bahr 1929, S. 859: „New slides are suitable for making blood-films, directly the superficial grease is removed, by breathing on them and rubbing up with a clean handkerchief. Slides which are dirty or have previously been used should be boiled in a soapy solution for about half-an-hour, then washed in several changes of water, and finally polished with old linen dipped in methylated spirit.

eines Ausstriches, eines thin films, gibt Manson-Bahr 1929 folgende Beschreibung: „Take on the end of a slide a droplet of blood, obtained by pricking the cleansed finger or ear-lobe; if possible, no pressure should be exerted, and care should be taken not to touch the skin. A second slide should be touched, about 3/4 in. from the end, with the drop, and the blood allowed to run along the edge. The spreading slide should be pushed, at an angle of 45°, to the opposite end of the horizontal, leaving a thin and evenly-spread film which should be allowed to dry. An angle of less than 45° makes a thinner, and one greater than this angle a thicker film.¹²⁶

Über den Dicken Tropfen, den thick film, schreibt er: „Ross's thick film is made by allowing some six drops of blood to fall on a slide within an area 5-7 mm. in diameter, and spreading them into even layer. After dehaemoglobinization with water the resulting film is dried in air. The film should then be stained with Leishman's or Giemsa's stain, [].¹²⁷ Den Nachteil und die Begründung der Verwendung dieser Methode beschreibt Manson-Bahr ebenfalls: „There is considerable difficulty in differentiating the younger forms of benign tertian and quartan from subtertian malaria parasites by this method, such details as Schüffner's dots being rendered invisible. It is, however, very useful for demonstrating parasites in scanty infections, especially in the case of the gametocytes of benign tertian and the crescents of subtertian, [].¹²⁸

Allgemein wird die Diagnose einer *P. ovale* Infektion durch den Dicken Tropfen als schwierig angesehen. So schreiben James et al.¹²⁹ (1933), dass *P. ovale* durch diese Methode nicht eindeutig zu identifizieren sei. In dieser Hinsicht werden sie durch andere Forscher unterstützt.¹³⁰

3.2.2 Färbemethoden

Die Färbungen, die in der Malariaforschung zur Anwendung kommen, heben die einzelnen morphologischen Kriterien hervor, die die Parasiten voneinander unterscheiden. Die Untersuchung des Parasiten, seiner Entwicklungsstufen im Menschen, dienen vor allem dem Verstehen des Parasitenzyklus und damit dem Bemühen die Erkrankung zu heilen. Für die Forscher und Mediziner ist es daher wichtig die einzelnen Formen der Entwicklung in den Präparaten zu erkennen und zu deuten. 1891 resümiert Dmitri Romanowsky in der St. Petersburger medicinische Wochenschrift: „Seit Entdeckung der Malariaparasiten durch Laveran (1881) ist nichts Wesentliches geschehen, um die mikroskopische Untersuchung des Malariablutes zum Gemeingut aller Aerzte zu machen. Die entscheidenden Untersuchungen am lebenden Blut werden, der Natur der Sache nach, voraussichtlich noch für lange nur Wenigen zugänglich sein. Anders mit den Trockenpräparaten, welche ausserdem den Vorzug haben, dass das an ihnen Studierte fixirt und für Jedermann controllirbar bleibt. Bei

¹²⁶ Manson-Bahr 1929, S. 859

¹²⁷ Manson-Bahr 1929, S. 857f

¹²⁸ Manson-Bahr 1929, S. 858

¹²⁹ James et al. 1933b, S. 88

¹³⁰ Webb und Havel 1940, S. 65

den bisherigen Färbemethoden sieht man im Blutkörper den Parasitenleib, von verschiedener Grösse und Form, in verschiedenem Masse pigmentiert. Die Structur des Parasiten ist nicht näher studirt.“¹³¹ Dieser hier zitierte Aufsatz gibt in stark gekürztem Inhalt seine im gleichen Jahr erschienene Doktorarbeit wieder, in der er eine nach ihm benannte Färbemethode beschreibt, die Romanowsky-Färbung. Im Vorwort des Artikels würdigt Paul Werner vom Hospital der Börsenkaufmannschaft zu Petersburg das Verdienst Romanowskys: „Die Methode von Romanowsky lehrt uns die Structurveränderung des Parasiten kennen, die verschiedenen Entwicklungsstadien desselben bestimmen. Was aber für den Praktiker von besonderem Werth – Romanowsky weist uns den Weg, um die Vergiftungserscheinungen am Parasiten, (bei Anwendung von Chinin z. B.) zu erkennen, den richtigen Zeitpunkt um dem Parasiten beizukommen, festzustellen.“¹³²

Romanowsky weist zunächst auf die Notwendigkeit hin, gereinigte Gläser zu nutzen und betont die „peinlichste Sorgfalt“ mit der dies geschehen muss. Weiterhin beschreibt er die Methode der Blutverteilung, die seinen Ausführungen nach zwischen zwei Deckgläschen erfolgen sollte. Als Fixationsmittel empfiehlt er das Erhitzen. Bei seiner Färbemethode beruft er sich auf die Erfahrungen von Paul Ehrlich, der in seiner Theorie der Farbenanalyse davon ausgeht, dass der Kern von Zellen durch basische und neutrale Farben gut angefärbt wird. Daher suchte er nach „einer neutralen Combination von Methylenblau und Eosin“. Allerdings ist nicht allein die Mischung beider Chemikalien von Wichtigkeit, sondern das Eintreten eines Niederschlags, der „bei einem Verhältnis von 1 Theil concentrirter Methylenlösung und 2 Theilen 1 pCt. wässriger Eosinlösung“ besonders hervortritt. „In diesem Moment hat die Mischung die vorzüglichste Färbefähigkeit; [] Der Anfang des Ausfallens des Niederschlages bezeichnet den Moment der grössten Färbecapacität der Kerne [].“¹³³ So ist es nicht allein getan zwei Chemikalien in einer gewissen Menge miteinander zu vermischen, sondern es gibt noch Nebeneffekte, die die Färbung beeinflussen. Romanowsky hält fest: „Die vorrätliche Methylenlösung färbt am besten, wenn sich auf der Oberfläche Schimmelbildung zeigt.“¹³⁴

Dieser kurze Einblick zeigt, wie umfangreich und aufwendig die Herstellung der gefärbten Blutausrüche zur Malariadiagnostik war. Schon die kleinste Abweichung konnte das Resultat verfälschen. Der Marinestabsarzt Reinhold Ruge beispielsweise schreibt 1900 in einem Aufsatz über die Färbung von Malariaparasiten: „Als ich aber eines Tages andere Methylenblaulösung in die Hände bekam, da versagte die in derselben Weise wie früher hergestellte Mischung, und ich erfuhr, dass die erste Methylenblaulösung vor ihrem Gebrauch 4mal, die andere nur 2mal unter Alkalizusatz eingedampft worden war.“¹³⁵

¹³¹ Romanowsky 1891a, S. 298

¹³² Werner, Paul, Vorwort zum Artikel von Romanowsky 1891a, S. 297

¹³³ Romanowsky 1891a, S. 299

¹³⁴ Romanowsky 1891a, S. 299

¹³⁵ Ruge 1900, S. 179

Die aufwendige Herstellung und die Möglichkeit, dass die Färbelösung durch falsche Herstellung versagte, führten dazu, dass sich zahlreiche Forscher bemühten, die von Romanowsky in der Malariaforschung etablierte Lösung zu verändern. In England setzt sich 1901 William B. Leishman mit der Färbemethode von Romanowsky in einem Aufsatz auseinander. Er hebt hervor: „The chief advantages which the staining method described below holds over others are the following:

1. The specific action of the stain upon all red blood corpuscles infected by the tertian parasite.
2. The greater certainty of the detection of very young intracorpuscular forms of all varieties of the malarial parasite.
3. The facility with which the occurrence of a "mixed" infection may be detected, that is, the presence in the system simultaneously of more than one variety of the parasite.
4. After a little practice, the ease of its application and the certainty of the results obtained.¹³⁶

Basierend auf einer Beschreibung der Vorgehensweise des deutschen Arztes Georg Maurer¹³⁷ war das Ziel Leishmans die Methode von Romanowsky zu vereinfachen „and more capable of being carried to a successful issue by those whose microscopically outfit is limited.“¹³⁸ Die Änderung, die Leishman propagierte, liegt in einer andersartigen Verwendung von Methylenblau und Eosin. „This red dye is called by German authors "Rot aus Methylenblau," and in its extraordinary affinity for nuclear chromatin lies its great value as a differential stain for the malaria parasite, and also for demonstrating the structure of bacteria. That it is a new product evolved by the interaction of the eosin and methylene blue and is not due to the weak eosin itself, is easily seen by the failure of its appearance when an ordinary watery solution of methylene blue is substituted for the special alkaline solution of which the formula is given below. Only a few varieties of methylene blue will produce this red dye in sufficient quantities, and Maurer gives a list of those with which he has obtained the best results, as well as details of his method of titrating one against the other so as to obtain the maximum staining power [].“¹³⁹

Leishman bezieht sich in seiner Darstellung einer neuen Färbemethode, die letztendlich auf der Romanowsky-Methode fußt, wiederholt auf einen Aufsatz von Maurer Die Tüpfelung der Wirtszelle des Tertianaparasiten.¹⁴⁰ Aber auch dieser Aufsatz basiert auf einer anderen Veröffentlichung, dem Beitrag zur Kenntniss der Malaria von Schüffner.¹⁴¹ Um die Jahrhundertwende entstanden durch den Vorstoß von Romanowsky zahlreiche Aufsätze, die sich mit der Färbetechnik von

¹³⁶ Leishman 1901, S. 635

¹³⁷ Maurer 1900

¹³⁸ Leishman 1901, S. 636

¹³⁹ Leishman 1901, S. 637

¹⁴⁰ Maurer 1900

¹⁴¹ Schüffner 1899

Malariaparasiten beschäftigten.¹⁴² Während in England die Leishmanmethode angewandt wurde, setzte sich in Deutschland die Methode nach Giemsa durch. Sie ist zurückzuführen auf Gustav Giemsa. In seinem Aufsatz von 1902 zu Färbemethoden für Malariaparasiten beginnt er mit den Worten: „Meinen Untersuchungen über einige für die Färbung von Malariaparasiten von verschiedenen Autoren empfohlene Farbmische, [], lag das Bestreben zu Grunde, die mannigfachen, hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit teilweise sehr viel zu wünschen übrig lassenden Methoden durch eine möglichst einfache, einheitliche und zuverlässige zu ersetzen. Hierdurch sollte es gelingen, auch die auf entlegeneren tropischen Stationen thätigen, nur mit den allernotwendigsten wissenschaftlichen Hilfsmitteln ausgerüsteten Aerzte in die Lage zu versetzen, sich wirklich praktisch mit der Romanowsky schen Blutfärbung beschäftigen zu können.“¹⁴³ Giemsa, der bei seinen Experimenten weniger Methylenblau verwendete oder sogar auf dieses teilweise verzichtete, kam zu dem Schluss, dass das von ihm gefundene reine Azur-Eosin imstande war eine Färbung entsprechend der Romanowsky-Färbung zu erreichen.¹⁴⁴

3.2.3 Charakteristische Merkmale zur Unterscheidung der Parasiten

Eine Methode wurde gesucht, die es erlaubte die Besonderheiten der Plasmodien in allen Entwicklungsstadien darstellen zu können. Denn nur so konnte der Parasit näher bestimmt und studiert werden. Neben Kern und Plasma sind es verschiedene Besonderheiten der einzelnen Parasiten, die eine Bestimmung ermöglichen. 1899 veröffentlichte der Deutsche Wilhelm Schüffner seine Erkenntnisse zu *P. vivax*.¹⁴⁵ In diesem Aufsatz hebt er eine Eigenheit hervor, die in die Fachliteratur später als Schüffner sche Tüpfelung einging und als das Charakteristikum von *P. vivax* gilt: „In gleicher Weise ist der Inhalt des rothen Blutkörperchens bis zum Parasiten hin ausgefüllt, er erscheint wie getüpfelt. Die einzelnen Tüpfel stellen sich bei starker Vergrößerung als polymorphe Körperchen dar, bald sich berührend und dann noch unregelmässiger Figuren bildend, bald frei liegend. Bisweilen verschmelzen sie mit dem Rande des Parasiten.“¹⁴⁶ Schüffner selbst gibt in seinem Aufsatz keine Lösung für dieses Phänomen. Nachfolgende Autoren versuchten indes diese Tüpfelungen zu interpretieren,¹⁴⁷ was hier jedoch nicht diskutiert werden soll. Wichtig allein ist das Kriterium der Schüffner schen Tüpfelung, das den Parasiten als *P. vivax* identifiziert. Ein ähnliches Kriterium bestimmte 1902 der deutsche Arzt Maurer. Basierend auf Äußerungen von Schüffner¹⁴⁸ beschrieb er in seinem Aufsatz über die Malaria perniciosa Flecken des Parasiten, die zum bestimmenden Erscheinungsmerkmal bei

¹⁴² z. B.: Reuter 1901; Reuter 1902;

¹⁴³ Giemsa 1902, S. 307

¹⁴⁴ Giemsa 1902, S. 309f

¹⁴⁵ Schüffner 1899

¹⁴⁶ Schüffner 1899, S. 441

¹⁴⁷ Siehe hierzu z. B. Maurer 1900; Konstansoff 1932

¹⁴⁸ Argutinsky 1903, S. 145

P. falciparum wurden und als Maurer's Flecken (Maurer's dots) bezeichnet werden. „Endlich fällt uns in diesen infizierten Blutzellen eine Anzahl intensiv roter Flecken auf, welche Schüffner in der genannten Arbeit schon beschrieben hat und welche sich bei genauerer Betrachtung als Punkte, feinste Ringelchen, als Schleifen oder Streifen entpuppen []. Die Anzahl dieser Flecken ist in den verschiedenen Blutkörperchen verschieden groß [].“¹⁴⁹ Maurer gibt weiter an, dass die Anzahl der Flecken in den verschiedenen Blutkörperchen unterschiedlich groß und ihre Anordnung nicht regelmäßig ist. Sie treten allerdings regelmäßig in allen befallenen Blutkörperchen auf, die von den Parasiten „bewohnt“ sind.¹⁵⁰ Etwas eigentümlich mutet die Erklärung Maurer's für diese Flecken an. Er sieht in ihnen eine Substanzveränderung bzw. einen Substanzverlust der Oberfläche der roten Blutkörperchen, „die eine Folge sind von Angriffen des Parasiten, welche dieser unternimmt, um sich an seinem Träger festzuhalten und sich Nahrung zu verschaffen.“¹⁵¹ Maurer vertritt hier die Meinung, dass der Parasit sich zunächst nur auf dem Erythrozyten befindet und seine Nahrung aus dem Blutplasma bezieht, bevor er später alles Notwendige durch das Blutkörperchen abdeckt. Die Flecken seien somit Ausdruck von Verletzungen, die der Parasit dem Erythrozyten beibringt. Maurer resümiert: „Es muß nachdrücklich hervorgehoben werden, das das Auftreten der Flecken auf der Wirtszelle des Perniciosaparasiten [gemeint ist *P. falciparum*] eine durchaus regelmäßige und unzweideutige Erscheinung ist, und daß wir durch ihr Vorhandensein allein ohne weiteres in den Stand gesetzt werden, die Diagnose Malaria perniciosa zu stellen.“¹⁵² Für die Identifizierung der Plasmodienarten *vivax* und *falciparum* wurden diese charakteristischen Eigenschaften bestimmend. Für *P. malariae* gibt es eine ähnliche Beschreibung, allerdings findet sie nicht den Durchbruch als Charakteristikum, wie die Tüpfelungen und Flecken bei *vivax* und *falciparum*. Bei der Bestimmung von *P. ovale* nutzt man, wie im Folgenden gezeigt wird, das Vokabular, welches bereits bei den anderen Parasiten verwendet wird. *P. ovale* bestimmt man, in dem man die anderen Arten als Vergleich hinzuzieht und den Unterschied oder die Ähnlichkeit zwischen *P. ovale* und den anderen Plasmodienarten hervorhebt.

¹⁴⁹ Maurer 1902, S. 699

¹⁵⁰ Maurer 1902, S. 699

¹⁵¹ Maurer 1902, S. 700

¹⁵² Maurer 1902, S. 700

3.2.4 Morphologische Beschreibung von *P. ovale*

Die Beschreibung des Parasiten *P. ovale*, die Stephens 1922 veröffentlicht, erfolgte an Blutausstrichen, die zum Teil nach Leishman gefärbt waren. Stephens beschreibt einen Parasiten¹⁵³:

- der keine amöboide Aktivität zeigt und der maximal 12 Merozoiten aufweist;
- dessen kleine Ringformen nicht von den Ringformen anderer Spezies zu unterscheiden sind;
- dessen mittlere Ringformen ähnlich dem der Quartanparasiten und deren Aussehen durch Dichtigkeit und Kompaktheit gekennzeichnet sind; sie besitzen „a lateral band that recall uartan, but no band-like or meridional forms, as seen in uartan parasite“;
- bei dem die Veränderungen der Erythrozyten durch die jungen Parasiten nicht ungewöhnlich oval sind, der Erythrozyt irreguläre Ränder aufweist, dessen Ränder ausgefranst sind; in diesem Stadium sind sie nicht vergrößert und weisen keine Schüffner-Tüpfelungen auf;
- bei dem Blutkörperchen mit mittelgroßen Parasiten kugelförmig oder oval sind;
- bei dem in späterem Stadium in den Erythrozyten Schüffner-Tüpfelungen auftreten und die Blutzellen entfärbt sind;
- der im Unterschied zum Tertiana Parasiten nicht aufweist: „irregular, fantastic, stragglng parasitic forms [] so characteristic of simple tertian parasites“.

Stephens beschreibt hier einen Parasiten der sowohl Eigenschaften von *P. vivax* besitzt („showing Schüffner's dots“), in seiner Form aber *P. malariae* („resembling quartan“) ähnlich ist.¹⁵⁴

3.2.4.1 *P. ovale*: Ähnlichkeiten mit *P. malariae*?

Eine weitere ausführliche Beschreibung des Parasiten liefern Stephens/Owen fünf Jahre nach der Erstbeschreibung 1927.¹⁵⁵ Hervorzuheben ist, dass die Ausstriche von 1922 zunächst als *P. vivax* angesehen werden, während die hier untersuchten Ausstriche (diese wurden bereits 1925 angefertigt und diagnostiziert) anfangs als *P. malariae* gedeutet worden waren. Dies zeigt wie ambivalent die Deutung des *P. ovale* zu diesem Zeitpunkt sein konnte. Zu beachten ist hierbei die Art der Ausstriche. Es liegen Ausstriche als „thick and thin portions“ vor.¹⁵⁶ Hierbei ist eine Aussage von Erich Bock interessant, der bei seinen Untersuchungen zu *P. ovale* notiert, dass in einem Dicken Tropfen keine Schüffner-Tüpfelungen zu sehen seien und der Parasit sehr leicht mit dem Quartanparasiten verwechselt werden kann.¹⁵⁷

¹⁵³ Stephens 1922, S. 384–386

¹⁵⁴ Stephens 1922, S. 385

¹⁵⁵ Stephens und Owen D. Uvedale 1927

¹⁵⁶ Stephens und Owen D. Uvedale 1927, S. 294

¹⁵⁷ Bock 1939a, S. 349

Ihr erstes Kriterium, das Stephens/Owen¹⁵⁸ als typischstes Merkmal hervorheben, ist die ovale Form der Erythrozyten. Außerdem heben sie die nicht amöboide Bewegungsform hervor, die den Parasiten von *P. vivax* unterscheidet. Ansonsten sehen sie mehr Ähnlichkeiten mit *P. malariae* vorliegen: Die Merozoiten seien „large, resembling those of quartan. [] These completely filled the red cell and the resemblance to quartan was striking. Die weiblichen und männlichen Gametozyten wären nicht von den Gametozyten von *P. malariae* zu unterscheiden. Alles in allem halten sie in ihrer Zusammenfassung fest: „*P. ovale* is a quartan-like parasite“. Zu diesem Schluss kommen sie, indem sie die Meinung verschiedener Autoren aufführen¹⁵⁹ und so die Ansicht vertreten, „that the quartan parasite produces changes in the red cell and in fact that the latter may even show Schüffner's dots or Maurer's dots.“¹⁶⁰

1929 geht Sydney James noch einen Schritt weiter. In seinem Aufsatz A note on the Shute technique for staining Malaria Parasites with Leishman's stain and on the stippling in infected red blood corpuscles which it reveals¹⁶¹ geht er zunächst auf die Schwierigkeit der Färbung von Ausstrichen zur Diagnose der Malaria ein. Außerdem legt er eine Vereinfachung der Leishmanteknik durch Shute dar. Besonders hervorzuheben ist jedoch die Diskussion der Tüpfelung bei der Malaria quartana. Als Beispiel dient ihm jedoch nicht *P. malariae*, sondern *P. ovale*. Er sieht in der Beschreibung des Parasiten *P. ovale* durch Stephens 1922 und durch Stephens/Owen 1927 ein Beispiel „in which the characteristic stippling of corpuscles infected with quartan parasites was observed, although, in my opinion, it was wrong to describe the stippling as Schüffner's dots.“¹⁶² Er sieht die Tüpfelungen weniger zahlreich und kleiner als bei Schüffner-Tüpfelungen und er hebt hervor, dass sie nicht so stark gefärbt sind wie die Schüffner-Tüpfelungen. Vor allem die Notwendigkeit einer längeren Färbung bei *P. ovale*-Ausstrichen sieht James als einen Grund in *P. ovale* einen Quartanaparasiten zu sehen.¹⁶³ Die Tüpfelung bei der Quartana und somit bei *P. ovale*, wurde seiner Meinung nach als erstes durch Hans Ziemann beschrieben und er plädiert daher als Charakteristikum – analog zu den Schüffner-Tüpfelungen für *P. vivax* und den Maurer-Flecken für *P. falciparum* – für den Quartanaparasiten Ziemann's Tüpfelungen einzuführen. Zur Unterscheidung der charakteristischen Eigenschaften führt er an: „Schüffner's are dots, Maurer's are spots, and Ziemann's are mixture of points, dots and spots.“¹⁶⁴

¹⁵⁸ Die folgende Beschreibung des Parasiten findet sich bei: Stephens und Owen D. Uvedale 1927, S. 294f

¹⁵⁹ Schüffner 1899, S. 442; Ziemann 1915, S. 389; Lawson 1916, S. 294, 302; Ziemann 1918, S. 33, 45

¹⁶⁰ Stephens und Owen D. Uvedale 1927, S. 298

¹⁶¹ James 1929

¹⁶² James 1929, S. 275

¹⁶³ James 1929, S. 275f

¹⁶⁴ James 1929, S. 276

Durchsetzen konnte sich diese Definitionsweise und Interpretation von James nicht. In der nachfolgenden Forschungsliteratur werden die Flecken bei *P. ovale* auch weiterhin als Schüffner-Tüpfelungen bzw. Schüffner's dots bezeichnet.¹⁶⁵ Einzige Ausnahme ist die Beschreibung der Chinesen Y. T. Yao und B. S. Wu. Sie beschreiben 1942 diese Flecken als nicht mit „Schüffner's dots“ und „Maurer's clefts“ übereinstimmend.¹⁶⁶ Die Vergleichbarkeit mit *P. malariae* hält jedoch Einzug in die Handbuchliteratur. 1935 schreibt das Manson's Tropical Diseases, dass *P. ovale* leicht mit einer Quartana-Infektion verwechselt werden kann.¹⁶⁷ Diese Ansicht wird in einer weiteren Ausgabe von 1940 ebenfalls vertreten.¹⁶⁸

1.2.4.2 Übereinstimmung von charakteristischen Merkmalen mit *P. vivax*

Die Bezeichnung der durch die Färbung hervorgehobenen Flecken als Schüffner-Tüpfelung rückt den Vergleich des *P. ovale* somit stark in die Nähe des *P. vivax*, welches zumeist in einem Atemzug mit den Tüpfelungen auch im Vergleich genannt wird. Ein anderes Merkmal von *P. vivax* hingegen wird zwar auch im Vergleich mit *P. ovale* stellenweise herangezogen und könnte als Unterscheidungsmerkmal dienen. Allerdings hat es keinen entscheidenden Einfluss auf die Deutungsweise des Parasiten. Es ist das als amöboid beschriebene Verhalten des *P. vivax*.

So können einige Autoren dieses Verhalten bei *P. ovale* nicht erkennen¹⁶⁹. 1948 schreibt Anneliese Rudert in ihrer Dissertation über die Malaria-Forschung seit 1939: „Die wichtigste Unterscheidung von *Pl. Vivax* ist die, daß bei *Pl. Ovale* niemals die für jenes typische amöboiden Ein- und Ausstülpungen zu bemerken sind.“¹⁷⁰ Auf der anderen Seite stehen die Forscher, die diese amöboide Bewegung beobachtet haben. So vermerkt Robert Bray in seinem Buch von 1957 die amöboide Bewegung einiger Ringformen.¹⁷¹

Bock erkennt bei seinen Studien von 1939 eine lebhaftere Bewegung der Halberwachsenen, die jedoch nicht so lebhaft sei wie bei *P. vivax*. Für ihn nimmt *P. ovale* in dieser Frage eine Mittelstellung zwischen *P. vivax* und *P. malariae* ein.¹⁷²

¹⁶⁵ Rodhain 1933, S. 422f; Fairley 1933, S. 102; Tonking 1934, S. 166; Mühlens 1934, S. 368–372; Mageed 1936, S. 230; Hauer 1937, S. 153–156; Mühlens 1938, S. 52, 54; Bock 1939b, S. 342–350; Jackson 1944, S. 279; Rudert 1948, S. 4; Adler und Zuckerman 1952, S. 289–295; Bray 1957e, S. 964–966

¹⁶⁶ Yao und Wu 1942, S. 14

¹⁶⁷ Manson-Bahr 1935, S. 4

¹⁶⁸ Manson-Bahr 1940, S. 55

¹⁶⁹ Stephens 1922, S. 384–386; Stephens und Owen D. Uvedale 1927, S. 294f; Mageed 1936, S. 230

¹⁷⁰ Rudert 1948, S. 5

¹⁷¹ Bray 1957e, S. 964–966

¹⁷² Bock 1939b, S. 346

3.2.4.3 Übereinstimmung von charakteristischen Merkmalen mit *P. malariae*

Werden in der Beschreibung von *P. ovale* mit *P. vivax* einzelne Charakteristika (Schüffner Tüpfelung, amöboide Bewegung) hervorgehoben, sind es im Vergleich mit *P. malariae* das morphologische Aussehen des Parasiten. So werden die von einigen Autoren beobachteten gänseblümchenartigen Teilungsformen hervorgehoben, eine Anordnung der Merozoiten im Blutkörperchen.¹⁷³ Häufig betont wird die kompakte Form des Parasiten, der dem *P. malariae* ähnlich sei.¹⁷⁴ Auch zeige der Parasit zeitweise eher für *P. malariae* typische Bandformen.¹⁷⁵

3.2.4.4 Ausschlussverfahren zur Identifizierung von *P. ovale*

Ausführlich beschreibt Gustav Notter in seiner Dissertation Bericht über einen Fall von *Plasmodium ovale* von 1943 den Parasiten. Auch er vergleicht ihn mit den anderen drei Arten, um eine eindeutige Zuweisung zu erhalten, d. h. er schließt die anderen Arten aus, um so *P. ovale* zu identifizieren. Gegen eine Identifikation des von ihm untersuchten Parasiten als *P. vivax* spricht für ihn¹⁷⁶: die Zahl und die Lagerung der Merozoiten (er identifiziert zumeist 6-8, obwohl vereinzelt auch eine höhere Anzahl von 16-17 Merozoiten vorliegen kann); die vorhandene Pigmentation (phasenweise ist keine Schüffner-Tüpfelungen zu erkennen), die Plasmafärbung (er gibt ein helles Plasma an) und die Ringform. Gegen *P. malariae* spricht für ihn: die Schüffner-Tüpfelungen, die Pigmentation, das Abblassen der roten Blutkörperchen und Unterschiede im Plasma. Gegen *P. falciparum* wendet er ein: die Zahl der Merozoiten, die Schüffner-Tüpfelungen, die Pigmentation und die Gametenform, sowie das Auftreten aller Entwicklungsformen im peripheren Blut.¹⁷⁷

3.2.4.5 *P. ovale* morphologisch zwischen *P. malariae* und *P. vivax*

Sieht man die morphologischen Bestimmungen der Forschungsliteratur im Vergleich, stellt sich die Frage, warum *P. ovale* in der Anfangsphase als Variante von *P. vivax* gesehen wurde. Denn letztendlich wird vor allem nur das Charakteristikum der Schüffner Tüpfelung bei *P. ovale* mit *P. vivax* in Verbindung gebracht. Mehrheitlich heben die Autoren die Ähnlichkeit von *P. ovale* mit dem Quartanotyp hervor. Die Einordnung von Stephens und James als quartanaähnlich wurde bereits referiert, aber auch nachfolgende Autoren sprechen sich dafür aus. York/Owen schreiben 1930 über den Parasiten: „The parasite itself appears to be indistinguishable morphologically from *P. malariae*. Sie plädieren für eine “uartan-like morphology und einen “forty-eight

¹⁷³ Rodhain 1933, S. 422f; Mühlens 1934, S. 368–372; Hauer 1937, S. 153–156

¹⁷⁴ Mühlens 1934, S. 368–372; Mühlens 1938, S. 52, 54; Bock 1939b, S. 342, 344; Jackson 1944, S. 279; Rudert 1948, S. 4; Brumpt 1949b, S. 450–451; Jeffery et al. 1955, S. 170–171

¹⁷⁵ Mühlens 1934, S. 368–372; Hauer 1937, S. 153–156; Bock 1939b, S. 345; Yao und Wu 1942, S. 14

¹⁷⁶ Nachfolgende Aufzählung siehe bei: Notter 1943, S. 31–36

¹⁷⁷ Einige Autoren gingen davon aus, dass nur die Ringformen von *P. falciparum* im Blut auftreten, bevor der Parasit seinen Zyklus in den Organen vollenden würde. Siehe hierzu: Maurer 1902, S. 695

hour schizogony cycle.¹⁷⁸ Fairley schreibt 1933: „In blood films prepared with Leishman's stain the laboratory reported that malarial parasites, atypical in type and resembling quartan malaria, were present.“¹⁷⁹ Mühlens hält 1934 die größere Ähnlichkeit des Parasiten im Dicken Tropfen mit *P. malariae* fest und auch der Ausstrich zeige morphologisch mehr Ähnlichkeit mit dem Quartanparasiten.¹⁸⁰ Mageed sieht 1936 die Gameten ähnlich zu *P. malariae* Gameten (abgesehen von der Dekolarisation und den Schüffner-Tüpfelungen).¹⁸¹ Für Rudert hat *P. ovale*: „Ein kompaktes, quartanaähnliches Aussehen der Parasiten und das Auftreten von Schüffner-Tüpfelung in den befallenen roten Blutkörperchen.“¹⁸² Für Saul Adler und Avivah Zuckermann weist die Gesamterscheinung Ähnlichkeiten mit *P. malariae* auf.¹⁸³ Der Vergleich von *P. ovale* mit den beiden anderen Parasiten, *P. vivax* und *P. malariae*, und damit eine nähere Einordnung von *P. ovale* scheint zu keinem klaren Bild geführt zu haben. So ist die Identifizierung von *P. ovale* auch noch für Garnham 1966 nicht einfach. „*P. ovale* is not easily diagnosed in a thin blood film and still less so in a thick drop preparation. Er sieht bei *P. ovale* folgende Eigenschaften gegeben: „Then, in order of importance, the following characters denote *P. ovale*: 1. large nuclei with clear-cut borders. 2. absence of much amoeboidicity. 3. low average number of merozoites in primary attacks. 4. darker colour of pigment, smaller size. Als Fazit hält Garnham fest: „Although *P. ovale* is now well recognized as a separate species, affinities with the other primate parasites are less easy to determine. The fact that its presence causes a heavy Schüffnerization of the erythrocyte seems scarcely a sufficiently fundamental character, for grouping *P. ovale* with the other parasites in the same way. The length of sporogony and the length and nature of primary exoerythrocytic schizogony would seem to be much more important considerations, and these denote that *P. ovale* occupies a place on its own, or is at least quite unlike the other human species.“¹⁸⁴

Manson-Bahr schreibt im gleichen Jahr in der 16. Auflage von Mansons tropical diseases, dass *P. ovale* „has several features in common both with *P. vivax* and *P. malariae*. It produces, like the former, a tertian periodicity; there is some enlargement of the host cell to 10 μ , and Schüffner's dots are present. On the other hand, the parasite more nearly resembles *P. malariae*. It may best be described as a quartan parasite in a benign tertian cell, or a round parasite in an oval cell.“¹⁸⁵

¹⁷⁸ Yorke und Owen D. Uvedale 1930, S. 594

¹⁷⁹ Fairley 1933, S. 102

¹⁸⁰ Mühlens 1934, S. 372

¹⁸¹ Mageed 1936, S. 230

¹⁸² Rudert 1948, S. 4

¹⁸³ Adler und Zuckerman 1952, S. 289–295

¹⁸⁴ Alle Zitate aus: Garnham 1966, S. 228–229

¹⁸⁵ Manson-Bahr 1966, S. 847

3.2.5 Die Einordnung von *P. ovale* ändert sich unabhängig von den frühen Ergebnissen

Festzuhalten ist, dass die Morphologie von *P. ovale* bis Mitte der 60iger Jahre nicht ausschließlich als *P. vivax*-ähnlich gesehen wurde. Ganz im Gegenteil, hier wurde die Ähnlichkeit zu *P. malariae* herausgestrichen. Dies scheint sich im Laufe der folgenden Jahre zu ändern. Denn in der 17. Auflage von Mansons tropical diseases von 1972 spielt die Morphologie keine Rolle mehr. In der kurzen Erläuterung zu *P. ovale* heißt es nur, dass es eine leichte Form der Tertiana wäre.¹⁸⁶ Und die Angleichung von *P. ovale* geht noch weiter: 1987 heißt es in der 19. Ausgabe des gleichen Werkes, dass die Morphologie von *P. ovale* „resembles that of *P. vivax*. [] The gametocytes resemble those of *P. vivax* but are smaller, []“¹⁸⁷ Hier nach gleicht das Aussehen von *P. ovale* dem von *P. vivax*. Seine Mittelstellung zwischen den Parasiten *vivax* und *malariae* ist verwischt. Der Parasit, der nie eine selbstständige Beschreibung seines Aussehens erhielt, der immer nur im Vergleich zu den anderen Parasiten gesehen wurde, wird in der Literatur der 70iger und 80iger Jahre immer mehr in die Nähe von *P. vivax* gerückt. Damit wird eine Abhängigkeit *P. ovale*'s von *P. vivax* in der Literatur zementiert.

3.2.6 Einordnung durch die PCR

Neben dem gefärbten Blutaussstrich ist heute die Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction: PCR) eine der Goldstandards zur Bestimmung von Plasmodienart. Dabei wird durch eine DNA-Untersuchung die Spezies des Plasmodiums bestimmt. Sie führt jedoch auch dazu, dass die Arten besser voneinander abgrenzbar sind. Es entstehen phylogenetische Stammbäume, die das Verhältnis der Plasmodienarten zueinander darstellen. Stellvertretend für die zahlreichen bisher in der Literatur aufgeführten Stammbäume, soll hier auf den phylogenetischen Stammbaum von Richard Carter und Kamin Mendis in ihrem 2002 erschienen Artikel Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria hingewiesen werden. Nach diesem Stammbaum trennen sich *P. vivax* und andere Affenplasmodien früher vom gemeinsamen Ast ab, als sich *P. ovale* und *P. malariae* voneinander trennen.¹⁸⁸ *P. ovale* ist somit nicht zu den Plasmodienarten zu zählen, die nach diesem phylogenetischen Stammbaum zur *P. vivax*-Gruppe gezählt werden können. Eine unmittelbare Verwandtschaft, wie es in der Fachliteratur oft dargestellt wird, besteht also nicht. Vielmehr liegt eine nähere Verwandtschaft zu *P. malariae* vor. Einen weiteren Aspekt bringen genetische Untersuchungen in die heutige Forschung um das *P. ovale* ein: *P. ovale* kann genetisch in zwei verschiedene Spezies, die morphologisch nicht voneinander zu unterscheiden sind, unterteilt werden. Bereits 2004 identifizieren Thin Win et al. einen sogenannten Klassischen Typ von *P. ovale* und einen genetisch von ihm abweichenden Variant Typ. Basis für diese Typen sind

¹⁸⁶ Wilcocks und Manson-Bahr 1972, S. 61

¹⁸⁷ Manson-Bahr und Bell 1987, S. 6

¹⁸⁸ Carter und Mendis 2002, S. 575

verschiedene Stämme, die in der Forschung genutzt werden, zum einen ein Stamm aus Nigeria, der Klassische Typ, zum anderen ein Stamm aus Kamerun, der Variant Typ.¹⁸⁹ Beide Typen, so die Autoren, „occur in sympatry, which suggests that the genetic differentiation between them is not associated with geographic isolation.“¹⁹⁰

2010 analysieren Colin Sutherland et al. multilokuläre Sequenzen von 6 genetischen Charakteren in 55 *P. ovale*-Isolaten aus 12 afrikanischen und 3 asiatisch-pazifischen Ländern.¹⁹¹ Ohne hier weiter ins Detail gehen zu wollen – was diese Arbeit sprengen würde – sei festgehalten, dass die Forscher zwei Arten von *P. ovale* identifizieren und benennen: der Klassische Typ erhält den Namen *Plasmodium ovale curtisi*, der Variant Typ wird von ihnen *Plasmodium ovale wallikeri* genannt. Die beiden *P. ovale*-Typen werden von den Autoren nach den beiden englischen Malariaforschern Christopher F. Curtis (1939-2008) und David Walliker (1940-2007) benannt.¹⁹² Ob und inwieweit sich diese beiden Typen von *P. ovale* in ihrem Rückfallverhalten unterscheiden¹⁹³, kann jetzt noch nicht gesagt werden und muss noch geklärt werden. Dies kann hier jedoch nicht untersucht werden.

Wie im nächsten Kapitel dargelegt, kann es schwierig sein *P. ovale*-Infektionen zu diagnostizieren. In diesen Fällen spielt die PCR eine große Rolle. Kapitel 3.4 führt zahlreiche Fälle auf, in denen erst durch die PCR eine *P. ovale*-Infektion bestimmt wurde. Auch in der Frage der Rückfälle gibt es neue Erklärungsmöglichkeiten. Diese werden in der Schlussfolgerung dargelegt werden.

3.3 Probleme bei der Identifizierung von *P. ovale*

Aus verschiedenen Gründen hält die Literatur fest, dass *P. ovale* schwer zu diagnostizieren ist.¹⁹⁴ So schreibt Bruce-Chwatt beispielsweise, dass *P. ovale* ein sehr flüchtiger Parasit sei, der an einem Tag nachzuweisen ist, am nächsten Tag jedoch nicht mehr zu finden ist.¹⁹⁵ Die Schwierigkeiten bei der Diagnose von *P. ovale* haben somit Konsequenzen für den epidemiologischen Überblick. Zum einen werden viele Fälle gar nicht als *P. ovale*-Infektionen erkannt, so dass sie in der Forschungsliteratur keine Beachtung finden können. Zum anderen kann der Leser die in der Literatur angegebenen Fälle von *P. ovale* nur schlecht überprüfen. Der Leser muss den Forschern glauben, dass die Infektion wirklich durch *P. ovale* hervorgerufen wurde.

¹⁸⁹ Win et al. 2004, S. 1235

¹⁹⁰ Win et al. 2004, S. 1239

¹⁹¹ Sutherland et al. 2010, S. 1544

¹⁹² Sutherland et al. 2010, S. 1547

¹⁹³ Nolder et al. 2013

¹⁹⁴ Patterson et al. 1987, S. 252

¹⁹⁵ Bruce-Chwatt 1963, S. 168

3.3.1 *P. ovale*: leicht zu übersehen

Eine der Aussagen über *P. ovale*-Infektion ist, dass sie leicht in Blutausstrichen zu übersehen ist.¹⁹⁶ Dies liegt u. a. an der geringen Parasitämie, die bei *P. ovale* auftreten kann.¹⁹⁷ Anschaulich beschreiben dies Trager und Most 1963: „These slides and the single thin film prepared in Dec. 4 were later reexamined carefully. In the latter film only 5 parasites were found in over an hour s search.“¹⁹⁸

3.3.2 *P. ovale*: Verwechslung mit anderen Parasiten möglich

P. ovale-Infektionen können leicht mit anderen Plasmodienarten verwechselt werden.¹⁹⁹ So sieht Percy Shute vor allem die Ähnlichkeit zwischen *P. vivax* und *P. ovale* für eine Verwechslung kennzeichnend.²⁰⁰ Leonard Bruce-Chwatt sieht sogar die Möglichkeit, dass Infektionen aus West Afrika, die als *P. vivax* identifiziert wurden, möglicherweise *P. ovale*-Infektionen sein können.²⁰¹ Dabei legt er die Rarität des Parasiten *P. vivax* in West Afrika zugrunde, die er in seinem Aufsatz herausstellt.²⁰²

Auch die Untersuchungsmethode trägt zur Verwechslung der beiden Parasiten bei. In einer Studie über importierte Malariainfektionen in Frankreich thematisieren die Autoren die Diagnostik mittels Dickem Tropfen und Ausstrichen, dabei wurden in 27 % der Fälle in den Ausstrichen eine *P. ovale*-Infektion übersehen, bei *P. falciparum* lag der Prozentsatz bei 18 %, bei *P. vivax* bei 17 % und bei *P. malariae* bei 20 %. In diesem Fall liegt der Prozentsatz der übersehenen *P. ovale* Fälle deutlich an der Spitze.²⁰³ Und 1944 schreibt A. V. Jackson: „In routine work, if thick films are being rolled upon for the identification of the type of parasite, it is quite likely that a *Plasmodium ovale* infection will be misdiagnosed as *Plasmodium vivax* or *Plasmodium malariae*, or, more likely, as a mixed infection of the two.“²⁰⁴

Ähnlich sehen es Jan Patterson et al., die eine Unterscheidung des Parasiten besser in einem Ausstrich als in einem Dicken Tropfen erkennen. „*Ovale* parasites are not easily distinguished from *P. vivax* on blood smear. [] These characteristics are best seen on thin film smears rather than thick smears, which are usually done for diagnosis in these endemic areas.“²⁰⁵ Auch Pradya Somoorn et al. sehen eine Unterscheidung der Parasiten in einem Dicken Tropfen als schwierig an.²⁰⁶ Zu erinnern ist an die bereits in Kapitel 3.2.1 angeführte Problematik der leichten Verwechslung des Parasiten im Dicken Tropfen .

¹⁹⁶ Win et al. 2002, S. 237

¹⁹⁷ Han et al. 2006, S. 934

¹⁹⁸ Trager und Most 1963, S. 837

¹⁹⁹ Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 537; Mangoni et al. 2003; Cohen et al. 2013, S. 501

²⁰⁰ Shute und Maryon 1969, S. 782

²⁰¹ Bruce-Chwatt 1963, S. 168

²⁰² Bruce-Chwatt 1963, S. 165

²⁰³ Gentilini et al. 1981, S. 458

²⁰⁴ Jackson 1944, S. 279

²⁰⁵ Patterson et al. 1987, S. 252

²⁰⁶ Somboon und Sivasomboon 1983, S. 567

Dass eine Verwechslung zwischen den Parasitenarten *P. ovale* und *P. vivax* nicht auszuschließen ist, zeigt eine Tabelle in einem Aufsatz von Adriana Calderaro et al. über die Detektion von *Plasmodium ovale* durch eine PCR. In ihr werden das mikroskopische Ergebnis und das Ergebnis der PCR gegenübergestellt. Von 31 *P. ovale*-Infektionen aus verschiedenen afrikanischen Staaten, die durch die PCR bestätigt wurden, wurden in der Mikroskopie sieben als *P. vivax* diagnostiziert und ein Fall als *P. vivax* oder *P. ovale* gedeutet. Von diesen 31 Fällen wurden zudem sechs Fälle nur als Plasmodiumspezie beschrieben, es erfolgt also keine Zuschreibung, zwei Fälle wurden bei der Mikroskopie gar als *P. falciparum* identifiziert. Nur 14 Fälle wurden bei der Mikroskopie richtig als *P. ovale*-Infektionen interpretiert.²⁰⁷ Dies sind gerade mal 45 % richtig diagnostizierte *P. ovale*-Infektionen und diese Zahl spricht für sich.

Ausführlich beschreiben Robert Cohen et al. an einem Fallbeispiel die mikroskopische Differenzierung von *P. ovale* in einem Artikel von 2013. Die Identifizierung erfolgte am Walter Reed Army Institute of Research in Bethesda (Maryland). Die Speziesbestimmung erfolgte neben der mikroskopischen Begutachtung auch mittels PCR, die eindeutig *P. ovale* identifiziert. „Initial microscopic observation suggested either *P. vivax* or *P. ovale*.“ Da der Patient zuvor in Liberia war, spricht diese geographische Lage für die Autoren eher für *P. ovale* als für *P. vivax*. In ihrer Beschreibung sind infizierte Zellen etwas größer als nicht infizierte Zellen, außerdem spricht die Tüpfelung für *P. vivax* und *P. ovale*. Weder die für *P. ovale* typisch ovalen und mit Fransen versehenen Zellen, noch die für *P. vivax* sprechenden amöben Formen sind vorhanden. Nach drei Tagen werden erneut Ausstriche angefertigt. Nun findet man gedehnte, vergrößerte und mit Fransen versehene Zellen, die für *P. ovale* typisch sind, aber auch amöbenartige Formen, die von ihrem Aussehen her für *P. vivax* sprechen. Einige infizierte Zellen waren nun schmaler als nicht infizierte Zellen, was wiederum für *P. malariae* spricht.²⁰⁸ Eine klare Identifikation des Parasiten durch die Mikroskopie war nicht gegeben.

Diese hier geschilderte Problematik zeigt, wie schwierig es für einen Mikroskopierer ist *P. ovale* von anderen Parasitenarten zu unterscheiden und dass es sehr leicht zu einer Verwechslung kommen kann, wenn der Mikroskopierer nicht geübt ist. Zu vermuten ist daher, dass so manche *P. vivax/P. malariae*-Infektion in Wirklichkeit eine *P. ovale*-Infektion ist. Ein Beispiel hierfür ist die Auffindung von *P. ovale* durch Stephens 1922. Auch hier wurde die Infektion zunächst als durch *P. vivax* verursacht angesehen und erst einige Jahre später erkannte John Stephens, dass es sich um einen anderen Parasiten handelt (siehe Kapitel 3.1.4).

²⁰⁷ siehe Tabelle 1: Calderaro et al. 2012, S. 3

²⁰⁸ Cohen et al. 2013, S. 502

3.3.3 *P. ovale*: in Mischinfektionen zu finden

In der Literatur wird angegeben, dass *P. ovale* als Einzelinfektion selten ist. Hingegen ist bei Mischinfektion der Prozentsatz von *P. ovale* sehr hoch.²⁰⁹ In Mischinfektionen ist es jedoch noch schwieriger *P. ovale* vor dem Hintergrund einer großen Menge anderer Plasmodienarten zu identifizieren.²¹⁰

Deutlich wird diese erste These des hohen Prozentsatzes bei Mischinfektionen bei einer Untersuchung, die M. Cornu et al. in zwei Orten in Kamerun durchgeführt hat. Von 174 an Malaria erkrankten Einwohner konnten bei 31 Patienten *P. ovale* festgestellt werden. 42 Malariainfizierte wiesen aber eine Mischinfektion mit *P. falciparum* und *P. ovale* auf, bei zwei Patienten konnte *P. ovale* und *P. malariae* nachgewiesen werden und bei 3 Patienten *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. malariae*.²¹¹

Ähnliches ist bei einer Untersuchung von J. M. Herbst et al. zu beobachten. Um sicher zu gehen, dass sie keine *P. ovale*-Infektion mit einer *P. vivax*-Infektion verwechseln, greifen die Forscher auf den Duffy factor test²¹² zurück: „Initially we relied on negative Duffy factor tests to ensure that we were dealing with *P. ovale* and not *P. vivax*.“ Auch die Ausstriche zeigen bei ihnen eine deutliche *P. ovale*-Infektion. Dabei weisen sie im Jahr 1985 neun Infektionen nach, die nur durch *P. ovale* ausgelöst wurden, während 17 Mischinfektionen mit *P. ovale* und *P. falciparum* nachgewiesen wurde. Noch deutlicher fielen die Zahlen in den nachfolgenden Jahren aus: 1986 fanden sich 35 Einzelinfektionen mit *P. ovale* und 58 Mischinfektionen von *P. ovale* und *P. falciparum*; 1987 löste nur bei sieben Patienten *P. ovale* alleine die Infektion aus, während 38 Patienten eine Mischinfektion mit *P. ovale* und *P. falciparum* hatten.²¹³ Mischinfektionen sind auch aus anderen Ländern bekannt, so aus Guinea Bissau und Papua Neu Guinea.²¹⁴ Weiter Beispiele gibt es auch aus Indien.²¹⁵

Aufbauend auf den Aussagen von A. J. Lysenko/A. E. Beljaev²¹⁶ und F. H. Collins²¹⁷ hält Jan Patterson 1987 fest: “Also, *P. ovale* usually occurs as part of a mixed infection; 50 percent of *ovale* infection occurs with *falciparum*, 4 percent with *P. malariae*, and 8 percent together with both other forms of malaria. The species-specific sporozoite rates for the four human malaria species are consistent with this clinical observation. They were determined in western Kenya for *Anopheles* mosquitos and were as follows: *P. falciparum* 5.9 percent, *P. malariae* 1.7 percent, and *P. ovale* 0.2 percent, and

²⁰⁹ Bruce-Chwatt 1952, S. 179; Onori 1967, S. 668; Harinasuta und Bunnag 1988, S. 715; Gilles 1988, S. 776; Han et al. 2006, S. 934; Duval et al. 2009, S. 1; van Nguyen et al. 2012, S. 990

²¹⁰ Onori 1967, S. 668; Win et al. 2002, S. 237; Cohen et al. 2013, S. 501

²¹¹ Cornu et al. 1986, S. 133

²¹² zur Duffy-negativität siehe Kapitel 3.4.6

²¹³ Herbst et al. 1987, S. 812

²¹⁴ Win et al. 2002, S. 237

²¹⁵ Jambulingam 1989

²¹⁶ Lysenko und Beljaev 1969

²¹⁷ Collins et al. 1986, Dezember 7. - 11.

83 percent of those mosquitoes positive for *P. ovale* were co-infected with at least one other *Plasmodium* species.²¹⁸

Welche Bedeutung hat dies nun für eine *P. ovale*-Infektion? Zum einen wird eine bereits schlecht zu diagnostizierende *P. ovale*-Infektion durch einen Parasiten, der auf Grund einer hohen Parasitämie besser zu mikroskopieren ist, noch schlechter zu diagnostizieren sein, zum anderen kann die *P. ovale*-Infektion durch einen dominierenden Parasiten unterdrückt werden. Letzteres sehen vor allem Pradya Somboon et al. durch die virulenteren Spezies *P. falciparum* und *P. vivax* gegeben.²¹⁹ Und auch Patterson et al. sprechen sich für diese Unterdrückungstheorie durch *P. falciparum* aus, die eine Auffindung einer *P. ovale*-Infektion erschwert.²²⁰

In seinem viel beachteten Aufsatz über die Interactions between malaria parasites infecting the same vertebrate host fasst T. L. Richie seine Untersuchung zusammen: „Field studies measuring the cross-sectional prevalence of malarial species often record fewer mixed infections than expected by chance, suggesting that one parasite has excluded another or suppressed its parasitaemia to undetectable levels. [] The suppression hypothesis is supported by data derived from the simultaneous inoculation of two *Plasmodium* species into laboratory animals; many studies have shown that one or both species are suppressed. [] However, the suppressed species rebounds after the other species has abated, and may show a prolonged infection.“²²¹

So gibt es verschiedene Gründe, dass eine *P. ovale*-Infektion nicht entdeckt wird und die Möglichkeit einer höheren Beteiligung von *P. ovale* an Malariainfektionen ist gegeben.

3.3.4 Seltene Identifizierung durch schlecht ausgestattete Labore

Die Identifizierung einer *P. ovale*-Infektion kann auch an einem schlecht ausgerüsteten Laboratorium oder an schlecht ausgebildetem Personal scheitern. H. L. Wolfe kommentiert diese Problematik in seiner Untersuchung zu *P. ovale* in Sambia: „It would seem that in many developing countries in Africa, such as Zambia, *P. ovale* is not often diagnosed because general hospital laboratories are overworked and under-staffed. The dominant malaria parasite is *P. falciparum* and a mixed infection is, therefore, not often diagnosed. The present practice of using thick films also makes the diagnosis of *P. ovale* difficult, except for an experienced malaria-microscopist, but, in a wellstained slide, the presence of a faint pink halo around the parasite may assist in the diagnosis of *P. ovale*. The apparent absence of *P. ovale* in certain areas of Africa may therefore be due to the use of thick films for diagnosis combined with a lack of microscopists skilled in the species diagnosis of the malaria parasite. Hasty diagnosis, in overworked general laboratories where there is a preponderance of *P. falciparum* infections, also

²¹⁸ Patterson et al. 1987, S. 252

²¹⁹ Somboon und Sivasomboon 1983, S. 567

²²⁰ Patterson et al. 1987, S. 252

²²¹ Richie 1988, S. 607

undoubtedly leads to mixed infections being missed and particularly to a failure to diagnose *P. ovale*.²²² Ähnlich beschreiben es Patterson et al., die ein mögliches Übersehen von *P. ovale* durch ein zu schnelles Mikroskopieren und ein überlastetes Labor gegeben sehen.²²³

Durch die Nutzung der PCR eröffnet sich der Diagnose von *P. ovale*-Infektionen neue Möglichkeiten: Dies wird anschaulich in einer Tabelle der Metaanalyse von Ivo Mueller et al., in der durch die Mikroskopie nur eine geringe Anzahl von *P. ovale*-Infektionen identifiziert wurde, während durch die PCR-Diagnostik mehr *P. ovale*-Infektionen festgestellt wurden.²²⁴

3.3.5 Ausblick

Studien haben gezeigt, dass bei einer aktiven Suche nach *P. ovale*-Infektionen mehr Fälle gefunden werden, als bisher diagnostiziert. Dies liegt vermutlich daran, dass *P. ovale* eine milde Infektion (siehe Kapitel 5.2.1) ist und daher selten im Krankenhaus oder beim Arzt behandelt wird.²²⁵ Ein Fazit von Farba Faye et al. beschließt dieses Kapitel, da es das ausdrückt, was in Hinsicht zur Rarität *P. ovale* zu sagen ist: „Our data suggest that underdiagnosing is the main cause of the rarity of reports of *P. ovale* clinical malaria in tropical Africa.“²²⁶

3.4 Das Vorkommen von *P. ovale*

P. ovale ist vergleichsweise ein seltener Parasit.²²⁷ Diese Feststellung lässt sich in vielen Ausführungen zum Vorkommen von *P. ovale* finden. Im Vergleich zu den anderen Plasmodienspezies, *P. falciparum*, *P. vivax* und *P. malariae*, trifft dies zu. *P. ovale* steht zu meist an vierter Stelle der infektiösauslösenden, humanpathogenen Parasiten.

Neben dieser Ansicht ist eine zweite Aussage mit *P. ovale* verbunden, welche vor allem in frühen Forschungsartikeln angegeben wird: *P. ovale* lässt sich hauptsächlich in den tropischen Regionen Afrikas und auf wenigen Inseln im Westpazifik nachweisen. Diese Feststellung basiert hauptsächlich auf einigen Aussagen. So sehen J. A. Sinton et al. das natürliche Habitat des Parasiten *P. ovale* in Zentral- und Äquatorialafrika.²²⁸ Afrika als vorrangiges Ursprungsgebiet wird im Standardwerk *Malaria Parasites and other Haemosporidia* von Percy Garnham²²⁹ und in einer Veröffentlichung der WHO²³⁰

²²² Wolfe 1968, S. 948

²²³ Patterson et al. 1987, S. 252

²²⁴ Mueller et al. 2007, S. 278, 280

²²⁵ Taylor und Mutambu 1986, S. 18

²²⁶ Faye et al. 2002, S. 694

²²⁷ Boyd 1949a, S. 4; Brumpt 1949a, S. 113; Adler und Zuckerman 1952, S. 289; Shute und Maryon 1969, S. 783; Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 537; Garnham 1973, S. 513; Omer 1978, S. 862; Charmot et al. 1979, S. 35; Lee und Maguire 1999, S. 698

²²⁸ Sinton et al. 1939a, S. 762

²²⁹ Garnham 1966, S. 217

ebenfalls dargestellt. Diese Aussage erfährt eine Erweiterung des geographischen Vorkommens auf wenige Inseln im Westpazifik durch die Arbeiten von A. J. Lysenko und A. E. Belajaev. Lysenko/Belajaev veröffentlichen zum einen einen Aufsatz über die geographische Verbreitung von *P. ovale* im Bulletin der WHO²³¹, zum anderen gibt es von diesen beiden Autoren bei der WHO eine unveröffentlichte Arbeit, die in Fachkreisen starken Zuspruch erhält.²³² Das seltenere Vorkommen von *P. ovale* außerhalb Afrikas liegt nach Meinung einer Autorengruppe der WHO vermutlich daran, dass *P. ovale* spezielle ökologische Bedingungen braucht, die außerhalb Afrikas selten anzutreffen sind.²³³

Erst in den letzten Jahren wird durch eine breite Forschung die Existenz von *P. ovale* auf verschiedene Länder erweitert. Hier soll versucht werden, einen Überblick über das Vorkommen von *P. ovale* zu geben, so wie es sich heute darstellt. Unberücksichtigt bleibt in diesem Abschnitt der hier vorliegenden Arbeit, ob *P. ovale* mehr in tropischen Waldzonen oder in Savannen anzutreffen ist, wie manche Autoren herausarbeiten.²³⁴

3.4.1 Literatur, die zur Erhebung der Daten Verwendung findet

Die Daten, die in diesem Kapitel erhoben werden, setzen sich aus verschiedenen Quellen zusammen und bleiben zumeist unkommentiert. Auch stellt es keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es sind zumeist Aufsätze, die sich thematisch mit *P. ovale* befasst oder ein klinisches Beispiel einer *P. ovale*-Infektion darlegt. Methodisch wurden diese Artikel anhand von Schlagwörtern in der Suchmaschine PubMed, viele hingegen durch das altbewährte Schneeballverfahren gefunden. Mögliche andere Beispiele, die hier nicht eingeflossen sind, kann es geben. Es wird auch nicht diskutiert, ob diese Infektionen wirklich von *P. ovale* ausgelöst wurden, dies würde zu weit führen. Ziel ist es, einen breiten epidemiologischen Überblick zu geben, in welchen Ländern die Fachliteratur *P. ovale*-Infektionen vorstellt.

Die Literatur, die über klinische Fälle berichtet, ist vielfältig und stellt den größten Anteil an den in diesem Kapitel aufgeführten Listen. Hinzu kommen Übersichtswerke und epidemiologische Studien. Aus all diesen Werken kann eine gute Übersicht über das Vorkommen von *P. ovale* erstellt werden. Allerdings hat diese in Folge ausgewertete Literatur unterschiedliche Schwerpunkte, so dass eine einheitliche Aussage nur schwer zu treffen ist.

Als Beispiel für epidemiologische Studien können hier z. B. die Malaria Surveillance des amerikanischen Centers of Disease Control and Prevention (CDC) angeführt werden. Sie geben eine Übersicht über in die USA importierte Fälle und können für die

²³⁰ World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 22

²³¹ Lysenko und Beljaev 1969

²³² Wolfe 1968, S. 947

²³³ World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 23

²³⁴ Onori 1967, S. 668; Browne et al. 2000, S. 18

Frage der Epidemiologie herangezogen werden. Leider sind nur die letzten Jahre online zugänglich, die in die Auflistungen mit einfließen. Ungeklärt bleibt in diesen Erhebungen, wie die Malariainfektionen verifiziert wurden; es wird nicht deutlich, ob und welche Infektion durch Mikroskopie oder PCR diagnostiziert wurde. Daher kann eine Überprüfung nicht stattfinden. Die Angaben müssen unkommentiert übernommen werden.

Die *P. ovale* Fälle werden durch die CDC unter bestimmten Gesichtspunkten ausgewertet. Hier soll nur das Ursprungsland berücksichtigt werden, um einen Überblick über das Vorkommen von *P. ovale* in den Ursprungsländern zu erhalten.

Dabei muss folgendes zu diesen CDC Daten festgehalten werden, die durch das voranstellen des Jahres der Feststellung der *P. ovale*-Infektion in den USA gekennzeichnet sind:

- die Daten geben Auskunft über die Identifizierung der einzelnen Plasmodienarten in Verbindung zu ihrem Herkunftsland
- die Daten geben Auskunft über einen groben Zusammenhang über die prozentuale Teilhabe der Parasitenarten untereinander: 1. Stelle: *P. falciparum*; 2. Stelle: *P. vivax*; 3. Stelle: *P. malariae*; 4. Stelle: *P. ovale* (*P. ovale* wurde jedoch 2006²³⁵ und 2007²³⁶ öfter nachgewiesen als *P. malariae*.)
- die Daten zeigen, dass oftmals auch in hochtechnisierten Staaten eine Bestimmung der Parasitenart nicht möglich ist: so konnte im Jahre 2006 beispielsweise bei 573 Malariainfektionen von 1564 Infektionen kein Parasit identifiziert werden.²³⁷
- die Daten zeigen, dass *P. ovale* hauptsächlich in Afrika zu finden ist
- die Daten zeigen, dass nicht nur West-Afrika, als Herkunftsort zu sehen ist, sondern auch Zentral- und Ost-Afrika.

Zu diesen CDC Malaria Surveillance kommen Fachartikel, die über importierte Malaria in verschiedenen europäischen Ländern und in den USA berichten. Dabei liegt oftmals der Schwerpunkt nicht auf den einzelnen Ursprungsländern der Malariainfektion, sondern auf einem Gesamteindruck über das Registrieren der einzelnen Plasmodienspezies, der Medikation etc. Oder es wird über einzelne Aspekte im Verlauf der Malariainfektion bei *P. ovale* berichtet, so dass nur wenige Informationen etwas über die Epidemiologie oder über die Klinik aussagen, so z. B. die kurze Notiz von E. Van den Enden et al. aus Belgien, in der von 59 *P. ovale* Fälle in einem Zeitraum von 1987 – 1991 berichtet wird. Es wird kein Ursprungsland genannt, nur das bei 40 Fällen erst eine spätere Malariainfektion, durch *P. ovale* ausgelöst, aufgetreten ist.²³⁸

²³⁵ Mali et al. 2008, S. 24

²³⁶ Mali et al. 2009, S. 1

²³⁷ Mali et al. 2008, S. 38

²³⁸ Van den Enden et al. 1991, S. 1339

Daher werden einzelne Angaben, die nicht leicht in eine Tabelle zu integrieren sind, als Texte zwischen den einzelnen Tabellen aufgeführt. In diesen Texten finden sich Darlegungen und Erläuterungen als einzelne Aspekte zu *P. ovale*-Infektionen.

3.4.2 Das Vorkommen von *P. ovale*: eine kurze Einführung

Über das Vorkommen von *P. ovale* gibt es lange Zeit nur wenig zu berichten: Es kommt gehäuft in Afrika und in Südostasien vor²³⁹, auch wenn aus anderen Gebieten Fälle berichtet werden. Noch 2002 schreiben Farba Faye et al., dass die Epidemiologie von *P. ovale* nur dürftig bekannt ist. Erst seit den 60iger Jahren gibt es ein etwas klareres Bild über das geographische Vorkommen und die Prävalenz. Über das Vorkommen von *P. ovale* wird von allen Kontinenten berichtet, allerdings ist es nur im tropischen Afrika und in Neuguinea relativ häufig und dort wird es vor allem bei Kindern festgestellt.²⁴⁰

Mit dem Bekanntwerden von *P. ovale*-Infektionen wächst die Liste mit den Ursprungsländern in denen *P. ovale* beheimatet ist. Dies kann vor allem an den Auflistungen in den verschiedenen Auflagen des Standardwerkes Manson's Tropical Diseases dargelegt werden. 1935 wird *P. ovale* zum ersten Mal als vierte Plasmodienspezies in diesem Standardwerk aufgeführt. Sein Vorkommen wird im Kongo, in Nigeria und in Uganda gesehen.²⁴¹ Eine Ausgabe später wird 1940 diese Liste mit den Ländern Sierra Leone, Ghana und Russland erweitert.²⁴² 1951 erfolgt eine Ergänzung durch die Länder Turkmenistan, Palästina, Ägypten, Mauritius, Venezuela, Indien und Philippinen.²⁴³ 1957 kommt Neuguinea hinzu.²⁴⁴ Diese Ursprungsländer werden in den Ausgaben von 1963²⁴⁵ und 1966²⁴⁶ beibehalten. Danach erfährt die Auflistung der Ursprungsländer einen tiefen Einschnitt. 1996 hält das Manson's Tropical Diseases nur noch fest, dass *P. ovale* außerhalb Westafrikas rar sei und dort nur gelegentlich vorkomme.²⁴⁷ Dies bedeutet einen Einschnitt in der Frage des Vorkommens.

In den 70iger Jahren scheint ein Umbruch in der Auffassung der Herkunftsländer von *P. ovale* eingetreten zu sein. Es kann nur vermutet werden, dass der Nachweis der *Duffy-Negativität* bei Einheimischen in Afrika und die damit verbundene Nichtinfizierung der Genträger mit *P. vivax* mit dem gehäuften Vorkommen von *P. ovale* in diesen Gebieten eine Rolle spielt (zur *Duffy-Negativität* siehe Kapitel 3.4.6). Jedoch ist es

²³⁹ Lee und Maguire 1999, S. 698; Baird und Hoffman 2004, S. 1337; Calderaro et al. 2007, S. 1624; Maguire und Baird 2010, S. 283

wird auch wiedergeben, basierend auf andere Literatur bei: Duval et al. 2009, S. 1; Haydoura et al. 2011, S. 115

²⁴⁰ Faye et al. 2002, S. 690

²⁴¹ Manson-Bahr 1935, S. 4

²⁴² Manson-Bahr 1940, S. 55

²⁴³ Manson-Bahr 1951, S. 41

²⁴⁴ Manson-Bahr und Manson 1957, S. 31

²⁴⁵ Manson-Bahr 1963, S. 32

²⁴⁶ Manson-Bahr 1966, S. 36

²⁴⁷ Cook 1996, S. 1088, 1562

auffällig, dass das Vorkommen von *P. ovale* in Westafrika häufig mit der *Duffy-Negativität* und dem dadurch selteneren Auftreten von *P. vivax*-Infektionen zusammen in der Fachliteratur präsentiert wird.²⁴⁸

Es wird verstärkt angegeben, dass *P. ovale* hauptsächlich in Westafrika zu finden ist. Außerhalb dieses Gebietes wäre *P. ovale* ein Mysterium, so Garnham 1966.²⁴⁹ 1963 beschreiben es Paul Russell et al. so: „This [*P. ovale*] is least common of the naturally occurring species of human plasmodia, but even yet no one knows just how common it really is, or just how widely it is distributed over the malarious regions of the world. Though it has been found in all the continents, it seems to be relatively common only along the West African coast.“²⁵⁰ Diese Aussage zeigt auf, was in vielen Literaturstellen zu finden ist. Über die Ursprungsländer in denen *P. ovale* vorkommt weiß man nicht viel, es scheint, als ob es in zahlreichen Ländern existiert, aber verbreitet ist es hauptsächlich an der Westafrikanischen Küste.

Auch in jüngster Zeit kann man die Einschränkung auf bestimmte Gebiete beobachten, obwohl verschiedene klinische Berichte und Statistiken darauf hindeuten, dass *P. ovale* weit verbreitet ist. Basierend auf der kritischen Analyse von Lysenko und Bejaev sehen William Collins und Geoffrey Jeffery in ihrem Aufsatz von 2005 das Vorkommen von *P. ovale* hauptsächlich in Sub-Sahara und Inseln im Westpazifik.²⁵¹ Diese Reduktion auf zwei Regionen ist schwer nachzuvollziehen da sie ihren Abschnitt Distribution einleiten: „Many reports have been made on the presence of *P. ovale* throughout the world.“²⁵² Im Anschluss führen sie anhand der Literatur zahlreiche Gebiete an, allerdings unreflektiert, in denen man *P. ovale* nachgewiesen hat. So finden sich die Philippinen (hier nur auf der Insel Palawan), die Duke of York Inseln, Timor, Indonesien, Irian Jaya (West Neuguinea, Indonesien), West Flores und Ost-Timor, Melanesien (u.a. Neuguinea, Bismarck Archipel, Salomon Inseln, Santa Cruz, Fiji Inseln), Vietnam und Thailand. In Afrika führen sie folgende Gebiete auf: Französisch-Äquatorial, die Republik Kongo, Gabun, Kamerun, Nigeria, Elfenbeinküste, Gambia, Sierra Leone, Liberia, Belgisch-Kongo, Ghana, Süd-Sudan, Uganda, Simbabwe, Äthiopien, Sambia, Tansania, Kenia und Natal (südafrikanische Provinz heute Provinz Kwazulu-Natal).

Angesichts dieser langen Liste ist es nicht nachzuvollziehen, dass das Vorhandensein von *P. ovale* auf nur zwei Regionen beschränkt wird. Wie sieht das tatsächliche Vorkommen von *P. ovale* aus? Dies soll basierend auf Übersichtswerken, epidemiologischen Aufsätzen und Fallberichten geklärt werden. Dabei konnte auf wichtige Aufsätze nicht zugegriffen werden, da sie innerhalb Deutschlands nicht zu

²⁴⁸ Molineaux 1988, S. 948; Purnomo et al. 1999, S. 578; Collins und Jeffery 2005, S. 575

²⁴⁹ Garnham 1966, S. 217

²⁵⁰ Russell et al. 1963, S. 72

²⁵¹ Collins und Jeffery 2005, S. 575

²⁵² Collins und Jeffery 2005, S. 575

beziehen waren.²⁵³ Diese können daher hier nicht mit einfließen, oder sie werden über andere Autoren, die sie zitieren, hier mitbehandelt.

Die nun folgenden Auflistungen des Vorkommens von *P. ovale*-Infektionen setzen das Ursprungsland an den Beginn, dann folgt die Anzahl der Fälle mit näheren Angaben und zum Schluss die Literaturquelle, als Beleg. Dabei werden öfters mehrere Literaturquellen angegeben. Die erste bibliographische Angabe stellt dabei die Ursprungsquelle da, also die Quelle, die dieses Beispiel anführt, während die nachfolgend genannten Publikationen die Ursprungsquelle aufführen oder kommentieren.

3.4.3 Europa und die UdSSR

In Europa gibt es verschiedene Tabellen, in denen *P. ovale* Infektionen Erwähnung finden. So gibt es klinische Berichte, die über eine *P. ovale*-Infektion innerhalb Europas berichten und die zumeist angezweifelt werden (Tabelle 1). Außerdem liegen diesem Abschnitt Berichte über Patienten zu Grunde, die auf Grund der Syphilis zur Therapie mit einem Stamm von *P. ovale* behandelt wurden (Tabelle 2). So verwenden z. B. J. A. Sinton et al. 4 Stämme, die aus dem Kongo, aus Nigeria, Sierra Leone und Ghana stammen.²⁵⁴ Als letztes fließen importierte *P. ovale*-Infektionen mit ein, also Infektionen, die außerhalb Europas erworben, aber in Europa diagnostiziert wurden (Tabelle 3).

Maßgebend für die Einordnung der *P. ovale*-Infektionen, die innerhalb Europas durch Aufsätze belegt sind, sind für viele Autoren die Einschätzung von Lysenko/Beljaev von 1969. Da die Malaria innerhalb Europas bereits seit längerem nicht mehr vertreten ist, stammen die klinischen Fälle zumeist aus der ersten Hälfte des 20igsten Jahrhunderts. Dabei beurteilen Lysenko/Beljaev die Fallbeispiele aus Südeuropa als unsicher bis hin zu möglicherweise, während die Fälle aus der UdSSR abgelehnt werden.²⁵⁵ Zu überprüfen sind diese Einschätzungen heute nicht mehr, so dass sie unkommentiert in der Liste referiert werden.

2002 berichten Juan Cuadros et al. von einer durch *P. ovale* in Spanien erworbenen Malariainfektion. Dabei handelt es sich um eine 75-jährige Patientin, die Spanien nie verlassen hat und auch sonst keine Risikofaktoren aufweist, wie z. B. Bluttransfusion, die eine mögliche Quelle der Infektion darstellen kann. Die Patientin wohnt in der Nähe von zwei internationalen Flughäfen, so dass eine Flughafenmalaria nicht auszuschließen ist. Die Autoren halten auch fest: „The infection may have been transmitted by an odyssean vector.“²⁵⁶ Gelöst wird das Rätsel dieser Infektion nicht.

²⁵³ z. B. Eskin 1938; Shieber 1939; Raman 1940; Matevosjan 1940; Field 1941; Garcia 1941; Field 1941; Zulueta 1942; Hitani et al. 2013

²⁵⁴ Sinton 1939

²⁵⁵ Lysenko und Beljaev 1969, S. 384–388

²⁵⁶ Cuadros et al. 2002, S. 1507

Importierte Malaria wird mit der Mobilität der Menschen immer wichtiger. Vor allem Flugreisen spielen hier eine große Rolle. Es sind zum einen Touristen und Migranten, die tropische Erkrankungen und im speziellen die Malaria mit nach Europa oder Amerika bringen.²⁵⁷ Auch sie sollen hier mitangeführt werden. Zum anderen können Wander- oder Gastarbeiter Erkrankungen aus ihren Heimatländern mitbringen. So konnten verschiedentlich *P. vivax*-Infektionen bei türkischen Gastarbeitern in den 70iger Jahren in Deutschland festgestellt werden. Auch bei deutschem Flugpersonal wurden Ende der 60iger Jahre Malariainfektionen festgestellt.²⁵⁸

Tabelle 1: Fallbeispiele von *P. ovale*-Infektionen in Europa und der UDSSR

Land	Infektionen	Literatur
Bulgarien	1 Fall; Lysenko/Beljaev hatten keine Einsicht in Aufsatz; beurteilten ihn daher als nicht eingruppierbar	(Ganov 1941); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388)
Griechenland	1 Fall; von Lysenko/Beljaev als unsicher angesehen	(Papafigou 1939); (Brounst 1949, S. 257); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 385, 388)
UdSSR	2 Fälle	(Papafigou 1947)
	1 Fall; durch Eskin berichtet (liegt dieser Arbeit nicht vor); von Lysenko/Beljaev abgelehnt	(Eskin 1938); (Hoare 1938); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 385)
	1 Fall in der Russischen Republik Tschuwaschien 1969; Quelle nicht bekannt	(Haworth 1988, S. 1411)

Der Vollständigkeit halber soll hier auch auf die *P. ovale*-Fälle verwiesen werden, die auf Grund einer Malariatherapie bei Syphilispatienten verursacht wurden. Auch wenn die Tabelle zunächst suggeriert, dass dies hauptsächlich in England der Fall gewesen ist, muss darauf hingewiesen werden, dass dies auch in anderen europäischen Ländern der Fall war, so z. B. in Deutschland. In den anderen europäischen Ländern sind diese *P. ovale*-Infektionen jedoch nicht so gut zu greifen wie in England, wo Aufsätze einen guten Überblick geben. Auch wenn die Syphilispatienten aus therapeutischen Zwecke mit *P. ovale* infiziert wurden, soll nicht darüber hinweg gesehen werden, dass diese Infektionen auch dem Studium des Parasiten dienen. Walter Kikuth sieht in der Malariatherapie bei Neurosyphilis eine „große Tat“, die „darüber hinaus der experimentellen Malariaforschung ganz neue Wege“ erschließt.²⁵⁹ Viele Ergebnisse zu *P. ovale* basieren auf der Beobachtung des Infektionsverlaufs bei

²⁵⁷ Bruce-Chwatt 1982, S. 179

²⁵⁸ Bruce-Chwatt 1982, S. 183

²⁵⁹ Kikuth 1942, S. 1025

diesen Patienten. In Deutschland wurde nicht nur in Berlin Syphilispatienten (siehe Tabelle 2) mit Malaria als Therapie infiziert. Ein Zentrum war beispielsweise auch Düsseldorf. Im Zuge der Erforschung von Malariamedikamenten wurden Patienten, die mit Malaria infiziert wurden, mit den neu entwickelten Medikamenten zur Testung behandelt.²⁶⁰ Nicht bekannt ist, dass unter den Parasiten-Stämmen, die zur Therapie der Neurosyphilis eingesetzt wurden, auch das *P. ovale* benutzt wurde.

Tabelle 2: Fallbeispiele von *P. ovale*-Infektionen, die zum Zweck der Therapie bei Syphilispatienten durchgeführt wurden

Land	Infektionen	Literatur
Deutschland	Experimente an Syphilispatienten in Berlin; insgesamt 45 Passagen	(Hauer 1937)
England	Isolierung des Stammes aus Nigeria 1928; Übertragung auf 5 Syphilispatienten	(Yorke und Owen D. Uvedale 1930)
England Horton Hospital, Epsom	25 Fälle (4 durch Mücken übertragen; 21 durch Blutübertragung); angewendet von 1931-1933 zur Malariatherapie (Stamm aus dem Kongo)	(James et al. 1949, S. 1047)
	8 Fälle (3 durch Mücken übertragen; 5 durch Blutübertragung); angewendet 1934 zur Malariatherapie (Stamm aus Nigeria)	(James et al. 1949, S. 1047)
	35 Fälle (4 durch Mücken übertragen; 31 durch Blutübertragung); angewendet von 1936-1937 zur Malariatherapie (Stamm aus Sierra Leone)	(James et al. 1949, S. 1047)
	33 Fälle (11 durch Mücken übertragen; 22 durch Blutübertragung); angewendet von 1937-1939 zur Malariatherapie (Stamm von der Gold Coast ; heute zugehörig zu Ghana)	(James et al. 1949, S. 1047)
	111 Fälle (12 durch Mücken übertragen; 99 durch Blutübertragung); angewendet von 1936-1937 zur Malariatherapie (Stamm von der Westküste Afrikas)	(James et al. 1949, S. 1047)

²⁶⁰ Kikuth 1951/52, S. 16

England	27 Fälle (2 durch Mücken übertragen; 25 durch Blutübertragung); angewendet von 1936-1937 zur Malariatherapie (Stamm von der Westküste Afrikas)	(James et al. 1949, S. 1047)
	200 Fälle (Therapie durch Malariainfektionen bei Neurosyphilispatienten)	(Shute und Maryon 1969)
UDSSR	Eskin infiziert mit seinem Stamm Syphilispatienten → insg. 5 Passagen (Original liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Eskin 1938); (Hoare 1938);

Eine Übersicht über das Problem der importierten Malaria in einem malariefreien Land, in diesem Fall England, geben 1964 Shute und Maryon. Der Zeitraum, der den von ihnen aufgeführten Fällen entspricht, ist leider unklar. Basis ihrer Daten sind Diagnosen und Blutaussstriche von Malariainfektionen, die in ganz England gemeldet wurden und die durch das Malaria Reference Laboratory am Horton Hospital in Epsom ausgewertet wurden. Insgesamt untersuchten die Forscher Malariafälle hauptsächlich aus Afrika. Den größten Anteil von ca. 90 % der importierten Malariafälle stellte *P. falciparum*.²⁶¹ Von den ca. 100 Fällen wurden neun Fälle durch *P. ovale* hervorgerufen. Die Autoren legen sich nicht fest, ob dies primäre Attacken waren oder ob es sich hier um Rückfälle handelt. Sie glauben allerdings auf Grund ihrer Studien annehmen zu können, dass es primäre Attacken sind. Für sie kommen bei *P. ovale* Rückfälle selten vor.²⁶²

1988 beschäftigen sich P. A. Phillips-Howard et al. ebenfalls mit importierter Malaria in England. Sie bearbeiten den Zeitraum von 1977-1986. Die genaue Zahl von *P. ovale* Infektionen wird nicht aufgeführt. Sie erwähnen nur, dass ein Anstieg von 1 % auf 3 % über die Jahre zu beobachten ist. Vor allem ist dieser Anstieg bei Fällen aus Nigeria zu beobachten. Von den 88 *P. ovale*-Infektionen aus Nigeria entfallen alleine 44 Fälle auf die Jahre 1985 und 1986.²⁶³

Eine Untersuchung von J. P. Coulaud et al. (1979) führt 100 Fälle von importierter Malaria in Frankreich in einem Zeitraum von Januar 1975 bis Januar 1979 im H pital Claude-Bernard in Paris auf. Unter diesen 100 Fällen befinden sich 14 Fälle, die durch *P. ovale* hervorgerufen wurden, sowie eine unbekannte Anzahl von Mischinfektionen mit *P. falciparum* und *P. ovale*. Die meisten der hier aufgeführten Malariaerkrankungen wurden durch *P. falciparum* hervorgerufen. Überraschenderweise steht an zweiter Stelle der Verursacher bereits *P. ovale*, an dritter Stelle mit 13 Fälle *P. vivax* und an vierter Stelle mit fünf Fällen *P. malariae*. Die übrigen Infektionen sind die nicht näher

²⁶¹ Shute und Maryon 1964, S. 19

²⁶² Shute und Maryon 1964, S. 22

²⁶³ Phillips-Howard et al. 1988, S. 245–246

aufgeführten Doppelinfektionen sowie Fälle bei denen keine Parasitämie festgestellt werden konnten, obwohl die Klinik für eine Malaria sprach. Die Fälle, die durch *P. ovale* hervorgerufen wurden, stammen hauptsächlich aus Afrika, einer stammt aus Neuguinea. Coulaud et al. halten fest: „Pour *P. ovale*, 6 cas sont diagnostiqués dans le mois suivant le retour. Les 8 autres cas sont répartis entre le 3e et 15e mois. Ces constatations peuvent étayer l'hypothèse d'une infection à incubation courte ou longue, codée par le phénotype de la souche.“²⁶⁴ Bei dieser selten hervorgebrachten Deutung, berufen sie sich mit dieser Aussage auf einen Artikel von G. Charmont et al.,²⁶⁵ der sich mit *P. ovale* und der Inkubationszeit beschäftigt, sowie auf einen Artikel von A. Lysenko²⁶⁶ über eine Populationsstudie bei *P. vivax*.

Zwei Jahre nach diesem Artikel berichten Marc Gentilini et al. ebenfalls über importierte Malaria an einem Krankenhaus in Paris. Zwischen 1970 und 1979 werden 443 Fälle durch das parasitologische Laboratorium der Pitié-Salpêtrière Hospital Gruppe diagnostiziert. Auch hier ist führend *P. falciparum* der Auslöser für die meisten Fälle (308 Fälle), 65 Fälle werden auf *P. vivax* zurückgeführt, 64 Fälle auf *P. ovale* und 24 auf *P. malariae*. Außerdem registriert das Laboratorium Mischinfektionen, u. a. drei Infektionen mit *P. falciparum* und *P. ovale* und einen Fall mit *P. malariae* und *P. ovale*. Eine detaillierte Zuordnung zu einzelnen Ländern erfolgt nicht. Größtenteils wurden die Infektionen in Afrika erworben, hauptsächlich in den französisch-sprachigen Ländern West- und Zentralafrikas, in den Ländern wie Gabun, Mali, Kamerun, der Elfenbeinküste und dem Senegal.²⁶⁷

2010 berichten T. Pistone et al. über Malariafälle im Universitätskrankenhaus in Bordeaux, die dort zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2007 aufgetreten sind. Als Ursprungsgebiet geben sie in Afrika Sub-Sahara, Madagaskar und die Komoren an, ohne jedoch näher darauf einzugehen. Von den 526 Fällen, die auftreten, sind 34 Fälle auf *P. ovale* zurückzuführen. Hinzu kommen zwei Mischinfektionen mit *P. ovale* und *P. falciparum* und eine Mischinfektion mit *P. ovale* und *P. vivax*. Damit nehmen die *P. ovale* Fälle mit 6 % Anteil den dritten Platz hinter *P. falciparum* und *P. vivax* ein. Nur *P. malariae*-Fälle waren noch weniger vertreten.²⁶⁸

Vergleichend führen Pistone et al. Zahlen einer Studie von F. Legros et al.²⁶⁹ auf, die in dem Zeitraum von 2001-2004 die *P. ovale*-Fälle am Centre national de référence du paludisme mit 7 % angeben.²⁷⁰

In einem Aufsatz über importierte Malaria in den Niederlanden berichten Gini van Rijckevorsel et al. von insgesamt 208 *P. ovale* Fällen die zwischen 2000 und 2007 registriert wurden. Von diesen 208 Fällen konnten nur bei 184 das Ursprungsland

²⁶⁴ Coulaud et al. 1979, S. 695

²⁶⁵ Charmot et al. 1979

²⁶⁶ Lysenko et al. 1977

²⁶⁷ Gentilini et al. 1981, S. 455–456

²⁶⁸ Pistone et al. 2010, S. 106–108

²⁶⁹ Legros et al. 2006

²⁷⁰ Pistone et al. 2010, S. 106

eruiert werden. Dabei fiel der größte Teil, 157 Fälle, auf Afrika, wobei 110 Fälle aus West- und Zentralafrika stammten und 47 Fälle aus Ost- und Südafrika. Dabei verläuft die Grenze zwischen dem Tschad und dem Sudan, der Demokratischen Republik Kongo und Uganda/Ruanda/Burundi/Tansania/Sambia sowie zwischen Angola und Namibia. 9 Fälle hatten ihr Ursprungsland in Südostasien und 2 Fälle kamen aus Südamerika.²⁷¹

Tabelle 3: Importierte *P. ovale*-Infektionen in Europa und der UDSSR

Land	Infektionen	Literatur
Belgien	1 Fall (aus der Demokratischen Republik Kongo)	(Rodhain 1933, S. 421–422); (Brumpt 1949b, S. 460)
	3 Fälle (aus Ghana, Uganda und Nigeria)	(Bottieau et al. 2005)
Dänemark	1 Fall (aus Ghana)	(Tordrup et al. 2011)
Deutschland	4 Fälle (3 Fälle von der Westküste Afrikas, 1 Fall von der Westküste Südamerikas)	(Mühlens 1934)
	21 Fälle (je 1 Fall aus Liberia, Nigeria, Fernando Po, Tansania; 2 Fälle aus span. Guinea; 2 Fälle von der Westküste Afrika; 13 Fälle aus Kamerun;	(Bock 1939b, S. 331–334)
	1 Fall (aus Kamerun)	(Notter 1943)
England	1 Fall	(Richter et al. 2004)
	1 Mischinfektion <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i> (aus Nigeria)	(Menner et al. 2012)
	1 Fall (aus Ostafrika); Studium dieser Ausstriche geben Anlass <i>P. ovale</i> als neue Spezies einzuführen	(Stephens 1922); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949b, S. 460)
	1 Fall (aus Nigeria); 1925 wurden 36 Blutaussstriche angefertigt; aber erst 1927 als <i>P. ovale</i> -Infektion diagnostiziert	(Stephens und Owen D. Uvedale 1927); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall (aus Westafrika)	(Fairley 1933, S. 102)
	4 Fälle (aus Uganda, Demokratische Republik Kongo, Nigeria, Sierra Leone)	(Manson-Bahr und Muggleton 1937); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949b, S. 460)
	1 Fall (aus West Afrika)	(Murgatroyd et al. 1939)
	1 Fall (aus Sierra Leone)	(Manson-Bahr und Muggleton 1945) siehe auch: (Brumpt 1949b, S. 460)
	1 Fall der kongenitalen Malaria durch <i>P. ovale</i> -Infektion	(Jenkins 1957)
	1 Fall (aus Nigeria)	(Dixit 1958)
	1970: 3 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1971: 16 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)

²⁷¹ siehe Tabelle in: van Rijckevorsel et al. 2010, S. 4

Frankreich	1972: 13 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1973: 13 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1974: 14 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1975: 17 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1976: 15 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1977: 20 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1978: 42 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1979: 33 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	1980: 31 Fälle	(Bruce-Chwatt 1982)
	513 Fälle (1987-1991)	(Smith et al. 2008)
	1 Fall (aus Papua-Neuginea)	(Nathwani et al. 1991)
	638 Fälle (1992-1996)	(Smith et al. 2008)
	675 Fälle (1997-2001)	(Smith et al. 2008)
	610 Fälle (2002-2006)	(Smith et al. 2008)
	74 Fälle mit <i>P. ovale curtisi</i> und 60 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (alle aus Afrika importiert) ²⁷²	(Nolder et al. 2013)
	3 Fälle (aus Guinea, Kamerun, Gabun)	(Baufine-Ducrocq et al. 1970)
3 Fälle (2 aus Afrika, 1 von den Komoren/ Madagaskar); eine Mischinfektion <i>P. falciparum</i> und <i>P. ovale</i> (Afrika); eine Mischinfektion <i>P. vivax</i> und <i>P.</i> <i>ovale</i> und eine Mischinfektion <i>P.</i> <i>ovale</i> und <i>P. malariae</i> ; von insges. 96 Infektionen (Krankenhaus in Marseille)	(Pene et al. 1977)	
14 Fälle (1 Fall aus Gabun, 3 Fälle aus Niger, 2 Fälle aus Togo, 5 Fälle von der Elfenbeinküste, 1 Fall aus Kamerun, 1 Fall Senegal, 1 Fall aus Neu-Guinea)	(Charmot et al. 1979)	
8 Fälle von 80 Infektionen (Armand-Trousseau Hôpital, Paris)	(Parez et al. 2002)	
198 Fälle von der Elfenbeinküste (1998-2006)	(Migliani et al. 2008, S. 212)	
1 Fall (aus dem Senegal oder von der Elfenbeinküste)	(Cinquetti et al. 2010)	
2932 (1996-2011)	(Mellon et al. 2014)	
1 Fall (aus Äthiopien)	(Rombo et al. 1987)	
1 Fall (aus Nigeria)	(Rojo-Marcos et al. 2008)	
1 Fall (aus Neu-Guinea)	(Nemirovskaia et al. 1973)	
204 Fälle (1973-1980; aus Afrika)	(Nemirovskaia et al. 1981)	
Schweden		
Spanien		
UDSSR		

²⁷² zur Unterscheidung zwischen *P. ovale curtisi* und *P. ovale wallikeri* siehe Kapitel 3.2.6

3.4.4 Nordafrika, Naher- und Mittlerer Osten und der Kaukasus

Grundlage der *P. ovale*-Infektionen sind zum einen klinische Fallbeispiele (Tabelle 4) und zum anderen Berichte über importierte Malaria (Tabelle 5). Ähnlich wie bei den europäischen Fallbeispielen werden die frühen in den ersten Jahrzehnten des 20sten Jahrhunderts aufgelistete Fälle durch Lysenko/Beljaev zumeist abgelehnt.²⁷³ Auch hier gilt, dass weder die Fälle noch die Einschätzung durch Lysenko/Beljaev überprüft werden können und hier nur referiert werden.

1999 diagnostizieren die beiden Forscher M.T. Al-Makatai und H. K. Bassiouny im Jemen bei einem Landwirt eine *P. ovale*-Infektion. Dies sei, so die beiden Autoren, seit sechs Jahren das erste Mal, dass wieder eine Infektion festgestellt wurde, die durch *P. ovale* hervorgerufen worden ist. Dabei sind die Autoren nicht sicher, ob dies eine autochthone Infektion ist oder ob sie durch einen Stamm hervorgerufen wurde, der durch afrikanische Arbeiter (Somalia, Äthiopien, Eritrea) in den Jemen eingeschleppt wurde.²⁷⁴ Dieser Fall verdeutlicht, dass Malariainfektionen einer Dynamik unterliegen. Durch den Austausch von Menschen, wie Tourismus und Gastarbeiter, kann die Malaria in Regionen auftreten, wo sie vorher noch nicht vertreten war. Im Jemen ist eine *P. ovale*-Infektion anscheinend früher möglich gewesen. Näheres dazu ist jedoch nicht zu erfahren.

Tabelle 4: Klinische Fallbeispiele von *P. ovale*-Infektionen in Nordafrika und im Nahen- und Mittlerem Osten sowie dem Kaukasus

Land	Infektionen	Literatur
Mittlerer Osten	3 Fälle (1987-2006; in England diagnostiziert)	(Smith et al. 2008)
Ägypten	1 Fall; von Lysenko/ Beljaev als unsicher angesehen	(Mageed 1936) siehe: (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 385, 388)
Armenien	1 Fall; von Lysenko/Beljaev als unsicher angesehen	(Matevosjan 1940); (Brounst 1949, S. 257); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388)
Georgien	1 Fall; von Lysenko/Beljaev als unsicher eingestuft	(Gvelisiani 1940); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388)
	1 Fall; von Lysenko/Beljaev abgelehnt	(Fridman 1946) siehe: (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 386)

²⁷³ Lysenko und Beljaev 1969, S. 384–388

²⁷⁴ Al-Maktari und Bassiouny 1999, S. 828

Irak	1 Fall; wird von Lysenko/ Beljaev abgelehnt	(Gurevitch und Laufer 1952); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 387)
	40 Ausstrich eine Mischinfektion <i>P. vivax</i> und <i>P. ovale</i> ; Fall durch Gurevitch 1952 (s. o.) vorgestellt; jetzt von den Saul Adler und Avivah Zuckerman erneut untersucht	(Adler und Zuckerman 1952)
Iran	1 Fall	(Mühlens 1938, S. 89); (Mühlens 1942, S. 101); (Brumpt 1949b, S. 460); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 385)
Jemen	2 Fälle, diagnostiziert durch das Malaria-Kontroll-Programm 1993	(Al-Maktari und Bassiouny 1999)
	1 Fall	(Al-Maktari und Bassiouny 1999); (Al-Maktari et al. 2003); (Mueller et al. 2007, S. 278)
Libanon	1 Fall	(Brounst 1949, S. 257)
	1 Fall (durch Bluttransfusion übertragen)	(Haydoura et al. 2011)
Palästina	1 Fall	(Plehn 1924, S. 136); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 385)
	1 Fall	(Shieber 1939); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 385)
Saudi Arabien	2004: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)

Importierte Malariafälle in diesen Regionen sind spärlich. Interessant ist jedoch ein Fall aus Kuwait. Eine *P. ovale*-Infektion wurde bei einem 27-jährigen nachgewiesen, der zuvor nach Mekka und Medina pilgerte. Dort, so vermuten die Autoren, fand eine Transmission statt, deren Ausgangspunkt vermutlich afrikanische Pilger waren.²⁷⁵ Auch hier findet eine Infektion statt, deren Ausgangspunkt vermutlich eine Quelle ist, die außerhalb des Infektionslandes liegt.

²⁷⁵ Sher et al. 1988, S. 670

Tabelle 5: Importierte *P. ovale*-Infektionen in Nord-Afrika und im Nahen- und Mittleren Osten

Land	Infektionen	Literatur
Israel	1 Mischinfektion <i>P. vivax</i> / <i>P. ovale</i> (aus dem Irak)	(Gurevitch und Laufer 1952)
	5 Fälle	(Schwartz et al. 2003, S. 1511)
Kuwait	1 Fall; vermutlich auf Pilgerreisen in Mekka oder Medina infiziert; dort Ausgangspunkt afrikanische Pilger	(Sher et al. 1988); (Jambulingam 1989)
Marokko	2 Mischinfektionen mit <i>P. falciparum</i> und <i>P. ovale</i> in einem französischen Militärkrankenhaus in Marrakesch	(Moudden et al. 2006)

3.4.5 Afrika

Manche *P. ovale*-Infektionen lassen sich nicht genau einem Land innerhalb Afrikas zuordnen. Allerdings sollen sie hier aufgeführt werden (Tabelle 6), um das Bild des Vorkommens abzurunden. Diese hier aufgelisteten Fälle basieren u. a. auf Auswertungen von Malariafällen in den USA (CDC-Malaria Surveillance: gekennzeichnet durch die vorangestellte Jahreszahl), es sind für die USA importierte Fälle, allerdings liegt das Ursprungsland in Afrika.

Tabelle 6: *P. ovale*-Infektionen in Afrika (Ursprung nicht genau zu eruieren)

Land	Infektionen	Literatur
Afrika	2 Fälle; eine Mischinfektion mit <i>P. falciparum</i>	(Pene et al. 1977)
	1999: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2004: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
	2005: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2006: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	2007: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	2058 Fälle (1987-2006; in England diagnostiziert)	(Smith et al. 2008)
	2009: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)

3.4.6 Exkurs: Die *Duffy-Negativität*

Ein weiterer Aspekt, der mit der Epidemiologie von *P. ovale* und seinem Hauptvorkommen in Westafrika in Verbindung gebracht wird, ist eine genetische Variation der Blutgruppe, die sogenannte *Duffy-Negativität* Einheimischer besonders in Westafrika. Es gibt verschiedene genetische Faktoren, die eine Malariaerkrankung behindern können. Als Beispiel sollen hier die Thalassämie und die Sichelzellanämie genannt werden.²⁷⁶ Die Veränderungen, die durch die genetische Mutation hervorgerufen werden, betreffen den Erythrozyt, also die Basis, die der Malariaparasit braucht um seine asexuelle Reproduktion zu vollziehen.

Basierend auf den Ergebnissen über die *Duffy-Negativität* bei *P. knowlesi*²⁷⁷, veröffentlichen Louis Miller et al. 1976 ihre Resultate bei *P. vivax*.²⁷⁸ Ausgangspunkt ist das Fehlen des *Duffy*-Blutgruppenantigens (Fy^a , Fy^b), das zu einer natürlichen Resistenz gegen eine *P. vivax*-Infektion führt.²⁷⁹ „We conclude that the genetic basis for *P. vivax* resistance in Blacks is the *Duffy*-Blood-group-negative genotype $FyFy$. The *Duffy* determinants (Fy^a and Fy^b) are involved in merozoite invasion of erythrocytes and may be receptors for merozoite attachment.“²⁸⁰ Diese zuletzt aufgeführte Vermutung der Autoren sollte sich in den nachfolgenden Jahren bestätigen. Dem Parasiten *P. vivax* fehlt bei *Duffy-Negativen* Genträgern der Rezeptor um in die Erythrozyten einzudringen. Hingegen können *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. malariae* ungehindert in die Erythrozyten eindringen und eine Malariaerkrankung auslösen. Vor allen bei Westafrikanern aber auch in anderen Teilen Afrikas kommt diese *Duffy-Negativität* vor.²⁸¹

Vor diesem Hintergrund, dass *P. vivax* in Afrika ein rarer Parasit ist, glaubt Richard M. Harwin, dass viele der als *P. vivax* identifizierten Infektionen eher *P. ovale* oder *P. malariae* Fälle sind. Dies würde für ihn beispielsweise die Lücke in dem Nachweis von *P. ovale* Vorkommen schließen, die zwischen den Berichten von Du Toit²⁸² (1942) und Wolfe²⁸³ (1968) zu *P. ovale* Infektionen in Simbabwe entstanden ist.²⁸⁴ Ob dies zutrifft, kann hier nicht weiter diskutiert werden und sollte nur der Vollständigkeit halber als mögliche Überlegung angeführt werden, warum *P. ovale* oftmals über Jahre hinweg in einem Land nicht nachgewiesen wurde.

Für Patterson ist es wichtig den geographischen Hintergrund einer *P. ovale*-/*P. vivax*-Infektion zu kennen: “Knowing the geographic area where disease was acquired may be helpful in distinguishing between *P. vivax* and *P. ovale*. *Ovale* seems to compete

²⁷⁶ Carter und Mendis 2002, S. 570

²⁷⁷ Miller et al. 1975

²⁷⁸ Miller et al. 1976

²⁷⁹ Carter und Mendis 2002, S. 572; Löscher et al. 2010, S. 569

²⁸⁰ Miller et al. 1976, S. 304

²⁸¹ Löscher et al. 2010, S. 569

²⁸² Du Toit 1942

²⁸³ Wolfe 1968

²⁸⁴ Harwin 1971, S. 146; beruft sich auf: Du Toit 1942 und Wolfe 1968

with *vivax* malaria, and they tend toward mutual exclusivity. *Vivax* is actually rare in sub-Saharan Africa, both based this relationship and genetic resistance present in the population there.²⁸⁵

So wird in der Fachliteratur diskutiert, dass *P. ovale* die Stelle von *P. vivax* in Westafrika eingenommen hat, da dort zum einem *P. vivax* selten auf Grund der *Duffy-Negativität* vorkommt und zum anderen *P. ovale* im Vergleich zu anderen Gebieten relativ gehäuft auftritt. „However, *P. vivax* and *P. ovale* are so similar that they cannot coexist and are complete competitors in the classic ecological sense. In most of tropical Africa, the presence of high frequencies of *Duffy negatives* results in a competitive advantage for *P. ovale*, which has its highest frequencies in West Africa.²⁸⁶ Ähnlich sieht es Louis Miller 1988: „*P. vivax* does not at present exist in West Africa but may have occurred there in the past. The resistance to *P. vivax* may have offered some survival advantage. *P. ovale*, the relapsing tertian malaria of Africa, has replaced *P. vivax*. It is interesting to note that *P. ovale* only occurs commonly in areas with *Duffy negative* populations who are refractory to *P. vivax*, as if the two cannot coexist in the same individuals. The interrelation between *P. vivax*, *P. ovale*, *Duffy negativity* and survival of host and parasite are unknown at present. Could *P. ovale* give cross-protection to *P. falciparum* and only exist in *Duffy negative* areas of the world?²⁸⁷ Miller sieht die Existenz der *Duffy-Negativität* vor allem in Westafrika, vereinzelt auch in Ostafrika und in anderen kleineren Ethnien, wie den Beduinen.²⁸⁸ Wie die Auflistung des Vorkommens anhand von Fallbeschreibungen und epidemiologischen Übersichten in diesem Kapitel aber zeigt, trifft dies nicht zu. *P. ovale* ist weit mehr vertreten, als seine Existenz auf einzelne Gebiete und Afrika zu beschränken.

3.4.7 West-Afrika

Auch hier sind einige Daten nicht eindeutig. Als Ursprungsland wird bei mancher Fachliteratur nur Westafrika angegeben. Auch sie werden der Vollständigkeit halber angegeben (Tabelle 7). Wie unter 1.4.1 dargelegt, werden die Daten des CDC durch das Voranstellen der Jahreszahl gekennzeichnet. Im Vergleich mit den anderen Malariaarten wird das Vorkommen von *P. ovale* in Westafrika wie im übrigen Afrika als rar angegeben.²⁸⁹ Aber in Westafrika sieht die Fachliteratur auch ein größeres Vorkommen. So geben Linda Duval et al. eine generell niedrige Prävalenz in Afrika mit < 5% an. Eine Ausnahme sehen sie in Westafrika. Hier liegt die Prävalenz für sie bei über 10 %.²⁹⁰

²⁸⁵ Patterson et al. 1987, S. 252

²⁸⁶ Livingstone 1984, S. 419

²⁸⁷ Miller 1988, S. 490

²⁸⁸ Miller 1988, S. 490

²⁸⁹ Swierczynski und Gobbo 2007, S. 6

²⁹⁰ Duval et al. 2009, S. 1

Tabelle 7: *P. ovale*-Infektionen in Westafrika (Ursprung nicht genau zu eruieren)

Land	Infektionen	Literatur
Französisch-West-Afrika (Obersenegal, Niger, Senegal, Mauretanien, Mali, Guinea, Benin, Elfenbeinküste)	1 Fall (in England diagnostiziert)	(Murgatroyd et al. 1939); (Brumpton 1949b, S. 460); (Brumpton 1949a, S. 112)
	110 Fälle (zwischen 2000-2007) von importierter Malaria in die Niederlande	(van Rijckevorsel et al. 2010)
West-Afrika	1 Fall (in England diagnostiziert)	(Fairley 1933, S. 102)
	10 % bei Kindern, ungewöhnlich bei Erwachsenen	(Bruce-Chwatt 1963, S. 165)
	10 Fälle	(Nemirovskaia et al. 1965)
	2 Fälle	(Miller et al. 1965)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
	1999: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2005: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
Westküste	20 Fälle	(Bottieau et al. 2006)
	3 Fälle (in Deutschland diagnostiziert)	(Mühlens 1934); (Brumpton 1949b, S. 460); (Brumpton 1949a, S. 112);
	2 Fälle (Fallvorstellung Nummer 4 und 19; in Deutschland diagnostiziert)	(Bock 1939b, S. 331, 334)

Ein Artikel über die saisonalen Charakteristika der Malariainfektion bei unter 5-jährigen in Süd-Ghana zeigt einen Anteil von *P. ovale* von 2,7 %. Hauptvertreter in diesem Land ist auch hier *P. falciparum*, dessen prozentueller Anteil zwischen der trockenen Saison und Regenperiode stark schwankt. Ihm folgt an zweiter Stelle *P. malariae*, *P. vivax* konnte nicht nachgewiesen werden.²⁹¹

²⁹¹ Afari et al. 1993, S. 39

A. Björkman et al. stellen 1985 verschiedene Kontrollmechanismen in Kampf gegen die Malaria in einem eng umrissenen Gebiet um die Minenstadt Yekepa in Liberia vor. Dabei weisen sie *P. ovale* in der Stadt selbst mit 1 %, in näherer Umgebung mit 2 %, in mittlerer Entfernung mit 4 % und im entfernteren untersuchten Bereich mit 9 % bei Kindern zwischen zwei und neun Jahren nach.²⁹²

Die nachfolgende Liste (Tabelle 8) führt sowohl in Afrika diagnostizierte *P. ovale*-Infektionen auf, wie auch Fälle, die außerhalb von Afrika diagnostiziert wurden. Letztere werden durch Text kommentiert.

Tabelle 8: *P. ovale*-Infektionen in Westafrika (nach Ländern alphabetisch geordnet)

Land	Infektionen	Literatur
Benin	vor 1964 selten berichtet; 1961 nur 2 Infektionen von 3100 Malaria-positiven Ausstrichen; im Süden des Landes eine Prävalenz von 1-6 %	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
	4 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1 <i>P. ovale wallikeri</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	2 <i>P. ovale curtisi</i> Fälle durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
Burkina Faso (ehemalige französische Kolonie Haute Volta)	8 Fälle →	(Masseguin und Palinacci 1955)
	2 Fälle in der Altersgruppe von 0-5 Monaten	
	1 Fall in der Altersgruppe von 6-11 Monaten	
	4 Fälle in der Altersgruppe von 2 bis 4 Jahre	
	1 Fall in der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahre	
	nur wenige Fälle bekannt; Prävalenz ist nicht hoch	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 66)
	2 Fälle	(Coulaud et al. 1979, S. 695)
	1 <i>P. oval curtisi</i> Fall durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
	0,5 % (2007)	(Gnémé et al. 2013)
	0,7 % (2008)	(Gnémé et al. 2013)
1,7 % (2009)	(Gnémé et al. 2013)	
1,8 % (2010)	(Gnémé et al. 2013)	
Elfenbeinküste	3 Fälle	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	zum ersten mal 1961 identifiziert; 10 Fälle (von ca. 400 Infektionen) in sechs Dörfern diagnostiziert	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	3 Fälle	(Coulaud et al. 1979, S. 695)

²⁹² Björkman et al. 1985, S. 243

Fernando Po Gambia	5 Fälle (in Frankreich diagnostiziert)	(Charmot et al. 1979)
	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2 % bei Kindern (0-14 Jahre) von Juli 1995-Juli 1996	(Nzeyimana et al. 2002)
	2001: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	1 Fall (in Korea diagnostiziert) durch PCR bestätigt	(Han et al. 2006)
	2005: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2006: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	1 Fall	(Duval et al. 2009)
	1 <i>P. ovale wallikeri</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	1 Fall vermutet (oder aus dem Senegal; in Frankreich diagnostiziert)	(Cinquetti et al. 2010)
	2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
	33 Fälle: 25 <i>P. oval curtisi</i> und 8 <i>P. ovale wallikeri</i> durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
	4 Fälle	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	1 Fall mit <i>P. ovale curtisi</i> und 2 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	2 Fälle	(Mellon et al. 2014)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 1; in Deutschland diagnostiziert)	(Bock 1939b, S. 330); (Brumpt 1949a, S. 112);
	1 Fall	(McGregor und Smith 1952); (Bruce-Chwatt 1963)
	Prävalenz wie im Senegal	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	1999: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)

Ghana	2001: 9 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2004: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
	2005: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	Küstenregion: ca. 1 %, aber im September 1952 6 %; ein Jahr später war dieser hohe Prozentsatz nicht mehr nachweisbar Waldregion: 30 Fälle (von 851 Infektionen) nördliche Savanne: 41 Fälle während der Regenzeit, 5 Fälle während der Trockenzeit	(Colbourne und Wright 1955b); (Colbourne und Wright 1955a); (Bruce-Chwatt 1963)
	aufgeführt durch Charles 1960 (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Bruce-Chwatt 1963)
	7 % (1961)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	8 % (1962)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	5 % (1963)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	5% (1968)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	10 % an der Küste	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	4 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	3 Fälle	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	aufgeführt bei (Afari et al. 1993) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Collins und Jeffery 2005)
	1 Fall vermutet (oder aus Togo)	(Chin und Contacos 1966); (Collins und Jeffery 2005)
	1 Fall vermutet (oder Malaria aus Guinea; in Trinidad diagnostiziert)	(Chadee et al. 1983)
	3 Fälle: 2 <i>P. ovale curtisi</i> und 1 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	1998: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
	1999: 6 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	1 Fall	(Lee und Maguire 1999)

Guinea	2000: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2002: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2004: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
	2005: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2006: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2007: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	2009: 6 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
	2010: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
	1 Fall (in Dänemark diagnostiziert)	(Tordrup et al. 2011)
	keine konkrete Zahlen über Infektionen; Untersuchung zeigt aber das <i>P. ovale</i> in Ghana bei Kindern vorkommt	(Browne et al. 2000); (Mueller et al. 2007, S. 278)
	1 Fall (Fallbericht Nummer 1; in Belgien diagnostiziert)	(Bottieau et al. 2005)
	1 Fall	(Kang und Yang 2013)
	13 Fälle mit <i>P. ovale curtisi</i> und 9 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	1 Fall	(Lupa co et al. 1966)
	1 Fall	(Bodylevsky 1966)
	14 Fälle (bei Rückkehrern in die UDSSR); 1 Fall (in Rumänien diagnostiziert)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	1 Fall (in Frankreich diagnostiziert)	(Baufine-Ducrocq et al. 1970)
	1 Fall vermutet (oder Malaria aus Ghana; in Trinidad diagnostiziert)	(Chadee et al. 1983)
	50 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
	2003: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2007: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)

Guinea (Spanisch)	1 Fall	(Duval et al. 2009)
	2010: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
	1 Fall	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	1 Fall mit <i>P. ovale curtisi</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	2 Fälle (Fallvorstellung Nummer 7 und 8; in Deutschland diagnostiziert)	(Bock 1939b, S. 331,332); (Brumpt 1949a, S. 112)
Guinea-Bissau	1 Fall	(Coulaud et al. 1979, S. 695)
	5 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	6,9 % durch PCR	(Snounou et al. 1993); (Mueller et al. 2007, S. 278: 280)
Kamerun	4 Fälle	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	1 <i>P. ovale curtisi</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	1 Fall	(Mühlens 1938); (Mühlens 1942)
	15 Fälle (Fallvorstellung Nummer 2, 6, 7-18, 21; in Deutschland diagnostiziert)	(Bock 1939b, S. 330–334); (Brumpt 1949a, S. 112);
	1 Fall (in Deutschland diagnostiziert)	(Notter 1943)
	1 Fall berichtet durch Vaucel (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	durch (Languillon 1957) aufgeführt (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Bruce-Chwatt 1963)
	2 Fälle; 2 Mischinfektionen <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i> ; <i>P. ovale</i> hat vermutlich einen Anteil von 0,4 % an den Malariainfektionen	(Gibson 1958); (Bruce-Chwatt 1963)
	5,2 % (1962)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
	4,9 % (1963)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
	5,2 % (1964)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
	3,3 % (1965)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
2,5 % (1966)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)	

2,5 % (1967)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
kommt vor allem im Süden des Landes vor → Wald und heiße Region; 15% Prävalenz bei Kindern (0-11 Monate); 7 % bei Kindern (10-14 Jahre); bei Erwachsenen 4 %	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
1 Fall (in Frankreich diagnostiziert)	(Baufine-Ducrocq et al. 1970)
1 Fall (in Frankreich diagnostiziert)	(Charmot et al. 1979)
6 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
von 174 Infizierte: 31 <i>P. ovale</i> ; 42 Mischinfektionen <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i> ; 2 Mischinfektionen <i>P. ovale</i> / <i>P. malariae</i> ; 3 Mischinfektionen <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i> / <i>P. malariae</i>	(Cornu et al. 1986); (Collins und Jeffery 2005)
1 Fall	(Marty et al. 1987)
2 Fälle	(Silbermann und Stuver 1992)
8 Fälle (Medikamentenstudie)	(Ringwald et al. 1997)
1998: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
1999: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
2000: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
2001: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
2002: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
2003: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
2004: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
2,5 % durch PCR	(Walker-Abbey et al. 2005); (Mueller et al. 2007, S. 278: 280)
2007: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
2008: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
1 Fall	(Duval et al. 2009)
1 <i>P. ovale wallikeri</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Baufe et al. 2012)
2010: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
5 Fälle	(Calderaro et al. 2012, S. 3)

Kapverdische Inseln Liberia	5 Fälle: 4 <i>P. ovale curtisi</i> und 1 <i>P. ovale wallikeri</i> durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
	2 Fälle mit <i>P. ovale curtisi</i> und 7 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1 Fall	(Yorke und Owen D. Uvedale 1930); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 20; in Deutschland diagnostiziert)	(Bock 1939b, S. 334); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall	(Moore 1945); (Young und Johnson 1949)
	1 Fall und 1 Mischinfektion mit <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i>	(Young und Johnson 1949); (Bruce-Chwatt 1963)
	94 Fälle	(Bray 1957b); (Bruce-Chwatt 1963)
	aufgeführt durch Guttuso 1962 (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Bruce-Chwatt 1963)
	Prävalenz bei Kindern 2-15 Jahre: 10 % (1957); Prävalenz insges. 0,2-4,8 % (1969)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 65)
	aufgeführt durch (Björkman et al. 1985) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Collins und Jeffery 2005)
	1999: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2001: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2005: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
2006: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)	
2007: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)	
2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)	
2010: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)	
Mali	4 Fälle (in Moskau diagnostiziert)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 65)
	3 Fälle	(Coulaud et al. 1979, S. 695)
	8 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	2001: 1 Fall	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2 Fälle	(Duval et al. 2009)

Mauretanien	begrenzt auf Gebiete an der Grenze zum Senegal; von 8411 Malaria-positiven Ausstrichen, zeigten 0,1 % <i>P. ovale</i> -Infektionen (1964-66)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 65)
	Niger	<i>P. ovale</i> vorhanden
Nigeria	3 Fälle (in Frankreich diagnostiziert)	(Charmot et al. 1979)
	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1 Fall	(Stephens und Owen D. Uvedale 1927); (Brumpt 1949b, S. 460), (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall	(Yorke und Owen D. Uvedale 1930); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Collins und Jeffery 2005)
	12 Fälle	(Barber et al. 1931); (Young und Johnson 1949); (Bruce-Chwatt 1963)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 2) (in England diagnostiziert)	(Manson-Bahr und Muggleton 1937); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 3; in Deutschland diagnostiziert)	(Bock 1939b, S. 330); (Brumpt 1949a, S. 112)
	<i>P. ovale</i> sporadisch zu finden; Vorort von Lagos bei 300 Kindern z. B. 3 % Prävalenz; geschätzte Prävalenz 2,1%	(Bruce-Chwatt 1951); (Bruce-Chwatt 1963)
	5 Fälle, zumeist als Mischinfektion mit <i>P. falciparum</i>	(Bruce-Chwatt 1952, S. 179)
	<i>P. ovale</i> selten	(Archibald 1956); (Bruce-Chwatt 1963)
	aufgeführt durch Bruce-Chwatt, Archibald et al. 1954 (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Bruce-Chwatt 1963)
	berichtet durch Bruce-Chwatt und Archibald 1958 (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Bruce-Chwatt 1963)
1 Fall (in England diagnostiziert)	(Dixit 1958)	
1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Trager und Most 1963)	
1 Mischinfektion <i>P. malariae</i> / <i>P. ovale</i>	(Bruce-Chwatt 1963); (Richie 1988, S. 621)	
bei Kindern unter 3 Jahren: 3-4 %; frühere Berichte dokumentieren bis zu 9 % bei Kindern bis 23 Monaten, 3 % bei Kindern 2-4 Jahren und 2 % bei	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 65)	

Senegal	Erwachsenen	
	12 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	88 Fälle (importierte Malaria nach England 1977-1986)	(Phillips-Howard et al. 1988)
	1 Fall	(Silbermann und Stuver 1992)
	1998: 6 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
	1999: 10 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 6 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 6 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2004: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
	1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Rubinstein et al. 2005)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 3; in Belgien diagnostiziert)	(Bottieau et al. 2005)
	2005: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2006: 11 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2007: 17 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	1 Fall (in Spanien diagnostiziert)	(Rojo-Marcos et al. 2008)
	2008: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	2009: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
	20 Fälle: 12 <i>P. ovale curtisi</i> und 8 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	2010: 8 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
	1 Mischinfektion <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i> (in Deutschland diagnostiziert)	(Menner et al. 2012)
	5 Fälle	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	33 Fälle mit <i>P. ovale curtisi</i> und 24 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	12 Fälle mit <i>P. ovale</i> -Infektionen; sowie 6 Mischinfektionen <i>P. falciparum</i> / <i>P. malariae</i> / <i>P. ovale</i> ; sowie 6 Mischinfektionen <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i>	(Hocquet et al. 1964)
	<i>P. ovale</i> -Infektionen im ganzen Land zu finden; abhängig von der Regenzeit: November 0,3 %,	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of

Sierra Leone	Dezember 4 %, Januar 5 % Februar 3 % und März 1 % (1967- 1968)	Malaria 1969, S. 65)
	1 Fall (in Frankreich diagnostiziert)	(Charmot et al. 1979)
	2 Fälle	(Coulaud et al. 1979, S. 695)
	2 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	8 Fälle (1990/1991) und 25 Fälle (1991/1992)	(Konate et al. 1994)
	aufgeführt durch (Trape et al. 1994) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Mueller et al. 2007, S. 278)
	148 Infektionen (0-4 Jahre 32 Infektionen; 5-9 Jahre 48; 10-14 Jahre 27; 15-19 Jahre 10; 20-39 Jahre 12; 40-59 Jahre 9; über 60 Jahre 10 Infektionen)	(Faye 1998)
	2000: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2005: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	1 Fall (oder von der Elfenbeinküste; in Frankreich diagnostiziert)	(Cinquetti et al. 2010)
	2 Fälle	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	berichtet durch Yorke (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Collins und Jeffery 2005)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 4) (in England diagnostiziert)	(Manson-Bahr und Muggleton 1937); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall (in England diagnostiziert)	(Manson-Bahr und Muggleton 1945); (Brumpt 1949b, S. 460)
	aufgeführt durch Walton 1946 (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Bruce-Chwatt 1963)
	5 Fälle (von 17.049 Infektionen) (1952);	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 66)
	23 Fälle (von 11.259 Infektionen) (1965)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 66)
2 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)	
aufgeführt durch (Cornu et al. 1986) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Collins und Jeffery 2005)	
aufgeführt durch (Barnish et al. 1993) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Mueller et al. 2007, S. 278)	

Togo	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2003: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2005: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2007: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	3 Fälle: 2 <i>P. ovale curtisi</i> und 1 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	5 Fälle mit <i>P. ovale curtisi</i> und 6 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	1 Fall vermutet (oder aus Ghana)	(Chin und Contacos 1966); (Collins und Jeffery 2005)
	Prävalenz stieg von 4 % (1964 auf 11 % (1967)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 66)
	2 Fälle (in Frankreich diagnostiziert)	(Charmot et al. 1979)
	4 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
2000: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)	

3.4.8 Zentral-Afrika

In Zentralafrika wird *P. ovale* ebenfalls als rarer Parasit eingestuft.²⁹³ Grundlagen für die folgenden zwei Listen sind wie zuvor Fachartikel und Übersichtswerke, wie die CDC- Malaria Surveillance. Zunächst erfolgt eine Liste über die nicht näher zu bestimmenden Fälle (Tabelle 9), die allgemein als Zentralafrika angegeben werden, im Anschluss folgt die den einzelnen zentral-afrikanischen Ländern zugeordneten Fälle (Tabelle 10).

Tabelle 9: *P. ovale*-Infektionen in Zentral-Afrika (Ursprung nicht genau zu eruieren)

Land	Infektionen	Literatur
Französisch-Äquatorial-Afrika (Gabun, Republik Kongo, Tschad, Zentralafrikanische Republik)	25 Fälle	(Lacan und Peel 1958); (Bruce-Chwatt 1963); (Collins und Jeffery 2005)
Zentral-Afrika (Kamerun, Zentralafrikanische Republik, Demokratische Republik Kongo)	12 Fälle	(Bottieau et al. 2006)

²⁹³ Swierczynski und Gobbo 2007, S. 6

Die Angaben zu dem Ursprungsland sind manchmal nicht klar, wie z. B. im Fall des Kongos. Oft findet sich nur die Angabe Kongo, dann wiederum auch eine spezifischere Angabe für Demokratische Republik Kongo. Letztere wird dann auch separat aufgeführt. Die CDC-Malaria Surveillance führen die Demokratische Republik Kongo (ehemals Zaire) an, aber auch Kongo als weiteres Ursprungsland. Hier ist vermutlich die Republik Kongo gemeint. Diese werden in der Tabelle dann auch unterschieden.

Tabelle 10: *P. ovale*-Infektionen in Zentral-Afrika (nach Ländern alphabetisch geordnet)

Land	Infektionen	Literatur
Angola	1 Fall	(Coulaud et al. 1979, S. 695)
	6 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	2 Fälle	(Diaz Hernández et al. 1984, S. 13–14)
Äquatorial Guinea	1 Fall	(Duval et al. 2009)
	<i>P. ovale</i> -Infektionen wurden berichtet; keine Prävalenz bekannt	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	22 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
Gabun	2,8 % durch Mikroskopie 9,3 % durch PCR 2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Rubio et al. 1999); (Mueller et al. 2007, S. 278: 280) (Mali et al. 2011, S. 6)
	4 Fälle: 2 <i>P. ovale curtisi</i> und 2 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Oguike et al. 2011); (Bauffe et al. 2012)
	Prävalenz ähnlich wie in Kamerun, da hier gleiche ökologische Voraussetzungen	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	1 Fall (in Frankreich diagnostiziert)	(Baufine-Ducrocq et al. 1970)
	1 Fall (in Frankreich diagnostiziert)	(Charmot et al. 1979)
	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
Kongo	von 100 Kinder wiesen 32 Parasiten auf; davon konnten bei 3,2% <i>P. ovale</i> nachgewiesen werden	(Richard-Lenoble et al. 1986); (Collins und Jeffery 2005)
	2000: 1 Fall	(Causer et al. 2002, S. 13)
	1 Fall	(Duval et al. 2009)
	1 Fall (Fall eher unsicher als <i>P. ovale</i> anzusehen)	(Schwetz et al. 1933); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	4 Fälle (von J. Schwetz aufgeführt; liegt dieser Arbeit jedoch nicht vor)	(Brumpt 1949a, S. 112)

Kongo (Demokratische Republik)	4 Fälle und eine Mischinfektion (<i>P. faciparum</i> / <i>P. ovale</i>) bei 213 untersuchten Infektionen	(Michel et al. 1981); (Collins und Jeffery 2005)
	1 <i>P. ovale curtisi</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	6 Fälle: 2 <i>P. ovale curtisi</i> und 4 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Oguike et al. 2011); (Bauffe et al. 2012)
	1 Fall	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	1 Fall mit <i>P. ovale curtisi</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	1 Fall (in Belgien diagnostiziert)	(Rodhain 1933); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall berichtet durch York (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(James et al. 1933b); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 3) (in England diagnostiziert)	(Manson-Bahr und Muggleton 1937); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall und 1 Mischinfektion <i>P. falciparum</i> mit <i>P. vivax</i> oder <i>P. ovale</i>	(Peel und van Hoof. L. 1948)
	1, 5 % in einem kleinen Streifen am Kongo nachweisbar; aufgeführt durch Maffi 1960 (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Bruce-Chwatt 1963)
	geringe Prävalenz	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
	1 Fall	(Coulaud et al. 1979, S. 695)
	2 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	Kongo (Republik)	1 Fall
1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)		(Holtz et al. 2001, S. 7)
1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)		(Newman et al. 2002, S. 19)
2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)		(Mali et al. 2008, S. 37)
2007: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)		(Mali et al. 2009, S. 14)
1 Fall		(Duval et al. 2009)
geringe Prävalenz		(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
19 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)		(Nemirovskaia et al. 1981)
1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)		(Holtz et al. 2001, S. 7)

Namibia	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2005: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2006: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	2009: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
São Tomé	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
Tschad	1 Fall (in Kuba diagnostiziert)	(Diaz Hernández et al. 1984, S. 13)
	3 Fälle: 2 <i>P. ovale curtisi</i> und 1 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	wird von der WHO berichtet, aber seine Prävalenz ist rar	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
Zentralafrikanische Republik	2 Fälle: 1 <i>P. oval curtisi</i> und 1 <i>P. ovale wallikeri</i> durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
	wird von der WHO berichtet, aber seine Prävalenz ist rar	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63)
	18 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1 Fall (in Japan diagnostiziert)	(Miyashita et al. 1995)
	1999: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	1 Fall	(Duval et al. 2009)

3.4.9 Ost- und Süd-Afrika

Wie für die anderen afrikanischen Regionen gilt für Ostafrika: *P. ovale* ist rar.²⁹⁴ Und obwohl das Vorkommen in Westafrika als höher eingeschätzt wird, ist es für E. Onori eine Frage der Forschung, dass es zu diesem Eindruck gekommen ist: „From a comparison of the distribution of *P. ovale* in East and West Africa it would appear that

²⁹⁴ Swierczynski und Gobbo 2007, S. 6

P. ovale is more frequently found in the western part of the continent. Nevertheless, it is thought that more investigations should be carried out in East Africa for the study of *P. ovale* prevalence and distribution.²⁹⁵

Grundlage des epidemiologischen Vorkommens von *P. ovale* in Ostafrika sind wiederum Fachartikel und Übersichtswerke, wie z. B. die CDC-Malaria Surveillance. Neben den beiden Tabellen, die zwischen allgemein Ost- und Südafrika (Tabelle 11) und den einzelnen Ländern unterscheiden (Tabelle 12), geben einige kommentierte Texte einen Einblick in die Forschung.

Tabelle 11: *P. ovale*-Infektionen in Ost- und Süd-Afrika (Ursprung nicht genau zu eruieren)

Land	Infektionen	Literatur
Ost-Afrika	1 Fall (in England diagnostiziert)	(Stephens 1922); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949b, S. 460)
	1 Fall (von Mac Callum und Stephens aufgeführt; liegt dieser Arbeit jedoch nicht vor)	(Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	1 Fall (Fallvorstellung Nummer 5; in Deutschland diagnostiziert)	(Bock 1939b, S. 331); (Brumpt 1949a, S. 112);
	2 Fälle	(Jones 1952); (McRobert 1953)
	2006: 1 Fall	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2010: 1 Fall	(Mali et al. 2012, S. 5)
	2 Fälle	(Bottieau et al. 2006)
	2 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
Ost- und Süd-Afrika	47 Fälle (zwischen 2000-2007) importierter Malaria in die Niederlande	(van Rijckevorsel et al. 2010)
Süd-Afrika	2001: 1 Fall	(Filler et al. 2003, S. 5)
	1 Fall mit <i>P. ovale curtisi</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)

In einer retrospektiven Studie, die zwischen 2000-2009 Malariainfektionen am Militärkrankenhaus Laveran in Marseille und am Krankenhaus Begin in Saint-Mandé untersucht, führen die Autoren X. Demaison et al. 77 Fälle mit *P. ovale*-Infektionen auf, die hauptsächlich aus Afrika stammen. Dabei ist ein größeres Kontingent (19 Fälle) auf den Komoren lokalisiert. Nähere Lokalisationen werden in dieser Studie, außer der Elfenbeinküste, nicht bekannt gegeben.²⁹⁶

1944 untersuchen L. M. Rodger und M. B. Witwatersrand 1619 Malariainfektionen in Simbabwe (früher Rhodesien). Unter diesen Fällen führen sie 27 Fälle auf, die durch *P. ovale* hervorgerufen wurden.²⁹⁷

²⁹⁵ Onori 1967, S. 668

²⁹⁶ Demaison et al. 2013, S. 155–156

²⁹⁷ Rodger und Witwatersrand 1944, S. 533

In Sambia erfolgt nach der Gründung eines Malariaforschungslaboratoriums (vermutlich ca. 1968) eine Zunahme an Identifikationen von *P. ovale*-Infektionen. H. L. Wolfe schreibt in seinem Artikel: „A malaria research laboratory is now being established in Zambia and already, from a small number of investigations in the last few months, it is clear that *P. ovale* is present in many areas of Zambia.“²⁹⁸

In den 1960er Jahren erscheinen im East African medical journal verschiedene Aufsätze von D. Clyde et al. über die Verbreitung der Malaria in Tanganyika, einem Distrikt in Tansania. In ihnen wird detailliert das Vorkommen der einzelnen Malariaarten in der Bevölkerung und in den einzelnen Gebieten des Distrikts dargelegt.²⁹⁹ Später erweitert Clyde seine Untersuchung auf ganz Tansania und veröffentlicht dies 1967 in einem Buch über die Malaria in Tansania.³⁰⁰ Der Hauptvertreter als Auslöser der Malariainfektionen ist *P. falciparum*, gefolgt von *P. malariae*. Weniger vertreten sind *P. vivax* und *P. ovale*, die in einzelnen Regionen auch nicht auftreten. Beide Plasmodienspezies werden von den Autoren oft zusammengefasst, so dass keine spezifischen Daten zu *P. ovale* aus diesen Arbeiten hergeleitet werden können, außer dass es dort in Tansania vertreten ist. Anhand der systematischen Auflistung der einzelnen Spezies bei verschiedenen Altersgruppen ist zu ersehen, dass *P. ovale* gehäuft bei Kleinkindern auftritt.³⁰¹ „*P. vivax* and *ovale* occur in about 5 per cent. of infections in early childhood, but the rapid development of a strong homologous immunity makes their appearance among older Tanzanians rare.“³⁰² Auch Mischinfektionen werden von den Forschern beobachtet, so z. B. eine Mischinfektion mit *P. falciparum*, *P. malariae* und *P. ovale* bei einem 12 Monate alten Baby.³⁰³

Das Vorkommen von *P. ovale* in Uganda untersucht E. Onori 1967. Er findet unter 128.016 Ausstrichen 251 *P. ovale* Infektionen.³⁰⁴ Interessant ist nicht nur seine Bemerkung, dass *P. ovale* zumeist in Uganda ignoriert wurde, sondern dass es auch häufiger anzutreffen ist als *P. vivax*.³⁰⁵ Dies muss im Vergleich zu der Aussage gesehen werden, dass *P. ovale* hauptsächlich in Westafrika vorhanden ist, wo *P. vivax* aufgrund der *Duffy-Negativität* selten vorkommt, eine Aussage, die bereits in Kapitel 3.4.6 diskutiert wurde. Es scheint so, dass *P. vivax* generell selten in Afrika ist und dass dies keinen Einfluss auf das Vorkommen von *P. ovale* besitzt.

²⁹⁸ Wolfe 1968, S. 947

²⁹⁹ Clyde 1962; Clyde und Msangi 1963; Clyde und Mzoo 1964; Clyde und Mluba 1964; Clyde und Emanuel 1965; Clyde 1965

³⁰⁰ Clyde 1967

³⁰¹ Clyde und Msangi 1963, S. 75, 77

³⁰² Clyde 1967, S. 4

³⁰³ Clyde 1967, S. 93

³⁰⁴ Onori 1967, S. 665

³⁰⁵ Onori 1967, S. 668

Tabelle 12: *P. ovale*-Infektionen in Ost- und Süd-Afrika (nach Ländern alphabetisch geordnet)

Land	Infektionen	Literatur
Äthiopien	durch (Armstrong 1969) aufgeführt, liegt dieser Arbeit nicht vor	(Collins und Jeffery 2005)
	6 Fälle	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	1 Fall (in Schweden diagnostiziert)	(Rombo et al. 1987)
	1999: 1 Fall	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2010: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
	Burundi	3 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)
1 Fall mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)		(Nolder et al. 2013)
Eritrea	1 Fall	(Sforza 1948)
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
Kenia	1 Fall	(Tonking 1934); (Wilson und Wilson 1935, S. 469); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949a, S. 112); (Brumpt 1949b, S. 460)
	geringe Prävalenz; im ganzen Land nachzuweisen	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 64)
	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Patterson et al. 1987); (Collins und Jeffery 2005)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)

Komoren	2003: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)	
	2004: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)	
	2005: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)	
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)	
	2007: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)	
	2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)	
	2010: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)	
	1 Fall mit <i>P. ovale curtisi</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)	
	1 Fall (oder aus Madagaskar)	(Pene et al. 1977)	
	Madagaskar	18 Fälle: 7 <i>P. oval curtisi</i> und 11 <i>P. ovale wallikeri</i> durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
19 Fälle (zwischen 2000 und 2009)		(Demaison et al. 2013)	
<i>P. ovale</i> an der Ostküste zu finden; dort klimatische Bedingungen		(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 65)	
1 Fall (oder von den Komoren)		(Pene et al. 1977)	
4 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)		(Nemirovskaia et al. 1981)	
1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)		(Holtz et al. 2001, S. 7)	
1 Fall		(Duval et al. 2009)	
2010: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)		(Mali et al. 2012, S. 5)	
1 Fall mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)		(Nolder et al. 2013)	
1 Fall von G. Mariani und L. Toddia aufgeführt (liegt dieser Arbeit jedoch nicht vor)		(Brumpton 1949b, S. 460)	
Malawi	2000: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)	
	2002: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)	
	2003: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)	
	1 Fall (in Deutschland diagnostiziert)	(Richter et al. 2004)	
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)	
	2 Fälle mit <i>P. ovale curtisi</i> und 2 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)	
	Mauritius	1 Fall	(Webb und Havel 1940); (Brumpton 1949b, S. 460);

Mozambique		(Brumpt 1949a, S. 112)
	durch (Soeiro und Rebelo 1938) aufgeführt, liegt dieser Arbeit nicht vor	(Harwin 1971)
	<i>P. ovale</i> -Infektionen finden sich vor allem in südlichen Regionen, aber auch im Norden; in manchen Gebieten ist die Prävalenz vermutlich hoch	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 65)
	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	2005: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Oswald et al. 2007)
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	1 <i>P. ovale curtisi</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	1 Fall	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
Ruanda	1 Fall mit <i>P. ovale curtisi</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
Sambia	1 Fall	(Duval et al. 2009)
	15 Fälle (Dezember 1944)	(Beet 1945); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Wolfe 1968);
	6 Fälle aus 274 Ausstrichen	(Allen und Lowenthal 1968); (Wolfe 1968)
	1 Fall aus Mufulira	(Wolfe 1968); (Collins und Jeffery 2005)
	1 Fall von 61 aus Kabwe	
	8 Fälle auf der Chilubi Insel (7 davon bei 0-5 Jährigen, ein Fall bei den 6-14 Jährigen)	
	5 % <i>P. ovale</i> -Infektionen (1968)	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 66)
	3 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2004: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
	1 Fall mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	Simbabwe	8 Fälle

		Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 65); (Harwin 1971, S. 146); (Taylor und Mutambu 1986)
	2 Fälle	(Alves 1939); (Brumpt 1949a, S. 112); (Wolfe 1968); (Harwin 1971, S. 146)
	1 Fall (diagnostiziert in Südafrika)	(Meillon und Gear 1940); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Harwin 1971, S. 146)
	27 von 1619 Infektionen	(Rodger und Witwatersrand 1944, S. 533)
	53 Fälle (= 0,7 % aller Malariainfektionen)	(Taylor und Mutambu 1986)
	8 Fälle und 4 Mischinfektionen (<i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i>)	(Harwin 1971); (Collins und Jeffery 2005)
	1 Fall (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	1 Fall	(Duval et al. 2009)
Somalia	3 Fälle	(Mariani und Taddia 1936); (Brumpt 1949b, S. 460)
	2 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
Süd-Afrika	1 Fall	(Du Toit 1942); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112);
Südafrika (Natal)	1984: 3 Fälle	(Herbst et al. 1987)
	1985: 9 Einzelinfektionen; 17 Mischinfektionen	(Herbst et al. 1987)
	1986: 35 Einzelinfektionen; 58 Mischinfektionen	(Herbst et al. 1987)
	1987: 7 Einzelinfektionen; 38 Mischinfektionen	(Herbst et al. 1987)
Sudan	1 Fall aus dem Bor Distrikt, Süd Sudan; kein Fall in Nord Sudan	(Omer 1978); (Collins und Jeffery 2005)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2002: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2004: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
	2010: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
Tansania	27 aus 2616 infizierten Personen	(Wilson und Wilson 1935); (Bock 1939b, S. 336);

Uganda	1 Fall (von Mc Carty aufgeführt; liegt dieser Arbeit jedoch nicht vor)	(Brumpt 1949a, S. 112) (Manson-Bahr und Muggleton 1937); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112)
	unterscheidet nicht zwischen <i>P. vivax</i> und <i>P. ovale</i> ; 1 Mischinfektion <i>P. faciparum</i> , <i>P. malariae</i> und <i>P. ovale</i>	(Clyde 1962); (Clyde und Msangi 1963); (Clyde und Mzoo 1964); (Clyde und Mluba 1964); (Clyde und Emanuel 1965); (Clyde 1965); (Wolfe 1968)
	5 % <i>P. ovale</i> Infektionen bei Kindern	(Clyde 1967, S. 4); (Omer 1978)
	variiert von Region zu Region: bei Kindern 1 % an der Küste bis 4 % im Landesinneren; auch in der Region des Kilimanjaro	(World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 66)
	8 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	0,2 % <i>P. ovale</i> Infektionen im lower rufi i basin	(Matola 1985); (Collins und Jeffery 2005)
	1998: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
	1999: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2007: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	1 <i>P. ovale curtisi</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	2010: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
	1 Fall	(Calderaro et al. 2012, S. 3)
	1 Fall mit <i>P. ovale curtisi</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)
	1 Fall (in England diagnostiziert)	(Manson-Bahr und Muggleton 1937); (Bock 1939b, S. 336); (Brumpt 1949a, S. 112)
	251 <i>P. ovale</i> Infektionen (aus 128.016 Ausstrichen) bei Säuglingen 1,5 %, Kinder 1-4 Jahre 2,6 % und Erwachsene 0,7 %	(Onori 1967); (Wolfe 1968); (Collins und Jeffery 2005) (World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 66)
	4 Fälle (1973-1980; in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1981)
	1999: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)

2002: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
2003: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
2004: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 27)
2005: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
1 Fall (Fallbericht Nummer 2; in Belgien diagnostiziert)	(Bottieau et al. 2005)
2006: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
2007: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
3 Fälle: 1 <i>P. ovale curtisi</i> und 2 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
2010: 5 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 5)
36 Fälle: 16 <i>P. ovale curtisi</i> und 20 <i>P. ovale wallikeri</i>	(Oguike et al. 2011); (Bauffe et al. 2012)
7 Fälle mit <i>P. ovale curtisi</i> und 5 Fälle mit <i>P. ovale wallikeri</i> (in England diagnostiziert)	(Nolder et al. 2013)

3.4.10 Asien und Ozeanien

In Übersichtswerken wird die Existenz von *P. ovale* in Asien auf Papua-Neuguinea und Indonesien beschränkt. Das Vorkommen in anderen Teilen Asiens hingegen wird nur in einzelnen Aufsätzen behandelt. „However, *P. ovale* is virtually absent from official reports from Thailand, Laos, Myanmar and Vietnam.“³⁰⁶ Jedoch gehen Fumihiko Kawamoto et al. 1999 davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit für eine größere Verbreitung von *P. ovale* in Südostasien hoch ist, höher als sie in der Literatur in den letzten Jahren dargestellt wurde.³⁰⁷ Somit werden hier, noch mehr als in der Frage nach dem Vorkommen in Afrika, für die Frage des Vorkommens in Asien einzelne Fachartikel und die Auswertung der CDC-Malaria Surveillance wichtig.

Eine weitere zentrale Studie für Asien ist der Aufsatz von Lysenko/Beljaev. Die Resultate, die sie 1969 zum Vorkommen von *P. ovale* außerhalb Afrikas präsentieren, prägt die Meinung der Fachliteratur bis heute. Noch 1999 schreiben Ating Purnomo et al. in Bezug auf diese Resultate: „As *Po* [*P. ovale*] is considered a very unusual finding

³⁰⁶ Kawamoto et al. 1999, S. 424

³⁰⁷ Kawamoto et al. 1999, S. 424

outside Africa, [].³⁰⁸ Jedoch widerlegen Aufsätze, die einzelne Fälle aufzeigen, diese Resultate.

In diesem Abschnitt werden drei Tabellen angeführt, die sich

1. mit importierter Malaria (Tabelle 13),
2. mit Malariafällen, die nicht ganz zuzuordnen sind (Tabelle 14) und
3. mit Malariafällen, die einzelnen Ländern zuzuordnen sind (Tabelle 15) beschäftigen. Erweitert werden diese Tabellen durch Texte, die einzelne Aspekte näher beleuchten.

Tabelle 13: Importierte *P. ovale*-Infektionen in Asien und Ozeanien

Land	Infektionen	Literatur
Australien	5 Fälle; 1 Mischinfektion (<i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i>) in Melbourne	(Robinson et al. 2001)
	2 Fälle	(Gray et al. 2012)
Korea	1 Fall von der Elfenbeinküste; durch PCR bestätigt	(Han et al. 2006)
	1 Fall (aus der Zentralafrikanischen Republik)	(Miyashita et al. 1995)
Japan	1 Fall (aus Indonesien)	(Higa et al. 2013)

Tabelle 14: *P. ovale*-Infektionen in Asien und Ozeanien (Ursprung nicht genau zu eruieren)

Land	Infektionen	Literatur
Asien	2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
Süd-Asien (Afghanistan, Myanmar, Bhutan, Indien, Pakistan, Bangladesch, Nepal, Sri Lanka)	23 Fälle (1987-2006; in England diagnostiziert)	(Smith et al. 2008)
	7 Fälle (1987-2006; in England diagnostiziert)	(Smith et al. 2008)
Südostasien	9 Fälle (zwischen 2000-2007) importierter Malaria in die Niederlande	(van Rijckevorsel et al. 2010)
Ozeanien	2003: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 30)
	7 Fälle (1987-2006; in England diagnostiziert)	(Smith et al. 2008)

1970 berichten N. N. Gleason et al. von vier US-Soldaten, die bei ihrer Rückkehr in die USA eine *P. ovale*-Infektion aufwiesen.³⁰⁹ Erneut geben Kawamoto et al. in den 90iger Jahre des 20sten Jahrhunderts Auskunft über *P. ovale*-Fälle in Vietnam. Ihr Fazit zum Vorkommen des Parasiten: „Because accurate species diagnosis based on ordinary

³⁰⁸ Purnomo et al. 1999, S. 578

³⁰⁹ Gleason et al. 1970

microscopic examination may be difficult, we hypothesized that *P. ovale* infections may have been overlooked in Vietnam.³¹⁰

Aus Myanmar war bisher nur der Fall eines Mönches aus Thailand bekannt, der sich bei dem Besuch seiner Eltern in der Heimat mit *P. ovale* infiziert hatte.³¹¹ Bei einer Studie hingegen filtern Thin Win et al. aus 1323 PCR-Malaria positiven Patienten 65 Fälle von *P. ovale* heraus. Hierzu die Autoren: „*Plasmodium ovale* infections were found in villages situated in the southern, central and western regions of Myanmar, suggesting that *P. ovale* may be widely distributed in this country.“³¹² Sie finden in 11 von 14 Regionen in Myanmar *P. ovale*. Für die Autoren ist es schwer festzustellen, ob diese hohe Rate von *P. ovale* ein neues Phänomen in Myanmar ist. Denn während des Zweiten Weltkrieges waren viele afrikanische Soldaten aus den endemischen Gebieten mit *P. ovale*, Ghana und Nigeria, in Myanmar stationiert. Die Möglichkeit besteht, dass durch sie *P. ovale* nach Myanmar gebracht wurde. Allerdings liegt es für die Autoren auch nahe, dass *P. ovale* bisher nur aufgrund von fehlenden Nachweisen nicht festgestellt wurde.³¹³

Zwischen 1973 und 1989 werden in Indonesien 15.806 Blutausstriche ausgewertet. Darunter finden sich 34 Infektionen mit *P. ovale*. 25 Infektionen (von 514 Infektionen), die durch *P. ovale* hervorgerufen wurden, finden sich allein in Owi, Irian Jaya (heute: West Neuguinea, Indonesien). Fünf weitere Infektionen können in drei weiteren Gebieten Irian Jayas nachgewiesen werden, eine Infektion in Osttimor und drei Infektionen auf Flores.³¹⁴ Weitere vier *P. ovale*-Fälle (von 1655 insgesamt) fanden M. J. Bangs et al. in den Jahren 1990 und 1991 in drei Orten (Dabolding, Kutdol und Kabiding) auf Irian Jaya. Für die Autoren ist *P. ovale* in Indonesien und in Papua Neuguinea ein rarer Parasit.³¹⁵

Tabelle 15: *P. ovale*-Infektionen in Asien und Ozeanien (nach Ländern alphabetisch geordnet)

Land	Infektionen	Literatur
Admiralitätsinseln	1 Fall (oder von den Philippinen; in den USA diagnostiziert)	(Jeffery et al. 1954, S. 628)
	2 Fälle (oder von den Philippinen; in den USA diagnostiziert)	(Jeffery et al. 1954, S. 633)
Afghanistan	2009: 1 Fall	(Mali et al. 2011, S. 6)
Bangladesch	1 Fall; von Lysenko als unsicher angesehen (oder ein Fall aus Togo)	(Jevtic und Bokic 1965); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388)
	1 Fall; von Lysenko als unsicher angesehen	(Mukherjea et al. 1966); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388)

³¹⁰ Kawamoto et al. 1996, S. 2287

³¹¹ Somboon und Sivasomboon 1983

³¹² Win et al. 2002, S. 231

³¹³ Win et al. 2002, S. 237

³¹⁴ Baird et al. 1990, S. 542

³¹⁵ Bangs et al. 1992, S. 307; von den gleichen *P. ovale* Fällen berichten Anthony et al. 1992

Burma	24 Fälle: 11 <i>P. oval curtisi</i> und 13 <i>P. ovale wallikeri</i> durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 7)
China	1 Fall; von Lysenko als unsicher angesehen	(Yao und Wu 1941); (Yao und Wu 1942); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388)
Indien	viele Fälle in den Provinzen Yunnan, Hainan und Guizhou seit 1960; aufgeführt bei Zhou 1991 (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Win et al. 2002)
	1 Fall; von Lysenko als unsicher bewertet und eingestuft	(Raman 1940); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388)
	1 Fall; Lysenko kann es nicht einordnen	(Mukherjea et al. 1966); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388)
	Mischinfektionen bei drei Kindern: 1. <i>P. falciparum/P. ovale</i> 2. <i>P. falciparum/P. ovale</i> 3. <i>P. vivax/P. ovale</i> ; nach Behandlung erneut <i>P. falciparum/P. vivax/P. ovale</i> → durch engl. Forscher bestätigt	(Jambulingam 1989); (Mueller et al. 2007, S. 278)
	1999: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2000: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Causer et al. 2002, S. 13)
	2001: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2005: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 35)
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
	2007: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	2008: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
2009: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)	
2010: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 6)	
Indonesien	1 Fall aus Timor; erster Fall, der	(Gundelfinger 1975); (Collins

	aus Indonesien beschrieben wird; durch G. T. Shute und P. C. C. Garnham bestätigt	und Jeffery 2005)
	34 Fälle in Owi, Irian Jaya 3 Fälle auf Irian Jaya 1 Fall aus Osttimor 3 Fälle auf Flores	(Baird et al. 1990); (Collins und Jeffery 2005)
	4 Fälle auf Irian Jaya	(Bangs et al. 1992); (Anthony et al. 1992); (Collins und Jeffery 2005)
	2 Fälle auf Flores	(Tantular et al. 1999); (Win et al. 2002)
	4 Fälle auf Flores und Halmahera	(Kawamoto et al. 1999)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2003: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Eliades et al. 2005b, S. 29)
	2008: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2010, S. 6)
Kambodscha	1 Fall (in Japan diagnostiziert)	(Higa et al. 2013)
	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
Laos	1 Fall	(Duval et al. 2009)
	4 Fälle (1996)	(Kawamoto et al. 1999)
	1 Fall	(Karnasuta et al. 1997); (Kawamoto et al. 1999)
Malaysien	5 Fälle	(Toma et al. 1999); (Win et al. 2002)
	1 Fall	(Nemirovskaia et al. 1973); (Collins und Jeffery 2005)
Myanmar	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	1 Fall	(Somboon und Sivasomboon 1983); (Kawamoto et al. 1999)
Neuguinea	19 Fälle (1996)	(Kawamoto et al. 1999)
	65 Fällen (Studie aus 1323 Malariainfektionen wurden durch PCR 65 <i>P. ovale</i> Infektionen identifiziert)	(Win et al. 2002)
	aufgeführt durch (Anthony et al. 1992) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Collins und Jeffery 2005)
	aufgeführt durch (Matsumoto et al. 1986) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Collins und Jeffery 2005)
	3 Fälle	(McMillan und Kelly 1967)
	2 Fälle; von Lysenko als unsicher eingestuft	(McMillan 1968); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388); (Collins und Jeffery

		2005)
	Fall Nr. 1; von Lysenko als <i>P. ovale</i> Fall eingeordnet	(Jackson 1944); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388); (Collins und Jeffery 2005)
	Fall Nr. 2; von Lysenko als unsicher angesehen	(Jackson 1944); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388); (Collins und Jeffery 2005)
	1 Fall (in Russland diagnostiziert)	(Nemirovskaia et al. 1973)
	1 Fall (in Frankreich diagnostiziert)	(Charmot et al. 1979)
	3 Fälle: 1 Fall: <i>P. ovale</i> 1 Mischinfektion: <i>P. falciparum/P. vivax/P. ovale</i> 1 Mischinfektion: <i>P. falciparum/P. vivax/P. ovale/P. malariae</i> (durch PCR bestätigt)	(Purnomo et al. 1999)
Papua-Neuguinea	1 Fall (in England diagnostiziert)	(Nathwani et al. 1991)
	aufgeführt durch (Cox et al. 1994) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Mueller et al. 2007, S. 278)
	1998: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 8)
	15,6 % durch PCR nachgewiesen	(Mehlotra et al. 2000); (Mueller et al. 2007, S. 278: 280)
	5, 2 % durch PCR nachgewiesen (Liksul Country) 0,1 % durch Mikroskopie nachgewiesen und 6,2 % durch PCR nachgewiesen	(Mehlotra et al. 2002); (Mueller et al. 2007, S. 278: 280)
	0,3 % durch Mikroskop nachgewiesen und 5,5 % durch PCR	(Kasehagen et al. 2006); (Mueller et al. 2007, S. 278: 280)
	2004: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 28)
	aufgeführt durch (Mueller et al. 2002) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Mueller et al. 2007, S. 278)
	2007: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 15)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
Pakistan	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 25)
	2007: 4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 14)
	2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
	1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Craig 1900); (Craig 1933);
Philippinen		

		(Craig und Faust 1970); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 385, 388)
	1 Fall; von Lysenko als <i>P. ovale</i> Fall angesehen	(Garcia 1941); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 386, 388)
	1 Fall (oder von den Admiralitätsinseln; in den USA diagnostiziert)	(Jeffery et al. 1954, S. 628)
	2 Fälle (oder von den Admiralitätsinseln; in den USA diagnostiziert)	(Jeffery et al. 1954, S. 633)
	1 Fall; wird von Lysenko als <i>P.</i> <i>ovale</i> angesehen	(Jeffery und Young 1954) siehe: (Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388)
	2 Fälle	(Alves et al. 1968); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388)
Salomonische Inseln	1 Fall; von Lysenko als unsicher eingestuft	(McMillan und Kelly 1967); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388)
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 26)
Sri Lanka	1 Fall durch PCR bestimmt	(Wickremasinghe et al. 2008)
	1 <i>P. oval curtisi</i> Fall durch PCR bestimmt	(Bauffe et al. 2012)
Südkorea	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 5)
Thailand	2 Fälle	(Cadigan und Desowitz 1969); (Kawamoto et al. 1999); (Win et al. 2002); (Collins und Jeffery 2005)
	1 Fall	(Angus et al. 1996); (Kawamoto et al. 1999); (Win et al. 2002)
	aufgeführt durch (Kawamoto et al. 1996) (liegt dieser Arbeit nicht vor)	(Collins und Jeffery 2005)
	hohe Prävalenz an der Grenze Thailands zu Myanmar 0,4 % durch Mikroskopie nachgewiesen 3,8 % durch PCR	(Zhou et al. 1998); (Kawamoto et al. 1999); (Win et al. 2002); (Mueller et al. 2007, S. 278: 280)
	21 Fälle an der Grenze zu Myanmar (zwischen 1995-1996)	(Kawamoto et al. 1999)
	7 Fälle	(Laoboonchai et al. 2001), (Win et al. 2002)
	10 <i>P. ovale wallikeri</i> Fälle	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	2009: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2011, S. 6)
Vietnam	4 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Gleason et al. 1970); (Collins und Jeffery 2005)

	3 Fälle	(Kawamoto et al. 1996)
	10 Fälle in südlichen Provinzen (zwischen 1994-1996)	(Kawamoto et al. 1999)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 19)
	1 <i>P. ovale wallikeri</i> Fall	(Sutherland et al. 2010); (Bauffe et al. 2012)
	19 Fälle durch <i>P. ovale</i> -Infektionen und 50 Mischinfektionen mit <i>P. ovale</i> ; alle durch PCR diagnostiziert; keine durch eine Mikroskopie	(van Nguyen et al. 2012)

3.4.11 Amerika

Auf dem Kontinent Amerika ist die Lage des Vorkommens von *P. ovale* ebenfalls dreigeteilt. Zum einen kommt es in Nordamerika als importierte Malaria (Tabelle 16) und bei Experimenten bzw. als Therapie bei Syphilispatienten (Tabelle 17) vor, zum anderen werden Infektionen, die ihren Ursprung in Mittel- (Tabelle 18) und Südamerika (Tabelle 19 und 20) haben, gemeldet. Letztere werden z. B. durch Lysenko und Beljaev 1969 wie in der Tabelle aufgeführt angezweifelt.³¹⁶ Auch Linda Duval et al. sprechen sich dafür aus, dass ein Vorkommen von *P. ovale* auf diesem Kontinent nicht zutrifft.³¹⁷ Bereits Peters Mühlens berichtet 1934 von einer *P. ovale*-Infektion aus Südamerika,³¹⁸ die, wie bereits angemerkt, auf Basis der Einordnung von Lysenko/Baljaev allgemein abgelehnt wird. Dies ist nachvollziehbar, da es sich um ein Sammlungspräparat handelt. Allerdings zeigen die CDC-Malaria Surveillance, dass es nicht ganz auszuschließen ist, dass *P. ovale* auch in Mittel- und Südamerika vorkommt. Die Identifikationstechniken dieser Infektionen in den CDC-Malaria Surveillance werden jedoch nicht referiert, so dass hierüber keine Auskunft erteilt werden kann und diese Angaben hier unkommentiert wiedergegeben werden.

Experimente mit *P. ovale* werden in den USA an Freiwilligen durchgeführt. Die Infizierung der Syphilispatienten erfolgt zwar als Therapie, allerdings dient diese Infizierung auch dem Studium des Parasiten. Erkenntnisse zu *P. ovale* werden zu einem großen Teil anhand der Aufzeichnung zum Verlauf der Erkrankung bei Syphilispatienten gewonnen.

Tabelle 16: Importierte *P. ovale*-Infektionen in Nord- und Mittel-Amerika

Land	Infektionen	Literatur
USA	1 Fall (von den Philippinen)	(Craig 1900); (Craig 1933)
	1 Fall (1949; von den Philippinen/ Luzon oder Admiralitätsinseln);	(Jeffery et al. 1954, S. 628)

³¹⁶ Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 385

³¹⁷ Duval et al. 2009, S. 1; siehe auch Sutherland et al. 2010, S. 1544

³¹⁸ Mühlens 1934, S. 370

von ihm wird Stamm isoliert, der für weitere Forschungen und Therapien verwendet wird; sog. Donaldson Stamm	
1 Fall (aus Nigeria)	(Trager und Most 1963)
1 Fall (aus Ghana oder Togo)	(Chin und Contacos 1966)
4 Fälle (aus Vietnam)	(Gleason et al. 1970, S. 399–400)
1 Fall (aus Kenia)	(Patterson et al. 1987)
1 Fall (aus Ghana)	(Lee und Maguire 1999)
87 Fälle bei Reisenden (in den USA diagnostiziert)	(Schwartz et al. 2003, S. 1512)
1998: 22 Fälle aus Afrika	(Holtz et al. 2001, S. 7–8)
1 Fall aus Asien	
2 Fälle aus Mittelamerika	
1 Fall aus Ozeanien	
1999: 43 Fälle aus Afrika	(Newman et al. 2002, S. 19–20)
6 Fälle aus Asien	
4 Fälle aus Mittelamerika	
1 Fall aus Südamerika	
2000: 31 Fälle aus Afrika	(Causer et al. 2002, S. 13–14)
1 Fall aus Asien	
2001: 38 Fälle aus Afrika	(Filler et al. 2003, S. 5–6)
5 Fälle aus Asien	
1 Fall aus Mittelamerika	
1 Fall aus Südamerika	
2002: 30 Fälle aus Afrika	(Shah et al. 2004, S. 25–26)
3 Fälle aus Asien	
1 Fall aus Mittelamerika	
1 Fall aus Südamerika	
1 Fall aus Ozeanien	
2003: 29 Fälle aus Afrika	(Eliades et al. 2005a, S. 29–30)
3 Fälle aus Asien	
1 Fall aus Ozeanien	
1 Fall (aus Nigeria)	(Rubinstein et al. 2005)
2004: 21 Fälle aus Afrika	(Skarbinski et al. 2006, S. 27–28)
1 Fall aus Asien	
1 Fall aus Mittelamerika	
2 Fälle aus Ozeanien	
2005: 27 Fälle aus Afrika	(Thwing et al. 2007, S. 35–36)
1 Fall aus Asien	
2 Fälle aus Mittelamerika	
2006: 37 Fälle aus Afrika	(Mali et al. 2008, S. 37)
1 Fall aus Asien	
1 Fall aus Mittelamerika	
2 Fälle aus Südamerika	
1 Fall (aus Mozambique)	(Oswald et al. 2007)
2007: 37 Fälle aus Afrika	(Mali et al. 2009, S. 14–15)
7 Fälle aus Asien	
1 Fall aus Mittelamerika	
1 Fall aus Südamerika	
1 Fall aus Ozeanien	
2008: 14 Fälle aus Afrika	(Mali et al. 2010, S. 6–7)
3 Fälle aus Asien	

Kuba	2009: 23 Fälle aus Afrika 6 Fälle aus Asien	(Mali et al. 2011, S. 6–7)
	2010: 28 Fälle aus Afrika 2 Fälle aus Asien 1 Fall aus Mittelamerika 2 Fälle aus Südamerika	(Mali et al. 2012, S. 5–6)
	3 Fälle (2 aus Angola, 1 aus São Tomé)	(Diaz Hernández et al. 1984)
	Trinidad	1 Fall (Ghana o Guinea) (Chadee et al. 1983)

Tabelle 17: Fallbeispiele von *P. ovale*-Infektionen, die zum einen auf Grund von Experimenten durchgeführt wurden, zum anderen als Therapie bei Syphilispatienten eingesetzt wurden

Land	Infektionen	Literatur
USA	2 Fälle (Experimente mit einem Stamm von den Philippinen/ Luzon oder Admiralitätsinseln)	(Jeffery et al. 1954, S. 633)
	seit 1949 werden 125 Neurosyphilispatienten mit dem Donaldson Stamm infiziert	(Jeffery et al. 1954, S. 628)
	5 Fälle (Experimente mit einem West-Afrika Stamm = Ghana oder Togo)	(Chin und Coatney 1971)

Tabelle 18: *P. ovale*-Infektionen in Mittel-Amerika (nach Ländern alphabetisch geordnet)

Land	Infektionen	Literatur
Belize	2004: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Skarbinski et al. 2006, S. 28)
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 37)
Dominikanische Republik	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 6)
	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 20)
Guatemala	1998: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Holtz et al. 2001, S. 8)
	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 26)
	2005: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Thwing et al. 2007, S. 36)
	2007: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 15)
	2010: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 6)
Mexiko	1999: 3 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 20)

Tabelle 19: *P. ovale*-Infektionen in Süd-Amerika (Ursprung nicht genau zu eruieren)

Land	Infektionen	Literatur
Zentral- und Süd-Amerika Süd-Amerika (Westküste)	3 Fälle (1987-2006; in England diagnostiziert)	(Smith et al. 2008)
	1 Fall; wird von Lysenko abgelehnt	(Mühlens 1934); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 385)
Süd-Amerika	1999: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Newman et al. 2002, S. 20)
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 38)
	2 Fälle (2000-2007) importierter Malaria in die Niederlande	(van Rijckevorsel et al. 2010)

Tabelle 20: *P. ovale*-Infektionen in Süd-Amerika (nach Ländern alphabetisch geordnet)

Land	Infektionen	Literatur
Brasilien	2001: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Filler et al. 2003, S. 6)
	2006: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2008, S. 38)
Ecuador	2002: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Shah et al. 2004, S. 26)
Französisch Guyana	2007: 1 Fall (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2009, S. 15)
Guyana	2010: 2 Fälle (in den USA diagnostiziert)	(Mali et al. 2012, S. 6)
Kolumbien	1 Fall: wird von Lysenko abgelehnt	(Zulueta 1942); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 384, 386)
Venezuela	1 Fall: durch Lysenko nicht eingruppiert	(Hernan Mendez 1939); (Brumpt 1949b, S. 460); (Brumpt 1949a, S. 112); (Lysenko und Beljaev 1969, S. 385, 388)
	1 Fall aufgeführt bei Mendy, <i>Plasmodium ovale</i> et relation du premier cas observé au Vénézuéla, Publication de la Division de la malariologie	(Brounst 1949, S. 257)
	1 Fall	(Navarro 1989)

3.4.12 Ausblick

Anhand dieser Auflistung ist zu erkennen, dass *P. ovale* in seinem Aufkommen unterschätzt wird. Zu diskutieren ist vor allem sein Vorkommen in Mittel- und Südamerika, welches in verschiedenen Fachartikeln (siehe Kapitel 3.4.11) negiert wird. Einzelne Meldungen über das Vorkommen auf dem Kontinent Amerika können als

falsch interpretiert werden, wie 1969 durch Lysenko/ Beljaev. Allerdings können die Auflistungen von *P. ovale*-Infektionen der amerikanischen CDC nicht ignoriert werden und sollten zu Diskussionen anregen.

Zu diskutieren ist auch – hier aber aus Platzgründen nicht vorgenommen – ob *P. ovale* sich über Jahre hinweg geographisch weiter ausbreitet. Erinnerung soll hier an die Überlegung von Win et al. über das Vorkommen von *P. ovale*-Infektionen in Myanmar, die über eine Ausbreitung des Parasiten durch afrikanische Soldaten spekulieren, wie in Kapitel 3.4.10 dargelegt, oder ob *P. ovale* viel häufiger in manchen Regionen vorkommt, als die Literatur sein Vorkommen nachweist.

Die hier erfolgte Auflistung erhebt keinen Anspruch auf eine vollständige Darstellung über das epidemiologische Auftreten des Parasiten *P. ovale*. Weitere Beispiele können durchaus vorkommen. Sie dient jedoch als Anregung, die Epidemiologie von *P. ovale* neu zu überdenken.

3.5 Zusammenfassung und Diskussion

3.5.1 Zusammenfassung

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts sind drei verschiedene humanpathogene Plasmodienarten bekannt: *P. falciparum*, *P. vivax* und *P. malariae*. Neben diesen Spezies gibt es noch verschiedene Diskussionen über Varianten dieser drei Parasitenarten, die in der Literatur beschrieben werden. Unter ihnen befinden sich vermutlich auch verschiedene Berichte über *P. ovale* als Variante von *P. vivax*, so z. B. durch Charles Craig³¹⁹ und durch Ahmed Emin³²⁰. *P. ovale* wird als eine neue Art allerdings erst 1922 durch John Stephens³²¹ beschrieben (Kapitel 3.1). Stephens bezieht sich bei seiner Namensgebung auf die mögliche ovale Verformung des Erythrozyten, die durch den Parasiten hervorgerufen wird.

Die neue Parasitenspezies findet in den 20iger Jahren des letzten Jahrhunderts nur wenig Beachtung. Erst in den nächsten Jahrzehnten setzt man sich mit der neuen Art auseinander. Während englisch-sprachige Forscher³²² zunehmend *P. ovale* als Studienobjekt entdecken und für eine vierte, humanpathogene Art plädieren, gibt es auch Kritik an dieser Einschätzung. Seinen Höhepunkt erlangt die Auseinandersetzung 1935 zwischen englischen Forschern³²³ auf der einen Seite, die für eine weitere Plasmodiumspezies plädieren, und dem Italiener Arnaldo Giovannola³²⁴, der sich gegen eine neue Art ausspricht. In Deutschland gibt es sowohl Zweifler³²⁵, als auch

³¹⁹ Craig 1900

³²⁰ Emin 1914

³²¹ Stephens 1922

³²² z. B. Yorke und Owen D. Uvedale 1930; James et al. 1932

³²³ James et al. 1935

³²⁴ Giovannola 1935

³²⁵ z. B. Friedmann 1937

Befürworter³²⁶ der neuen Plasmodienart. *P. ovale* als eigenständige Art setzt sich in den nachfolgenden Jahren nur langsam durch. Die Literatur setzt sich in verschiedenen Genres mit *P. ovale* auseinander. So gibt es reine Forschungsarbeiten, in denen mit dem Parasiten in Mücke und Mensch experimentiert wird, und klinische Berichte, die über Infektionen bei Menschen berichten, letztere vor allem in der englisch sprachigen Literatur.

Die Kritiker der Theorie einer neuen vierten Plasmodienart sehen in *P. ovale* eine Variante von *P. vivax*. Dies ist nicht ganz nachzuvollziehen, da in der morphologischen Beschreibung *P. ovale* in den frühen Jahren eine Mittelstellung zwischen *P. vivax* und *P. malariae* einnimmt. Die Speziesbestimmung (Kapitel 3.2.) erfolgt mikroskopisch von gefärbten Blutaussstrichen. Verschiedene Autoren betonen, dass die Bestimmung von *P. ovale* im Dicken Tropfen schwierig sei.³²⁷ Maßgeblich für die Bestimmung anhand von Blutaussstrichen ist eine gute Färbung der Parasiten, so dass ihre Morphologie zu Tage tritt. Die Grundlage bildet die Romanowsky-Färbung.³²⁸ Auf ihr basieren die Färbungen von W. Leishman³²⁹ in England und von Gustav Giemsa³³⁰ in Deutschland. Mit den verschiedenen Färbemethoden werden charakteristische Eigenschaften der Parasiten hervorgehoben, so z. B. die Schüffner'schen Tüpfelungen³³¹ bei *P. vivax* oder die Maurer Flecken³³² bei *P. falciparum*.

Bei den Beschreibungen von *P. ovale* wird der Parasit in den ersten Jahren meist im Vergleich zu *P. vivax* und *P. malariae* gesehen. Dies macht sich vor allem beim Vokabular bemerkbar. So beschreiben die Forscher *P. ovale* oft mit den Worten ähnlich wie oder vergleichbar mit. Eine Ausnahme soll hier erwähnt werden. Sydney James behandelt in seiner Studie über Färbungstechniken auch die verschiedenen charakteristischen Eigenschaften der Parasiten. Dabei sieht er *P. ovale* als Quartana-ähnlich an und schlägt als Bezeichnung der Flecken bei *P. ovale* Ziemann's Tüpfelung vor.³³³ Diese Bezeichnung setzt sich jedoch nicht durch.

In der Literatur wird in den ersten Jahren hervorgehoben, dass *P. ovale* Schüffner'sche Tüpfelungen aufweist, und diese Tatsache *P. ovale* in die Nähe von *P. vivax* rückt. Eine vergleichsweise ähnliche Morphologie verbindet *P. ovale*, so die Literatur, mit *P. malariae*. Daher ist es nicht ganz nachzuvollziehen, warum in diesen Jahren *P. ovale* in der Literatur oft als Variante des *P. vivax* gesehen wird – es sei denn, dass die charakteristische Eigenschaft der Schüffner'schen Tüpfelung so maßgeblich war, dass dies als einziges Charakteristikum in der Bestimmung ausschlaggebend war. Hinzu kommen vermutlich auch die 48stündigen Fieberschübe, die dem *P. vivax* zu eigen sind. Festzuhalten ist, dass *P. ovale* in den ersten Jahren

³²⁶ z. B. Bock 1939b

³²⁷ z. B. Bock 1939b

³²⁸ Romanowsky 1891a; Romanowsky 1891b

³²⁹ Leishman 1901

³³⁰ Giemsa 1902; Giemsa 1912

³³¹ Schüffner 1899

³³² Maurer 1902

³³³ James 1929

nach seiner Entdeckung in der Literatur als ein Parasit beschrieben wird, der zwischen den Parasiten *P. vivax* und *P. malariae* einzuordnen ist. Diese Zwischenstellung verliert *P. ovale* mit den Jahren und immer mehr (70iger/ 80iger Jahre) wird es als *P. vivax*-ähnlich angesehen.

Verschiedene Faktoren (Kapitel 3.3) können eine *P. ovale* Diagnostik erschweren:

- 1) *P. ovale* kann auf Grund einer geringen Parasitämie im Blutaussstrich übersehen werden;
- 2) im Dicken Tropfen ist *P. ovale* nicht leicht zu identifizieren und eine Verwechslung mit anderen Parasiten möglich; daher müssen die Mikroskopierer geübt sein, um die Parasiten zu unterscheiden; vergleichende Untersuchungen³³⁴ zeigen, dass so manche *P. ovale*-Infektion mittels Mikroskopie nicht identifiziert wird;
- 3) *P. ovale*-Infektionen treten häufig als Mischinfektionen auf, wobei sie von einer dominanteren Spezies unterdrückt werden;
- 4) schlecht ausgerüstete Labore und ungeübte Untersucher können Grund dafür sein, dass eine *P. ovale*-Infektion nicht identifiziert wird.

In der Literatur wird *P. ovale* als seltenen Parasit beschrieben. Dies trifft auch im Vergleich zu den anderen humanpathogenen Spezies zu. Eine Übersicht zeigt das Kontinent-übergreifende Vorkommen des Parasiten (Kapitel 3.4) auf. Wird in der Literatur zunächst von einem Vorkommen hauptsächlich in Afrika, Indonesien und Papua-Neuguinea gesprochen, zeigen die epidemiologischen Auflistungen in welchen Regionen *P. ovale* bisher nachgewiesen wurde (Zusammenfassung siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Zusammenfassung des Nachweises von *P. ovale*-Infektionen (Infektionen werden ihrem Ursprungsland zugeordnet; die in den Texten aufgeführten Beispiele werden wenn möglich mit übernommen; es erfolgt keine Auflistung der importierten Malaria nach Europa, Amerika und Asien sowie der Infektionen, die durch Therapie bei Syphilispatienten bzw. durch Experimente hervorgerufen wurden; nicht beachtet wurden Prozentangaben, da sie nicht übertragbar sind)

Kontinent	Land	Infektionen
Europa	Bulgarien	1
	Griechenland	3
	Russland	2
	Spanien	1
insgesamt		7
Nordafrika und Naher Osten	Mittlerer Osten	3
	Ägypten	1
	Armenien	1
	Georgien	2
	Irak	1
	Iran	1
	Jemen	3

³³⁴ z. B. Calderaro et al. 2012

Afrika	Libanon	2
	Palästina	2
	Saudi Arabien	1
	insgesamt	17
	Afrika	2088
	Französisch-West-Afrika	1
	West- und Zentral-Afrika	110
	West-Afrika	46
	Westküste	5
	Französisch-Äquatorial-Afrika	25
	Zentral-Afrika	12
	Ost-Afrika	11
	Ost- und Süd-Afrika	47
Süd-Afrika	2	
insgesamt	2347	
West-Afrika	Benin	9
	Burkina Faso	14
	Elfenbeinküste	81
	Fernando Po	1
	Gambia	15
	Ghana	159
	Guinea	80
	Guinea (spanisch)	2
	Guinea-Bissau	11
	Kamerun	164
	Kapverdische Inseln	1
	Liberia	113
	Mali	18
	Niger	4
	Nigeria	300
	Senegal	215
	Sierra Leone	51
	Togo	10
	insgesamt	1248
	Zentral-Afrika	Angola
Äquatorial Guinea		27
Gabun		5
Kongo		19
Kongo (Demokratische Republik)		14
Kongo (Republik)		31
Namibia		2
São Tomé		4
Tschad		2
Zentralafrikanische Republik		23
insgesamt		137
Ost- und Süd-Afrika	Äthiopien	14
	Burundi	4
	Eritrea	2
	Kenia	27
	Komoren	38

	Madagaskar	9
	Malawi	11
	Mauritius	1
	Mozambique	8
	Ruanda	2
	Sambia	39
	Simbabwe	106
	Somalia	6
	Südafrika	168
	Sudan	7
	Tansania	49
	Uganda	339
	insgesamt	830
Afrika	insgesamt	4562
Asien und Ozeanien	Asien	1
	Süd-Asien	23
	Ost- und Süd-Asien	7
	Südostasien	9
	Ozeanien	8
	Admiralitätsinseln	2
	Afghanistan	1
	Bangladesch	26
	Burma	1
	China	1
	Indien	25
	Indonesien	58
	Kambodscha	2
	Laos	10
	Malaysia	2
	Myanmar	85
	Neuguinea	12
	Pakistan	7
	Papua-Neuguinea	5
	Philippinen	7
	Salomonen	2
	Sri Lanka	2
	Südkorea	1
	Thailand	42
	Vietnam	88
	insgesamt	427
Mittel- und Süd-Amerika	Zentral- und Südamerika	3
	Südamerika	5
Mittel-Amerika	Belize	2
	Dominikanische Republik	1
	Guatemala	1
	Honduras	7
	Mexiko	3
Süd-Amerika	Brasilien	2
	Ecuador	1
	Französisch Guayana	1
	Guayana	2

P. ovale Infektionen	Kolumbien	1
	Venezuela	3
	insgesamt	32
	insgesamt	5045

In der hier vorliegenden Arbeit wurden somit ca. 5045 *P. ovale*-Infektionen in den unterschiedlichsten Ursprungsgebieten wahrscheinlich gemacht, wobei der Schwerpunkt in Afrika liegt. Entgegen der allgemeinen Meinung scheint der Unterschied zwischen West- (1248 Infektionen) und Ostafrika (830 Infektionen) nicht so groß zu sein, wie allgemein angenommen. In der anschließenden Diskussion sollen Problemfelder und Besonderheiten dieser epidemiologischen Auswertung besprochen und hinterfragt werden.

Außerdem zeigen die in Kapitel 3.4 aufgeführten Listen einen guten Überblick über importierte Malaria nach Europa, Asien und Amerika (ca. 6979 Infektionen). Für einige Europäische Länder gibt es Daten, die ausgewertet werden können, wie z. B. England. Für Deutschland hingegen gibt es keine Übersichten, die eine Interpretation zulassen. Auch hier zeigt eine Zusammenfassung (Tabelle 22), wie wichtig *P. ovale*-Infektionen für Länder sind, in denen keine Malaria mehr endemisch ist.

Tabelle 22: Importierte *P. ovale*-Infektionen (nicht beachtet wird hier, in welchem Zeitraum die *P. ovale*-Infektionen importiert wurden; zu den in der Tabelle 3 aufgeführten importierten Infektionen, werden auch die Infektionen aus den im Text beschriebenen Fällen aufgeführt, die bisher keine Beachtung in Tabelle 3 gefunden hat; daher kann es hier zu Abweichungen zu dieser Tabelle kommen)

Kontinent	Land	Infektionen
Europa	Belgien	4
	Dänemark	1
	Deutschland	28
	England	2799
	Frankreich	3162
	Niederlande	208
	Schweden	1
	Spanien	1
	UDSSR	205
	Nord-Afrika und Naher Osten	Israel
Kuwait		1
Marokko		2
Asien und Ozeanien	Australien	8
	Korea	1
Amerika	Japan	2
	USA	546
	Kuba	3
	Trinidad	1
insgesamt		6979

Eine Auflistung der Syphilispatienten, die mit *P. ovale* therapiert wurden bleibt rudimentär (Tabelle 23). Selbst in England können nicht alle Fälle eruiert werden, da es nur sporadische Angaben gibt. Es ist sehr gut vorstellbar, dass in Deutschland mehr Patienten mit *P. ovale* als Therapie behandelt wurden, als die hier aufgeführten Patienten in Berlin. Gleiches gilt auch für Russland. Was beispielsweise mit Frankreich ist, konnte gar nicht verifiziert werden. Vereinzelt wurde *P. ovale* auch bei Experimenten an Freiwilligen eingesetzt. hier sei nur auf Geoffrey Jeffery et al.³³⁵ und E. Chin et al.³³⁶ verwiesen.

Tabelle 23: Syphilispatienten, die mit *P. ovale* therapiert wurden

Kontinent	Land	Patienten
Europa	Deutschland	45
	England	444
	UDSSR	5
Amerika	USA	132
insgesamt		626

3.5.2 Diskussion

Die in diesem Kapitel erzielten Ergebnisse lassen zwei Schlüsse zu:

- 1) das *Plasmodium ovale* ist ein eigenständiger Parasit, der nicht als Variante einer anderen Plasmodienart angesehen werden darf und
- 2) es kommt in zahlreichen Ländern vor, jedoch gibt es Hindernisse, die dazu führen, dass *P. ovale*-Infektionen nicht als solche erkannt werden.

Beide Schlussfolgerungen sollten separat dargelegt und diskutiert werden, um eine abschließende Aussage zu erzielen.

3.5.2.1 Das *Plasmodium ovale* ist eine eigenständige Spezies und nicht abhängig von *P. vivax*

Wie in Kapitel 3.1 dargelegt, setzt sich *P. ovale* als selbständige Art nur sehr langsam durch. Es dauert einige Jahre bevor Parasitologen, zunächst in England und dann auch in anderen Ländern, es zum Gegenstand ihrer Forschung machen. Widersprüchlich in dieser Anfangszeit ist zum einen die Zuordnung des Parasiten in seinem Verhältnis zu den anderen bereits bekannten humanpathogenen Spezies und zum anderen die auf der Morphologie begründete Beschreibung des Parasiten und der daraus resultierenden Zuordnung zu den anderen Parasiten. Die Durchsetzung von *P. ovale* als eine vierte humanpathogene Plasmodiumspezies ist geprägt von der

³³⁵ Jeffery et al. 1954

³³⁶ Chin und Coatney 1971

Auseinandersetzung, ob es nun eine Varietät des *P. vivax* oder eben eine vierte Art darstellt. Ausschlaggebend für das Spannungsverhältnis ist eine für beide Arten, *P. ovale* und *P. vivax*, charakteristische Eigenschaft der Parasiten, die Schüffner'sche Tüpfelung, sowie die ähnliche Periodizität der Fieberschübe. „The pronounced stippling of the infected erythrocyte and its tertian periodicity led early investigators to consider it a variant form of *Plasmodium vivax*.“³³⁷

Nur langsam kann sich *P. ovale* in der Forschungsliteratur als eigene Spezies durchsetzen, wobei es in manchen Ländern schneller vonstattgeht als in anderen, in England wird es so gut wie nicht angezweifelt. Und doch bleibt in der allgemeinen Wahrnehmung eine Verbindung zu *P. vivax* zu meist bestehen. *P. ovale* wird zwar nicht mehr als Variante von *P. vivax* verstanden, jedoch als eng mit ihm verwandt angesehen.

Dies steht im Widerspruch zur Einordnung des Parasiten als Plasmodium, das in den frühen morphologischen Beschreibungen zwischen die Spezies *P. vivax* und *P. malariae* angesiedelt wird. Dies zeigt Kapitel 3.2 deutlich. Das Kapitel zeigt aber auch auf, dass über die Jahre hinweg eine Änderung in der Darstellungsweise des *P. ovale* eintritt. Die Morphologie tritt in den Hintergrund und nur einige wenige Eigenschaften bleiben zur Charakterisierung übrig und treten in den Vordergrund.

Es erfolgt ein Wandel in der Einordnung des Parasiten zu den andern Spezies über Jahrzehnte hinweg: in der Anfangszeit wird *P. ovale* als Variante von *P. vivax* angesehen – zeitgleich aber auch als eigene Spezies; in der morphologischen Beschreibung wird es zwischen die Plasmodienspezies *P. vivax* und *P. malariae* eingeordnet – später als eng mit *P. vivax* verwandt angesehen.

Deutlich wird dies beispielsweise in der Einordnung des *P. ovale* im englischen Standardwerk Manson's Tropical Diseases. Hier wird *P. ovale* in den 30iger – 60iger Jahren des letzten Jahrhunderts in seiner Morphologie als Parasit eher *P. malariae* zugeordnet, wohin gegen der befallene Erythrozyt den Erythrozyten gleicht, die von *P. vivax* befallen sind. So schreiben die Autoren in der Ausgabe von 1935: „[] it has morphological features which closely resemble those of *P. malariae*, but the red cells in which the parasite lies resemble those of benign tertian in producing Schüffner's dots.“³³⁸ Diese Aussage, die auch 1940 noch beibehalten wird,³³⁹ wird in der Ausgabe von 1951 noch spezifiziert: „It may best be described as a quartan parasite in a benign tertian cell, or a round parasite in an oval cell.“³⁴⁰ Auch in den Ausgaben von 1957³⁴¹, 1963³⁴² und 1966³⁴³ lässt sich diese Beschreibung finden. Hingegen wird in der 17. Ausgabe von 1972 nur noch eine Ähnlichkeit in der Klinik mit *P. vivax* festgehalten.

³³⁷ Collins und Jeffery 2005, S. 570

³³⁸ Manson-Bahr 1935, S. 22

³³⁹ Manson-Bahr 1940, S. 881

³⁴⁰ Manson-Bahr 1951, S. 965

³⁴¹ Manson-Bahr und Manson 1957, S. 890

³⁴² Manson-Bahr 1963, S. 889

³⁴³ Manson-Bahr 1966, S. 847

„[] it have experienced quite as much distress as with *P. vivax*.³⁴⁴ Und in der 18. Ausgabe heißt es: „The development of this species in red cells resembles that of *P. vivax* [].³⁴⁵ Von der anfänglichen medianen Stellung zwischen *P. vivax* und *P. malariae* und der morphologischen Ähnlichkeit zu *P. malariae* ist nichts mehr übrig geblieben. Mit der 17. Ausgabe des Manson's Tropical Diseases setzt ein Wandel ein. Das Buch scheint durch einen neuen Herausgeber eine Überarbeitung zu erfahren, die aktuelle Ansichten integrieren. Diese Veränderungen gipfeln darin, dass die Ausgabe von 1987 sogar festhält: „The morphology resembles that of *P. vivax*.“³⁴⁶ *P. ovale* verliert im Laufe der Jahre in der morphologischen Beschreibung seine mediane Stellung und in den Vordergrund rücken die Eigenschaften, die es mit *P. vivax* verbindet.

Festzuhalten ist, dass *P. ovale* in den 60iger Jahren endgültig als eigenständige Spezies anerkannt wird – zu erinnern sei nur an die Einschätzung von Eduard Reichenow, der noch 1953 *P. ovale* als Variante von *P. vivax* ansieht.³⁴⁷ „Although *P. ovale* is now well recognized as a separate species, affinities with the other primate parasites are less easy to determine. The fact that its presence causes a heavy Schüffnerization of the erythrocyte seems scarcely a sufficiently fundamental character, for grouping *P. ovale* with the other parasites in the same way. The length of sporogony and the length and nature of primary exoerythrocytic schizogony would seem to be much more important considerations, and these denote that *P. ovale* occupies a place on its own, or is at least quite unlike the other human species.³⁴⁸

Etwa zur selben Zeit, in der die Eigenständigkeit *P. ovale* und die Etablierung in die Nähe zu *P. vivax* (ca. 70iger-80iger Jahre des 20. Jahrhunderts) in der Forschungsliteratur Fuß fasst, werden die in Kapitel 3.4.6. dargelegten Aspekte in der Literatur miteinander verknüpft: der Nachweis der Blutgruppen *Duffy-Negativität* bei westafrikanischen Einheimischen, sowie der Nachweis des gehäuftten Vorkommens von *P. ovale* in Westafrika. Auch dies mag vermutlich dazu beigetragen haben, dass *P. ovale* als eng verwandt mit *P. vivax* angesehen wurde.

Diese Zuordnung ändert sich vor allem durch die Anwendung von Genuntersuchungen in der Malarialogie. Wie in Kapitel 3.2.6 dargelegt zeigen verschiedene phylogenetische Stammbäume die genetischen Zusammenhänge von *P. ovale* und *P. vivax* zueinander auf. Eine enge Verwandtschaft zwischen beiden besteht jedoch nicht.

Hervorzuheben ist der erstaunliche Wandel in der Einordnung des *Plasmodium ovale*, den die Einordnung des Parasiten im Laufe seiner Geschichte vollzogen hat: beginnend mit der langwierigen Auseinandersetzungen seiner Eigenständigkeit, über die Mittelstellung in der morphologischen Beschreibung zwischen *P. vivax* und

³⁴⁴ Wilcocks und Manson-Bahr 1972, S. 61

³⁴⁵ Manson-Bahr und Apted 1982, S. 61

³⁴⁶ Manson-Bahr und Bell 1987, S. 6

³⁴⁷ Doflein und Reichenow 1953, S. 922

³⁴⁸ Garnham 1966, S. 229

P. malariae, hin zu einer verwandtschaftlichen Nähe mit *P. vivax*, setzt es sich in den letzten Jahren als unabhängige Spezies durch, welche in zwei verschiedene Typen unterteilt werden kann.

3.5.2.2 Das *Plasmodium ovale* kommt in zahlreichen Gebieten vor

Die umfangreiche Auflistung der *P. ovale*-Infektionen in Kapitel 3.4 zeigt ein weltweites Vorkommen dieser Plasmodienspezies. Verschiedene Informationen können aus diesen Angaben herausgefiltert werden. Zum einen sind dies Angaben, die allgemeiner Natur sind, zum anderen Informationen die länderspezifisch geprägt sind.

Zu Ersteren gehört die Feststellung, dass *P. ovale* häufig in Mischinfektionen vorkommt. Dies kann vor allem bei den Angaben festgestellt werden, bei denen Mono- und Mischinfektionen zusammen mitgeteilt werden. So führen beispielsweise Hong van Nguyen et al. in ihrer Arbeit von 2012 19 Monoinfektionen und 50 Mischinfektionen auf.³⁴⁹ Nicht ganz so eindeutig sind die Ergebnisse von M. Cornu et al., die von 31 Monoinfektionen und 47 Mischinfektionen sprechen.³⁵⁰ Deutlicher ist die Aussage von J. Herbst et al., die über drei Jahre hinweg *P. ovale*-Infektionen in Natal (Südafrika) auflisten: 1985 weisen sie 9 Monoinfektionen und 17 Mischinfektionen nach; 1986 sind es 35 Monoinfektionen und 58 Mischinfektionen; 1987 identifizieren sie 7 Monoinfektionen und 38 Mischinfektionen.³⁵¹

Wie in Kapitel 3.3.4 festgehalten, kann es schwierig sein *P. ovale* in einer Mischinfektion zu identifizieren. So kann in einer Mischinfektion ein dominierender Parasit den anderen unterdrücken, wie T. L. Richie in seinem Aufsatz festhält.³⁵² Andererseits kann eine geringere Parasitämie, wie sie bei *P. ovale* häufig vorliegt und wie in Kapitel 3.3.1 aufgeführt, dazu führen, dass *P. ovale* in einem Ausstrich übersehen wird.

Bleiben wir zunächst bei der Schwierigkeit *P. ovale* zu identifizieren. Neben der geringen Parasitämie liegt ein weiterer Grund einer vermuteten Nicht-Identifizierung in der mangelnden Ausstattung mancher Laboratorien und dem nicht hinreichend geschulten Personal (siehe Kapitel 3.3.5) begründet. Deutlich wird dies an zwei Beispielen. In Sambia wird in den 60iger Jahren des 20igsten Jahrhunderts ein Malariaforschungs-laboratorium eröffnet. Dies führt dazu, dass nach Angaben von H. L. Wolfe in verschiedenen Regionen von Sambia *P. ovale* nachgewiesen wurde.³⁵³ Allerdings schlägt sich dies nicht in der Auflistung in Kapitel 3.4.9 nieder, da hier nur 36 Fälle aufgelistet werden können. Man kann annehmen, dass eine Veröffentlichung von *P. ovale*-Infektionen nicht erfolgt. Fumihiko Kawamoto et al. resümieren 1996, dass auf Grund von „ordinary microscopic examination“ *P. ovale*-Infektionen in Vietnam

³⁴⁹ van Nguyen et al. 2012

³⁵⁰ Cornu et al. 1986

³⁵¹ Herbst et al. 1987

³⁵² Richie 1988, S. 607

³⁵³ Wolfe 1968, S. 947

übersehen wurden.³⁵⁴ Die Auflistung in Kapitel 3.4.10 zeigt eine Zunahme von *P. ovale*-Infektionen, die durch die PCR identifiziert wurden. Allein die Angabe von Hong van Nguyen et al. aus dem Jahre 2012, die wie oben bereits aufgeführt 19 Monoinfektionen und 50 Mischinfektionen identifizieren,³⁵⁵ zeigt die Richtigkeit der Feststellung von Kawamoto et al. Denn die Ergebnisse von van Nguyen et al. sind alle durch PCR erfolgt, keine der Infektionen wurde durch das Mikroskop identifiziert.

Mischinfektionen kommen in allen Variationen vor. Hier sei allerdings auf eine Aussage von Louis Miller im Zusammenhang mit der *Duffy-Negativität* westafrikanischer Einheimischer verwiesen, die auf einer Aussage von F. B. Livingstone aufbaut, dass ein gleichzeitiges Vorkommen von *P. ovale* und *P. vivax* in einem Individuum nicht auftritt.³⁵⁶ Dies trifft nachweislich nicht zu. So führen T. Pistone et al.³⁵⁷ und P. Pene et al.³⁵⁸ Doppelinfektionen mit *P. vivax* und *P. ovale* an. Ating Purnomo et al. weisen mittels PCR sogar eine Infektion nach, die aus allen vier humanpathogenen Plasmodienarten, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale*, bestand.³⁵⁹

Die Tabellen 3 und 16 in Kapitel 3.4.3 bzw. 3.4.11 führen importierte *P. ovale*-Infektionen nach Europa und nach Amerika auf. Dies zeigt: auch wenn die häufigsten importierten Infektionen *P. falciparum*-Infektionen darstellen und *P. ovale* erst an vierter Stelle der infektionsauslösenden Parasiten steht, mit einer *P. ovale*-Infektion muss gerechnet werden. Dies hat eine besondere Relevanz für die Therapie.

Ein weiterer Punkt, der durch die Auflistungen der *P. ovale*-Fälle angesprochen werden sollte, ist die mögliche Verbreitung des Parasiten durch Immigranten, Soldaten etc. Denn wo die ökologischen Bestimmungen für eine Malariainfektion vorhanden sind, wie Wetter und Mücken, fehlt es nur an einem Plasmodienträger, d. h. einem infizierten Menschen, um eine Malaria zu verbreiten. Und dies trifft auch auf *P. ovale* zu. Dies sieht man deutlich an dem Beispiel des Patienten aus Kuwait, der als Pilger in Mekka bzw. Medina weilte und vermutlich dort mit *P. ovale* infiziert wird. Ausgangspunkt der Infektion ist vermutlich ein Pilger aus Afrika.³⁶⁰ Nicht so deutlich ist ein Beispiel aus Myanmar. Dort vermuten Thin Win et al., dass afrikanische Soldaten z. B. aus Ghana und Nigeria, die während des Zweiten Weltkrieges in Myanmar stationiert waren, *P. ovale* in das Land eingeschleppt hätten. Für eher wahrscheinlich halten die Autoren es jedoch, dass *P. ovale* auf Grund eines fehlenden Nachweises in Myanmar in den früheren Jahren nicht festgestellt wurde.³⁶¹

Ein Schwerpunkt in der Malariaforschung ist die Malaria bei Kindern. Kinder sind von dieser Krankheit besonders betroffen. Auch bei den hier angeführten *P. ovale*-

³⁵⁴ Kawamoto et al. 1996, S. 2287

³⁵⁵ van Nguyen et al. 2012

³⁵⁶ Miller 1988, S. 490 siehe auch Livingstone 1984, S. 419

³⁵⁷ Pistone et al. 2010

³⁵⁸ Pene et al. 1977

³⁵⁹ Purnomo et al. 1999

³⁶⁰ Sher et al. 1988, S. 670

³⁶¹ Win et al. 2002, S. 237

Infektionen kann ein erhöhter Anteil bei Kindern festgestellt werden.³⁶² Dies soll hier nur kurz erwähnt werden, wird jedoch Gegenstand der Untersuchung in Kapitel 5.2. Bei den länderspezifischen Diskussionspunkten sind am auffälligsten die Angaben über das Vorhandensein von *P. ovale*-Infektionen in Mittel- und Südamerika, die keine importierten Fälle sind. Noch 2010 geben Colin Sutherland et al. an, dass *P. ovale* in Amerika nicht vorkommt.³⁶³ Diese Meinung ist sehr häufig in der Fachliteratur anzutreffen. Die hier angeführten frühen Beispiele (siehe Tabellen 18 und 19) von Peter Mühlens³⁶⁴, C. Hernan Mendez³⁶⁵ und Julian de Zulueta³⁶⁶ können noch angezweifelt werden, wie es auch durch A. Lysenko und A. Beljaev zum Teil erfolgt.³⁶⁷ Aber die neueren Angaben geben ein anderes Bild wieder und können nicht ignoriert werden, müssen jedoch auch hinterfragt werden. Die meisten Daten stammen aus den CDC-Malaria Surveillance Berichten. Wie bereits erwähnt liegen hier keine Berichte von einzelnen Fällen vor, sondern es sind epidemiologische Angaben über importierte Fälle in die USA, die nach besonderen Kriterien aufgeführt werden. Eins dieser Kriterien ist das Ursprungsland der importierten *P. ovale*-Infektion. Aus den Angaben in diesen CDC-Reports geht jedoch nicht hervor, wie dieses Ursprungsland und die Identifizierung des auslösenden Parasiten erhoben wurden. Hier sind zwei Fehlerquellen möglich, die der Außenstehende jedoch nicht beheben kann, so dass die Angaben des CDC unkommentiert übernommen werden müssen. Ignoriert werden können auch nicht die Angabe aus den Niederlanden, die zwei importierte Fälle auflistet,³⁶⁸ und eine *P. ovale*-Infektion aus den 80iger Jahren aus Venezuela.³⁶⁹ Dies sind weitere Beispiele dafür, dass es in Mittel- und Südamerika vermutlich *P. ovale*-Infektionen gibt, die bisher jedoch nicht in Erscheinung getreten sind. An dieser Stelle kann diese Diskrepanz zwischen allgemein vorherrschender Meinung, der Nicht-Anwesenheit von *P. ovale*-Infektionen, die nicht eine importierte Malaria darstellt, und Angaben über Herkunftsländer aus Mittel- und Südamerika nicht weiter diskutiert werden. Festzuhalten ist jedoch, dass hier Forschungsbedarf besteht.

Die meisten Fälle der *P. ovale*-Infektionen sind aus Afrika bekannt. Auch aus diesem Gebiet sollen einige Schwerpunkte erwähnt werden. Ähnlich wie bei den Angaben aus Mittel- und Südamerika können die frühen Angaben³⁷⁰ aus Nordafrika und dem Nahen Osten angezweifelt werden. Jüngere Daten³⁷¹ aus England und Amerika hingegen

³⁶² Massequin und Palinacci 1955; Clyde 1967, S. 4; World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63; Björkman et al. 1985, S. 243; Afari et al. 1993, S. 39

³⁶³ Sutherland et al. 2010, S. 1544

³⁶⁴ Mühlens 1934

³⁶⁵ Hernan Mendez 1939

³⁶⁶ Zulueta 1942

³⁶⁷ Lysenko und Beljaev 1969, S. 384–386

³⁶⁸ van Rijckevorsel et al. 2010

³⁶⁹ Navarro 1989

³⁷⁰ Brounst 1949, S. 257

³⁷¹ Al-Maktari und Bassiouny 1999; Al-Maktari et al. 2003; Skarbinski et al. 2006, S. 27; Smith et al. 2008

lassen den Schluss zu, dass auch hier das Vorkommen nicht ganz auszuschließen ist. Auch hier besteht Forschungsbedarf.

Allgemein wird *P. ovale* selbst in Afrika als vergleichsweise selten angesehen. Im Vergleich von West- und Ost-/Südafrika zeichnet sich ein Gefälle ab, bei dem ein höherer Anteil an Infektionen in Westafrika gesehen wird (siehe Kapitel 3.4.7). Zieht man aber die in Tabelle 8 und 12 aufgeführten Angaben in Betracht, wonach in Westafrika 1248 Infektionen und in Ost-/Südafrika 830 Infektionen nachgewiesen wurden, ist dieses Gefälle nicht so groß. Man kann E. Onori nur zustimmen, dass der Eindruck eines größeren Vorkommens in Westafrika durch die Forschung selbst zu Stande gekommen ist.³⁷² Ausgangspunkt ist die Forschung über die Blutgruppen *Duffy-Negativität* in Westafrika. Hier erfolgt eine stärkere Auseinandersetzung über das Vorkommen von *P. vivax* und *P. ovale*. Das Beispiel aus Ostafrika, Uganda mit 339 Infektionen, zeigt jedoch, wenn Wissenschaftler gezielt nach *P. ovale*-Infektionen forschen, kann eine größere Anzahl von Infektionen gefunden werden. Daher ist auch in Ostafrika von einer größeren Anzahl von *P. ovale*-Infektionen auszugehen, als in der Forschung bekannt ist. Ähnliches ist in anderen Ländern von Ost-/Südafrika zu beobachten. In Simbabwe konnten in dieser Arbeit 106 Infektionen nachgewiesen werden. Die Hälfte allein wurde von P. Taylor et al. ermittelt.³⁷³ In Natal, Südafrika, basieren die hier aufgeführten *P. ovale*-Infektionen weitgehend auf einer einzigen Literaturangabe, auf den Angaben von J. Herbst et al.³⁷⁴ Über das neugegründete Malariaforschungslabor in Sambia wurde bereits früher referiert. Dieses Beispiel erklärt allerdings auch hier eine Zunahme in der Identifikation von *P. ovale*-Infektionen in Sambia.³⁷⁵

In dieser hier vorliegenden Arbeit werden 427 Infektionen in Asien aufgeführt. Allerdings kann man, wie Fumihiko Kawamoto et al. aufführen,³⁷⁶ von einer höheren Prävalenz z. B. in Vietnam ausgehen. Wie oben bereits angeführt liegt der Hauptgrund für Kawamoto et al. in der Untersuchungsmethode, der Untersuchung mittels Mikroskop. Eine PCR Untersuchung würde hier vermutlich zu einer Aufdeckung von einem größeren Vorkommen von *P. ovale*-Infektionen führen.³⁷⁷

Auch die Beispiele aus Bangladesch zeigen, dass eine größere Prävalenz in diesen Gebieten zu vermuten ist. Werden die Angaben von M. Jevtic und P. Bokic³⁷⁸ und A. Mukherjea et al.³⁷⁹ durch Lysenko/ Beljaev³⁸⁰ als unsicher angesehen, zeigen die Angaben von Frédérique Bauffe et al., die mittels PCR erhoben wurden,³⁸¹ dass auch

³⁷² Onori 1967, S. 668

³⁷³ Taylor und Mutambu 1986

³⁷⁴ Herbst et al. 1987

³⁷⁵ Wolfe 1968, S. 947

³⁷⁶ Kawamoto et al. 1999, S. 424

³⁷⁷ Kawamoto et al. 1996, S. 2287

³⁷⁸ Jevtic und Bokic 1965

³⁷⁹ Mukherjea et al. 1966

³⁸⁰ Lysenko und Beljaev 1969, S. 387, 388

³⁸¹ Bauffe et al. 2012

hier mit einer größeren Anzahl von *P. ovale*-Infektionen gerechnet werden muss. Ähnliches gilt für Indien. Auch hier sind frühe Meldungen von *P. ovale*-Infektionen selten. Aber die CDC-Daten der importierten Malaria in die USA (Tabelle 15), die Indien als Herkunftsland angeben, lassen andere Schlüsse zu: Auch in Indien ist *P. ovale* öfter vertreten, als bisher angenommen.

Die Stellung von *P. ovale*-Infektionen in China wird in dieser Arbeit noch nicht so klar. Es ist problematisch festzustellen in welchen Provinzen und wie hoch der Anteil an Infektionen, durch *P. ovale* ausgelöst, wohl ist. Lange waren die Angaben von Y. Yoa und C. Wu³⁸² der einzige Hinweis auf ein mögliches Vorkommen von *P. ovale* in China. Neue Hinweise von Thin Win et al.³⁸³ deuten jedoch darauf hin, dass auch hier *P. ovale*, stärker als bisher bekannt, vertreten ist. Ein großes Problem bei der Erfassung der Daten ist hier der Zugang zu chinesischen Quellen und das damit verbundene Sprachproblem.

Für Europa ist nicht viel festzuhalten. Das Problem der importierten Malaria wurde bereits oben referiert. Ob *P. ovale* in europäischen Ländern oder Kleinasien, sowie in Russland früher vertreten war, ist heute nur schlecht zu eruieren. Wenn ja, kämen in Europa vermutlich nur die südlichen Länder, wie Griechenland in Frage. Zu klären ist dies jedoch heute nicht mehr.

Auch wenn in Kapitel 3.4 zahlreiche *P. ovale*-Infektionen aufgeführt wurden, muss festgehalten werden, dass dies nur einen kleinen Überblick über das tatsächliche Vorkommen darstellt, dass nicht abzuschätzen ist. Eine der Hauptfragen zu dieser Problematik ist: Wie ist das Interesse der Forschung an *P. ovale*-Infektionen? Nach bisheriger Einschätzung dieser Arbeit ist sie eher gering, denn es gibt wenige Forschungsarbeiten, die gezielt über *P. ovale* forschen. Und wenn ein Interesse an der Epidemiologie von *P. ovale* vorhanden ist, zeigen diese Arbeiten gleich ein höheres Aufkommen an Infektionen. Daher ist zu vermuten, dass das Vorkommen von *P. ovale* höher liegt als bisher angenommen. Eine gezielte Suche und gezielte Programme könnten hier vermutlich Abhilfe schaffen.

Auch die Frage der Untersuchungsmethode kann zur Klärung des Vorkommens von *P. ovale* in den einzelnen Regionen klären. Hier stehen sich Mikroskop und die PCR gegenüber. So wurden in den letzten Jahren viele Infektionen eher durch die PCR als durch das Mikroskop bestimmt.³⁸⁴ Und somit kann man vermutlich Frédérique Bauffe et al. zustimmen, die folgendes über das Verhältnis von Mikroskop und PCR in der Malariadiagnostik sagen: „The single microscopic diagnostic had for a long time limited the description of human malaria to four species. Microscopic diagnostic is an insufficient method to accurately discriminate between the species, because of its limited resolution, the morphological similarity of certain *Plasmodium* species and,

³⁸² Yao und Wu 1941; Yao und Wu 1942

³⁸³ Win et al. 2002

³⁸⁴ z. B. Zhou et al. 1998; Rubio et al. 1999; Mehlotra et al. 2002; Kasehagen et al. 2006; van Nguyen et al. 2012

especially, the expertise of the microscopist. [] The consequence is doubt in the epidemiological study due to a lack of tools in the rare species diagnostic, such as *P. ovale* and *P. malariae*, which are less known and in fact more difficult to be characterized. A better understanding could increase the success in the identification of the human infectious species. For that, molecular methods have been developed and now bring corresponding tools to specially identify each species or subspecies.³⁸⁵

³⁸⁵ Bauffe et al. 2012, S. 5

4. Das latente Gewebestadium als Auslöser von Rückfällen

In der heutigen medizinischen Literatur werden die Rückfälle bei *P. ovale* den sogenannten Hypnozoiten zugeschrieben. Dies beschreibt ein Stadium des Parasiten, in dem er sich nach Inokulation in die Blutbahn in einer Leberzelle einnistet und dort verweilt (schläft = hypnos, der Schlaf), um erst nach längerer Zeit einen erneuten Malariaausbruch hervorzurufen. Neben *P. ovale* werden auch dem humanen Plasmodium *P. vivax* und den Affenplasmodien *P. cynomolgi*, *P. simiovale* und *P. fieldi* dieses Stadium zugeschrieben.³⁸⁶ Bei der Aufklärung was die Ursache der Rückfälle sein kann, greift die Forschung kaum auf *P. ovale* und das erst 1965³⁸⁷ identifizierte *P. simiovale* zurück. Bei den Experimenten und Untersuchungen spielen vor allem *P. cynomolgi* und *P. vivax* eine Rolle, wobei *P. ovale* meist als *P. vivax* eng verwandte Spezies verstanden wird. Ein Blick auf die Entwicklungsgeschichte der Entdeckung der Hypnozoiten zeigt die Meinungsbildung hinsichtlich *P. vivax* und *P. ovale* auf.

4.1 Erste Vermutungen über ein Gewebestadium

4.1.1 Vermutungen vor 1900

Die Entdeckung von Laveran basierte auf seinen Beobachtungen an Blutpräparaten. Der Ausstrich und die Färbung der Blutausschläge ermöglichten, den Parasiten und seine Entwicklungsstufen innerhalb der roten Blutkörperchen zu studieren. Allerdings konnten einige klinische Beobachtungen nicht allein durch den Blutzyklus erklärt werden. Dies gilt u. a. und vor allem für die Rückfälle.

Der Gedanke, dass sich das Plasmodium, neben seinem Aufenthalt in den roten Blutkörperchen, eventuell noch innerhalb eines Gewebes im menschlichen Körper aufhalten könnte, wird im allgemeinen Pieter Pel³⁸⁸ zugeschrieben.³⁸⁹ Eine genaue Lektüre des Aufsatzes ergibt indes, dass sich Pel in einer anderen gedanklichen Tradition bewegt, die auf dem Malariabazillus von Klebs und Tommasi-Crudeli basiert. So schreibt er: „Dit trouwens zeldzame ervaringsfeit pleit ongetwijfeld voor eene reproductie van malaria-gift binnen het menschel k organismus.“³⁹⁰ Auch im Weiteren spricht er von einem Malariagift, das sich im Organismus des Patienten befindet. „Men wordt aldus genoopt een specifiek en invloed van het malaria-gift op het zieke nierparenchym aan te nemen en wel voornamel ik op de niervaten, [].“³⁹¹ Dass Pel die Malaria mit einem Einzeller wie dem Plasmodium in Verbindung bringt, das sich in den Organen aufhält, wird nicht erwähnt.

³⁸⁶ Siehe Tabelle in: Cogswell 1992, S. 28 Cogswell gibt an, dass bei *P. ovale* und *P. fieldi* noch kein Nachweis erfolgt ist. Als Referenz für diese unbewiesene Einordnung zieht er hier Coatney et al. 1971 heran.

³⁸⁷ Garnham 1966, S. 237

³⁸⁸ Pel 1886

³⁸⁹ White 2011, S. 2

³⁹⁰ Pel 1886, S. 343

³⁹¹ Pel 1886, S. 347

1891 Vassilij Danilevsky sprach von der Möglichkeit, dass sich der Parasit innerhalb von Organen aufhalten könne und folgerte, dass der Hauptherd des Parasiten nicht das Blut, sondern die blutbildenden Organe, Knochenmark und Milz, seien. In einem Artikel in den *Annales de l'Institut Pasteur* hält er fest: „Dans mes travaux hémazologiques précédents, j'ai suffisamment établi le fait le sang, mais qu'il fallait le chercher dans les organes générateurs du sang, dans la rate et la moelle des os. Et ceci non seulement chez les animaux à sang froid, mais aussi à sang chaud. C'est dans les organes générateurs que les différences individuelles font valoir leur influence sur la microbiose du sang. Il est très probable que dans certains cas les premières phases du développement du Polimitus et de la Laverania se passent dans ces organes, et que ce n'est que plus tard qu'ils sont introduits dans le sang.“³⁹²

Interessant sind die Beobachtungen des Engländers Arman Ruffer, der bei einem Patienten einen erneuten Malariaausbruch nach sieben Jahren beobachtete. 1893 veröffentlichte Ruffer im *British Medical Journal* Studien zu Protozoa and Disease. Ruffer schreibt in diesem Aufsatz, in dem er nicht nur auf die Malaria zu sprechen kommt, lieber vom *Haematophyllum malariae* den Namen ‚*Plasmodium malariae*‘ findet er „hopelessly inaccurate“. Nach seiner Einteilung der Malariaparasiten in Parasiten mit Sporulation und ohne halbmondförmigen Körpern (Quartana und Tertiana) und Parasiten mit Sporulation und halbmondförmigen Körper (pigmentierte und unpigmentierte Parasiten des Quotidian Fiebers und des malignen Tertianfiebers von Mannaberg) hält er Beobachtungen zur Vogelmalaria fest: „A fact worthy of notice is that in many malarious places the birds inhabiting the district are infected by protozoa, which resemble in many respects those of malaria, and which are, in all probability, simply a variety of the same parasites. It is curious that these may be found in the bone marrow of birds when none can be discovered in the blood. I have taken the haematophyllum malariae as the type of the protozoa which live in the plasma or red blood corpuscles, or, at any rate, multiply in the blood during some period of their existence; but, as you know, there are other protozoa which infect the tissues of the body, some preferring the muscles, some the connective tissue, others, again, the nervous system, whilst a large number live in the epithelium cells. It is the latter class that we shall discuss to-day.“³⁹³

Ruffer spricht hier verschiedene interessante Beobachtungen an: die Anwesenheit der Parasiten im Knochenmark zu einer Zeit, in der sie nicht im Blut zu finden sind und der Vergleich des Malariaparasiten mit anderen Protozoen die in Gewebezellen, speziell von Epithelien, existieren.

Für Ruffer gehörte die Malaria zu der Gruppe von Protozoen, die, wenn sie den Körper einmal befallen haben, diesen nicht mehr verlassen. So wüsste man, dass Malaria wieder ausbrechen könnte, obwohl der Patient für lange Zeit nicht mehr in einem

³⁹² Danilevsky 1891, S. 768; siehe auch die Zusammenfassung dieses Artikels durch Buchner (München): Buchner 1892

³⁹³ Ruffer 1893, S. 825–826

Malariagebiet gewesen war. Er berichtete von einem Patienten, der sich in Indien mit Malaria infiziert hatte. Nach seiner Rückkehr wäre er für sieben Jahre frei von dieser Krankheit gewesen und war auch nicht mehr in einem Malariagebiet gereist. Nach einem Treppensturz traten erneut Malariasymptome auf. „Now where had the protozoon taken refuge during these seven years? We do not know what becomes of it in man during these long intervals of apparent rest, but the study of birds may throw some light on this, for, as has been seen, the parasites previously described in them are found encysted in the bone marrow even when none are to be found in the blood. [] I think we may argue, without any undue stretch of imagination, that in these birds, which have not been again exposed to infection, the disease is produced by a new crop of parasites which develop from those encysted in the bone marrow, and that a similar condition of things may exist in man.“³⁹⁴ Ruffer bezieht sich hier auf Ergebnisse, die bei Experimenten mit der Vogel malaria erzielt wurden. Leider gibt er nicht an, auf welche Beobachtungen er hier zurückgreift und wo diese veröffentlicht wurden. Fest zu halten ist, dass man Ruffers Angaben zu Folge den Parasiten im Knochenmark von Vögeln gefunden hat, während einer Zeit in der er nicht im Blut aufgetreten ist und eine neue Saat (crop) des Parasiten aus dem Knochenmark den erneuten Ausbruch der Malaria hervorruft. Ähnliches vermutet er auch bei der humanen Malariaerkrankung. Vermutlich unabhängig von Ruffer veröffentlichte der Italiener Camillo Golgi seine Studien über das Sommer-Herbst Fieber in Rom.³⁹⁵ 1893/94 präsentierte Golgi verschiedene Beobachtungen, unter anderem auch seine Vermutung der intrazellulären Entwicklung des Malariaparasiten: „[] möchte ich auf eine mögliche intracelluläre Entwicklung der Malariaparasiten (Entwicklung in Leukocyten oder in Gewebselementen) hinweisen sowie auf den besonderen Schutz, den sie an dieser verborgenen Stelle genießen können. [] Es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, daß ähnlich wie es von pathogenen Mikroorganismen anderer Art angenommen wird, auch die von den weißen Blutkörperchen umschlossenen Malariaparasiten, anstatt einem Zerstörungsprozeß zu unterliegen, unter gewissen Umständen weiterleben können, vermehren und sogar das Übergewicht gewinnen über diejenigen Elemente, von denen sie einverleibt wurden.“³⁹⁶

Golgi spricht hier die Möglichkeit an, dass der Malariaparasit, wie andere Parasiten – Ruffer stellte eine Verbindung zu anderen Protozoen her – nach der Phagozytose durch Leukozyten in diesen nicht abgebaut würden, sondern dort überleben und sich sogar vermehren könnte. Ebenso zog er als Lebensraum auch Gewebselemente in Betracht.

Golgi berichtete im Weiteren über das Vorkommen des Parasiten in Zellen innerer Organe: „[], daß verschiedene innere Organe, vor allem Knochenmark und Milz, eine mehr oder weniger große, manchmal sogar enorme Anzahl von Zellen aufweisen,

³⁹⁴ Ruffer 1893, S. 827

³⁹⁵ Golgi 1893; Golgi 1894a; Golgi 1894b; Golgi 1929, S. 173–217

³⁹⁶ Übersetzung siehe: Kikuth und Mudrow 1941a, S. 6

welche die Malariaparasiten in den verschiedensten Phasen ihrer Entwicklung von den kleinen intracellulären Hämatocyten bis zu fortgeschrittenen Entwicklungsstadien, darunter auch Teilungsformen, enthalten. [] dann scheint gewiß der Gedanke nicht unbegründet, daß die in den Knochenmarks- oder Milzzellen enthaltenen Parasiten des Sommer-Herbstfiebers in diesen Zellen die für ihre Erhaltung und ihre weitere Entwicklung notwendigen Bedingungen vorfinden und auf diese Weise einen intracellulären Zyklus durchlaufen.³⁹⁷

Dies ist in dieser Form vermutlich die erste Veröffentlichung des parasitären Gewebestadiums. Allerdings bleibt unklar, wie Golgi diese Beobachtungen experimentell durchgeführt hat. Hatte Golgi diese Beobachtung direkt an einzelnen Gewebezellen vorgenommen oder erfolgte die Untersuchung an größeren Gewebestücken, so dass eventuell Blutbahnen mit Erythrozyten zu diesen Beobachtungen hätten führen können. Ein Zweifel bleibt somit, ob Golgi hier wirklich bereits den Gewebezyklus beobachtet hat.

Golgi stellte den von ihm beobachteten Gewebezyklus auch mit dem zeitweiligen Versagen des Chinins in Verbindung und sieht in ihm die Erklärung für Rückfälle bei der Malaria: „Es ist z. B. meine Ansicht, daß die Malariaparasiten unter diesen Lebensbedingungen den Vorteil eines einzigartigen Schutzes gegen die Wirkungen von antiparasitären Medikamenten genießen. Aus dieser Tatsache würde sich als natürliche Folge einerseits eine befriedigende Erklärung der häufigen Wirklosigkeit des Chinins ergeben, selbst wenn es, wie beim Sommer-Herbstfieber üblich, in den höchsten Dosen verabreicht wird, andererseits ließe sich auch die Neigung zum Rezidivieren erklären, die dieses Fieber trotz allem so häufig zeigt.“³⁹⁸

Der Italiener Battista Grassi stellte 1900 in seinem Buch über die Malaria³⁹⁹, das ein Jahr später auch ins Deutsche übersetzt wurde, ebenfalls Überlegungen zu den Rückfällen bei der Malaria an. Er vermutete, dass noch bevor der Blutzyklus des Parasiten stattfand, ein weiterer Zyklus im menschlichen Körper vorstatten gehen muss, den er mit den Rückfällen in Verbindung brachte: „Bei dem Entwicklungszyklus der Malariaparasiten sind also zwei Generationen beobachtet worden: eine durch Conitomie bewirkte Monogonie (I), welche sich bei jedem Fieberanfall wiederholt, und eine durch Conitomie bewirkte Amphigonie (II), die sich im Anophelenkörper abspielt. In dem menschlichen Körper muss aber noch eine Generation (III), welche mit dem Anfang der Inkubation in Zusammenhang steht, und zwar gleich nach der Inokulation der Sporoziten vor sich geht, und vielleicht könnte man auch noch eine (IV), in Beziehung mit den Rückfällen stehende Generation konstatieren.“⁴⁰⁰

So war zu Beginn des 20. Jahrhunderts ein Gewebestadium, das mit den Rückfällen in Verbindung gebracht werden konnte, zwar noch nicht eindeutig bewiesen, aber alle

³⁹⁷ Übersetzung siehe: Kikuth und Mudrow 1941a, S. 6

³⁹⁸ Übersetzung siehe: Kikuth und Mudrow 1941a, S. 6

³⁹⁹ Grassi 1900

⁴⁰⁰ Grassi 1901, S. 179

relevanten Überlegungen waren von Malariaforschern angebracht worden. Einflussreich auf die weiteren Erklärungsversuche der Rückfälle ist die Forschung des Deutschen Zoologen Fritz Schaudinn, dessen Nomenklatur für die Coccidien auf den Malariazyklus übertragen wurde und heute noch gilt.⁴⁰¹

Da Schaudinn in Deutschland kein geeignetes Anschauungsmaterial zur Malaria fand, reiste er nach Istrien (Kroatien) in die Zoologische Station des Berliner Aquariums nach Rovigno. Eine Malariaepidemie in St. Michele di Leme nutzte er zu seinen Studien über das *P. vivax*. Unter anderem wollte er bei seinen Forschungen zweimal das Eindringen von Sporozoiten direkt nach der Inokulation in die Blutbahn beobachtet haben. Das macht seiner Meinung nach die Hypothese von Battista Grassi, das die Sporozoiten nach dem Eindringen in die Blutbahn einen weiteren Zyklus durchlaufen, unwahrscheinlich.⁴⁰² Diese Beobachtung fand in der nachfolgenden Forschungsliteratur eine breite Aufmerksamkeit. Als unmittelbaren Einfluss in der Forschung zu den Rückfällen bei Malaria ist zu beobachten, dass die Suche nach einem Gewebestadium eingestellt wird. Aus heutiger Sicht gilt Schaudinns Beobachtung als empfindlicher Rückschlag.⁴⁰³

Zahlreiche Forscher versuchten die Beobachtung Schaudinns zu wiederholen. Das misslang jedoch stets.⁴⁰⁴ Dass Schaudinns Beobachtungen dennoch plausibel erklärt werden können, legt Albert Westphal 1962 in einem Aufsatz dar. Dabei beruft er sich auf Aussagen von Max Hartmann⁴⁰⁵ und Eduard Reichenow⁴⁰⁶. Westphal zeigt auf, dass die ersten drei Versuche, bei denen Schaudinn Sporozoiten aus der Speicheldrüse der Mücken verwendet hatte, ohne Erfolg blieben. Erst als er Sporozoiten aus Oozyten des Mückendarms in seinem Experiment verwendete, erkannte Schaudinn das Eindringen zweier Sporozoiten in Erythrozyten.⁴⁰⁷ Nun sind nach den Auslegungen Westphals und anderer Forscher, die Sporozoiten, die in der Speicheldrüse der Mücke zu finden sind, nicht identisch mit den Sporozoiten der Oozyten. Sie erfahren während ihrer Wanderung vom Magen zu den Speicheldrüsen eine „sekundäre Anpassung“. Die Ausbreitung der Sporozoiten in der Mücke ist ungerichtet, so Westphal, sie dringen sogar in Fettzellen ein. Dies lasse „die Frage berechtigt erscheinen, die Reichenow bereits 1951 stellte, warum nicht in einem geeigneten Medium wie in der Hämolymphe beim Schaudinnschen Versuch die Sporozoiten auch zum Eindringen in rote Blutkörperchen veranlaßt werden, ohne daß daraus gefolgert werden kann, daß dieser Vorgang auch in vivo abläuft. [] Es besteht kein Zweifel darüber, daß Schaudinn hoffte, den natürlichen Vorgang des Blutbefalls mit Malariaparasiten nachgeahmt zu haben. Die wissenschaftliche Kritik jedoch, die

⁴⁰¹ Schaudinn 1899; Grassi 1901, S. 142; Schaudinn 1911, S. 352

⁴⁰² Schaudinn 1911, S. 383–387

⁴⁰³ Als Auswahl siehe: White 2011, S. 8; Pays 2010, S. 273; Pays 2012, S. 1301

⁴⁰⁴ Kikuth und Mudrow 1941a, S. 8; Huff Huff 1949, S. 58 führt auf: Yorke und Macfie 1924; Yorke 1931; Boyd und Stratman-Thomas 1934; Raffaele 1934b; Raffaele 1934a

⁴⁰⁵ Hartmann 1955

⁴⁰⁶ Reichenow 1951

⁴⁰⁷ Westphal 1962, S. 461

Schaudinn selbst noch ausspricht, ist erst von seiner Umwelt mißachtet worden, die diesen Fehler heute Schaudinn unterstellen möchte.⁴⁰⁸ Dass die Sporozoitien während ihrer Wanderschaft vom Mückendarm in Speicheldrüsen eine physiologische Veränderung erfahren, d. h. zu nächst in viele verschiedene Zellarten eindringen können – so vermutlich auch in Erythrozyten – und erst später gezielt nur Gewebezellen befallen können, wird von der Beobachtung gestützt, dass eine Malariainfektion erst mit Sporozoitien erfolgt, die 12 Stunden in der Speicheldrüse vorhanden sind.⁴⁰⁹

Auch wenn die Literatur bis heute Schaudinn falsch interpretiert hat, steht eins fest: für fast 30 Jahre wurde in Richtung Gewebestadium nicht mehr geforscht. Die Frage wie und wodurch Malariarückfälle entstehen blieb weiterhin ein zentrales Thema der Malariaforschung, denn klinische Beobachtungen und das Verständnis der Malaria waren zu dieser Zeit nicht in Einklang zu bringen.⁴¹⁰

4.1.2 Durchlaufen die Plasmodien ein weiteres Stadium?

Eine verlängerte Inkubationszeit oder eine lange Latenz zwischen Mückenstich und Ausbruch der Krankheit war nicht mit einem reinen Blutzyklus in Einklang zu bringen. Als Beispiel führten 1941 die Deutschen Walter Kikuth und Lilly Mudrow die durch *P. vivax* hervorgerufene sog. Frühjahrs malaria in Holland, Italien und in anderen europäischen Ländern an. „Die Anfälle treten hierbei zu einer Zeit auf, zu der noch keine infizierte Anophelen vorhanden sind, und müssen daher, soweit es sich nicht um Rezidive handelt, mit Notwendigkeit auf eine im Spätsommer oder im Herbst des Vorjahres stattgehabte Infektion zurückgeführt werden.“⁴¹¹

Diesen durch verzögerte Inkubation entstandenen Malariaattacken stellen Kikuth/Mudrow Anfälle zur Seite, die durch eine Medikamentengabe über lange Zeit unterdrückt wurden. Daher käme es nach Absetzen der Medikamente häufig zum Ausbruch der Malaria. Weitere Ungereimtheiten erbrachten Beobachtungen mit der Impfmalaria. Die durch Blut übertragene Malaria war zum einen schwerer in ihrem klinischen Verlauf, aber leichter durch Medikamente zu beeinflussen als die durch Mückenstich übertragene Malaria. Vor allem neigte Letztere bei *P. vivax* sehr stark zu Rezidiven. Die Erklärungen für die Rückfälle, vor allem für die Spätrezidive, so das Überdauern der Blutparasiten in den Kapillaren von Milz und Knochenmark oder die Entwicklung von Makrogameteten zu Schizonten, wurden als unbefriedigend angesehen.⁴¹²

Vor allem die unterschiedliche Wirkungsweise des Therapeutikums Chinin bei blutinduzierter Malaria und bei Sporozoitien-infizierter Malaria, die durch verschiedene

⁴⁰⁸ Westphal 1962, S. 463

⁴⁰⁹ Westphal 1962, S. 462

⁴¹⁰ Siehe Näheres zu den verschiedenen Auslegungen: James 1913

⁴¹¹ Kikuth und Mudrow 1941a, S. 3

⁴¹² Kikuth und Mudrow 1941a, S. 3

Forscher beobachtet wurden⁴¹³, führt dazu, dass nach einer neuen Erklärung gesucht wurde. Der Gedanke, dass ein Gewebestadium vor dem Blutstadium der Parasiten existiert, wird erneut 1931 durch den englischen Armeechirurgen Sydney James in die Forschung eingebracht. „Sporozoites are essentially parasites of tissue cells and it is possible that what happens to them when they are injected by the mosquito is that they are carried by the blood stream to reticulo-endothelial cells of the lungs and other []⁴¹⁴ Dieser Gedanke ist so zwar noch nicht ausgesprochen worden, jedoch gibt es in der Literatur vereinzelt Hinweise auf die Möglichkeit, dass bereits vor James dieses Stadium gesichtet wurde. Huff verweist in seinem Aufsatz *Life cycles of Malaria Parasites with special reference to the newer knowledge of pre-erythrocytic stages* auf die Arbeiten von Germán Anschütz⁴¹⁵ und S. Ben-Harel⁴¹⁶, die Stadien bei der Vogelmalaria beschrieben und die nach Meinung von Huff nun als Gewebestadien aufgefasst werden können.⁴¹⁷ Anschütz beschreibt 1909 den Entwicklungsgang bei *Haemoproteus orizivora*, bei dem er drei Arten der Vermehrung findet. Zwei Arten davon sind Schizogonien des unpigmentierten Parasiten, die vorwiegend in der Milz, seltener in der Leber auftreten. Danach erfolgt die Vermehrung der pigmenthaltigen Parasiten.⁴¹⁸ In einem weiteren Aufsatz ein Jahr später spezifiziert er seine Untersuchungen näher: „Man kann bloß sagen, daß der *Haemoproteus Orizivora* zwei Vermehrungsphasen besitzt, eine, die sich in den endothelartigen Zellen der Organe (Lunge, Milz usw.) abspielt und die andere, die von einer Parthogenese ausgeht und in den roten Blutzellen vorkommt.“⁴¹⁹ In beiden Aufsätzen bezieht er sich auf die Untersuchung von Beaupaire Aragao über *Haemoproteus columbae*.⁴²⁰ Nach Ansicht von James gelangt mit den Sporozoiten ein Parasit in den Wirtskörper, der eher an das Leben in einer Gewebezelle angepasst ist und unabhängig von der Hämoglobinnahrung existieren kann. Daher würde sich dieser Parasit auch eher an eine Gewebezelle anpassen können als an den Erythrozyten, der eine Umstellung seiner Lebensgewohnheiten erfordere. Das Überdauern des Parasiten in einer Gewebezelle schütze ihn außerdem vor der Wirkung der Medikamente und erst wenn die Wirtszelle nach einigen Monaten ihre Lebensdauer hinter sich gebracht hätte, würden die letzten Parasiten in die Erythrozyten gelangen.⁴²¹

⁴¹³ Huff Huff 1949, S. 58 führt in seinem Aufsatz folgende Literatur auf: Sergent und Sergent 1922; Yorke und Macfie 1924; James 1931a; Russell und Nono 1932; Kikuth und Giovanella 1933; Missiroli 1937

⁴¹⁴ James 1931b, S. 1425

⁴¹⁵ Anschütz 1909; Anschütz 1910

⁴¹⁶ Ben-Harel 1923

⁴¹⁷ Huff 1949, S. 58

⁴¹⁸ Anschütz 1909, S. 657

⁴¹⁹ Anschütz 1910, S. 331

⁴²⁰ Leider gibt Anschütz keine Literaturangabe zu diesem Aufsatz an. Anschütz 1909; Anschütz 1910

⁴²¹ James 1931b; Kikuth und Mudrow 1941a, S. 4

Diese Idee bezeichnete fünf Jahre später Heinrich Ruge⁴²² als James'sche Sporozoiten Theorie. Für Ruge erklärt diese Theorie nur zum Teil die bisher ungeklärten Fragen bei der Malaria. Dies wären: 1. eine längere Inkubationszeit; 2. die Rückfälle, die nach einem Jahr auftreten und 3. die Blutimpfmalaria, die ohne Rückfälle auftritt.⁴²³ Ruge erklärt: „Punkt 1 und 2 sind so zu erklären, dass nach stattgehabter Infektion sofort alle Sporozoiten aus dem Blutstrom in das Reticuloendothel aufgenommen werden. Alle lebensfähigen Sporozoiten wandeln sich in Merozoiten um. Es ist durchaus vorstellbar, dass entweder durch diesen Umwandlungsprozess eine Anzahl der betroffenen Zellen derartig geschädigt wird, dass sie bereits innerhalb von 10-20 Tagen – d. h. der gewöhnlichen Inkubationszeit der Malaria – zugrunde gehen und dass damit die Infektion klinisch und parasitologisch offenbar wird, oder dass die umgewandelten Parasiten aktiv die befallenen Zellen verlassen. Ein anderer Teil der Reticuloendothelzellen widersteht dem sich in ihnen abspielenden Umwandlungs-vorgang zwar längere Zeit – wie bereits oben erwähnt –, kommt aber doch früher oder später zum Zerfall, gibt die eingeschlossenen Merozoiten frei, so dass Frührückfälle entstehen. Nach Jahresfrist aber dürften die meisten der befallenen Zellen absterben und es entsteht durch das Freiwerden der Parasiten der Spät rückfall. Das Zustandekommen des Spät rückfalles muss selbstverständlich auch dadurch begründet sein, dass die während der Ersterkrankung verabfolgten Arzneimittel nicht die Möglichkeit gehabt haben, auch die im Reticuloendothel befindlichen (restlichen) Parasiten zu vernichten, sondern nur die im freien Blut kreisenden Erreger abtöten konnten. Und zwar hängt das „Versagen“ der Behandlung in solchen Fällen wahrscheinlich damit zusammen, dass trotz an sich genügender Gaben das Arzneimittel nicht in der nötigen Stärke in die befallenen Zellen eindringen konnte, um die Parasiten zu vernichten, oder dass man nicht genügend große Dosen von Arzneimitteln verabfolgen konnte, ohne die Erträglichkeitsgrenze zu überschreiten.“⁴²⁴ Zu Punkt 3 hält er fest, dass das übertragene Blut keine Sporozoiten enthält und somit auch kein Befall des Reticuloendothels stattfindet.⁴²⁵ Die Theorie von James klärt für Ruge hingegen nicht die Rückfälle, die später als ein Jahr auftreten und eine Inkubationszeit, die länger als ein Jahr dauert. Für diese Spätfälle müsste man annehmen, so Ruge, dass die bisher angenommene Lebensdauer der Reticuloendothelzelle von einem Jahr nicht zu trifft oder dass die Merozoiten aus dem Blut wieder in das Reticuloendothel eindringen und so den Rückfall auslösen, für Ruge eine eher unwahrscheinliche Annahme.⁴²⁶

⁴²² Ruge 1936

⁴²³ Ruge 1936, S. 725

⁴²⁴ Ruge 1936, S. 725–726

⁴²⁵ Ruge 1936, S. 726

⁴²⁶ Ruge 1936, S. 728

4.1.3 Nachweis der Gewebsformen in der Vogel malaria

Der Nachweis der Gewebsformen erfolgt in den 30iger Jahren des 20. Jhd. durch verschiedene Forscher in England⁴²⁷, Deutschland⁴²⁸, Italien⁴²⁹ und Amerika⁴³⁰ anhand der Vogel malaria. Dies soll hier nicht ausführlich dargelegt werden. Eine gute Übersicht über diese Forschungsarbeiten geben 1941 Kikuth Mudrow in ihrem Aufsatz Die endotheliale Phase der Malariaparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung.⁴³¹ Neben einer Darlegung der Forschungsarbeiten und der Forschungsergebnisse arbeiten sie auch die Besonderheiten und die weitere Entwicklung des Parasiten im Zwischenwirt heraus. Zusammen gefasst sind dies:⁴³²

1: die Gewebeformen unterscheiden sich von den Blutformen durch ihre Pigmentlosigkeit

2: die Forscher entdecken eine sogenannte negative Phase, d. h. eine Zeit, in der die Parasiten nach Inokulation nicht mehr im Blut nachzuweisen sind.

3: der Nachweis von Gewebeformen gelingt durch die biologische Methode, d. h. während das Blut nicht infektiös ist, übertragen Organe (Lunge, Milz, Leber, Gehirn) die Parasiten auf gesunde Versuchstiere

4: der histologische Nachweis von E.-Stadien (so nennen Kikuth/Mudrow die Gewebeformen des Parasiten).

Der Nachweis von Gewebeformen, die zu dieser frühen Zeit im Reticuloendothel verschiedener Organe in der Vogel malaria lokalisiert wurden, führt zu der Annahme, dass auch die humanpathogenen Malariaparasiten diese Formen aufweisen. Kikuth/Mudrow resümieren in ihrem oben erwähnten Artikel: „Auf jeden Fall scheinen aber die E.-Stadien der menschlichen Malariaerreger recht selten zu sein, wodurch die Verhältnisse im großen und ganzen den bei *P. relictum* [ein Vogelplasmodium] beobachteten entsprechen würden, was vor allem auch für das *P. vivax* gelten dürfte [], edoch lassen die verschiedenen Erscheinungsformen wie die unterschiedliche therapeutische Beeinflussbarkeit der einzelnen Malariaarten und –stämme des Menschen auch hier das Vorliegen gewisser Verschiedenheiten vermuten []. So ließe sich aus der schwerer erreichbaren Anschauung der Tertianen und dem häufigen Aufflammen von Rezidiven die Anschauung vertreten, daß das *P. vivax* mehr reticuloendotheliale Formen bildet, welche auch längere Zeit überdauern als bei dem *P. falciparum*. Die Malaria tropica ist ja, trotz der schwerer verlaufenden akuten Erkrankung, chemotherapeutisch leichter zu beeinflussen und neigt auch weniger zu

⁴²⁷ James und Tate 1937; James und Tate 1938; James 1939

⁴²⁸ Kikuth und Mudrow 1937; Kikuth 1937; Kikuth und Mudrow 1938a; Kikuth und Mudrow 1938b; Kikuth und Mudrow 1940a; Kikuth und Mudrow 1940b; Kikuth und Mudrow 1941b; Kikuth und Mudrow 1943

⁴²⁹ Raffaele 1934b; Raffaele 1936a; Raffaele 1936b

⁴³⁰ Huff und Bloom 1935; Hegner und Wolfson 1938; Hegner und Wolfson 1939; Manwell 1939

⁴³¹ Kikuth und Mudrow 1941a

⁴³² Siehe näheres in Kikuth und Mudrow 1941a; aber auch die vorangegangenen Veröffentlichungen zu den Experimenten von Kikuth/Mudrow: Kikuth und Mudrow 1937; Kikuth und Mudrow 1938b; Kikuth und Mudrow 1938a

Rückfällen als die Tertiana. [] Die natürliche Erkrankung bzw. die durch Sporozoiten artifiziell erzeugte Vivax-Infektion der Paralytiker rezidiert trotz Behandlung häufig, während bei blutinfizierten Patienten nach medikamentöser Kupierung der Fieberanfälle nur selten Rezidive auftreten. Diese Beobachtungen lassen einerseits wohl den Schluß zu, daß die E.-Stadien Ursache oder wenigstens Mitursache der Rezidive, wahrscheinlich insbesondere der späten Rückfälle sind, wie daß andererseits bei dem *P. vivax* die E.-Stadien nicht oder nur selten in den peripheren Kreislauf gelangen, daher mit dem Impfblood nicht übertragen werden und folglich in dem damit Infizierten auch keine Rezidive hervorrufen können.⁴³³

Der mögliche Auslöser von Rückfällen, ein Gewebestadium der Parasiten, scheint in den 30iger Jahren zu mindest im Tierversuch gefunden worden zu sein. Nun musste der Nachweis der Existenz bei human-pathogenen Parasiten erfolgen und auch ein Zusammenhang zwischen Gewebe-stadium und Rückfall hergestellt werden.

Der Einfachheit halber wurde in der bisherigen Darstellung das neue Stadium, das die Parasiten in ihrem Zwischenwirt durchlaufen, Gewebestadium genannt. In der zeitgenössischen Fachliteratur werden hingegen verschiedene Begriffe verwandt. Wie dargelegt sprechen Kikuth/Mudrow von sogenannten E.-Stadien. Dies erfolgt vermutlich als Anlehnung an den englischen Begriff *exo-erythrocytic stage*. Dort findet man auch häufig die Bezeichnung *E-E. Stadium*.⁴³⁴ In der englisch-sprachigen Literatur wird versucht, einen klar definierten Unterschied zwischen einzelnen nachgewiesenen Stadien, die außerhalb der Erythrozyten ablaufen, herzustellen. So spricht man von einer *pre-erythrocytic schizogony* und von einer *exo-erythrocytic shizogony*. Die erste Bezeichnung definiert das Stadium der ersten Umwandlung der Sporozoiten im Zwischenwirt in der Inkubationszeit.⁴³⁵ Der Begriff *exo-erythrocytic* wurde von James/Tate eingeführt, der ein Stadium des Parasiten kennzeichnen sollte, das außerhalb von Erythrozyten bzw. Reticulozyten lag. Diesen Begriff modifizierten in den folgenden Jahre Shortt Garnham, indem sie *exo-erythrozytären* Parasiten als eine Re-invasion von ehemals *pre-erythrozytäre* Parasiten in Gewebezellen sahen.⁴³⁶ Studiert man jedoch die Forschungsliteratur zu diesem Thema, wird schnell klar, dass ein einheitlicher Gebrauch dieser Begriffe nicht immer gelingt. Wie noch gezeigt wird, wird ein nachgewiesener Gewebeparasit, sowohl als *pre-* wie auch als *exo-erythrozytär* bezeichnet. Um vorzugreifen: Nachdem der Re-invasion von Parasiten in Leberzellen durch die neue Hypnozoiten-Theorie von Krotoski eine Absage erteilt wurde, plädiert selbiger dafür, dass „the term *exoerythrocytic schizogons* should probably revert to the earlier *pre-erythrocytic schizogony*, the latter being more descriptive of the true process.“⁴³⁷ Dieser Vorschlag findet edoch keine Resonanz. Der Begriff *exo-erythrozytär* hielt sich, im Gegensatz zum Begriff des *Pre-erythrozytären*.

⁴³³ Kikuth und Mudrow 1941a, S. 79

⁴³⁴ Huff 1947 #136: 46}

⁴³⁵ Garnham 1948a, S. 832

⁴³⁶ Bray 1957e, S. 1

⁴³⁷ Krotoski 1985b, S. 10

Der Wald der Begriffsdefinitionen, um das Stadium des Parasiten näher zu verifizieren, wird durch amerikanische Forscher weiter verdichtet. So wird zwar das Stadium des Parasiten im Erythrozyten für die amerikanischen Forscher Clay Huff/F. Coulston/W. Cantrell durch die Bezeichnung Trophozoit und Schizont klar definiert. Allerdings plädieren sie bereits 1943/1944 dafür, die erste Generation des Parasiten, die sich im Gewebe bildet, anders zu bezeichnen. Sie verwenden den Begriff Cryptozoiten, da für sie der Begriff die lange Zeit der Verborgenheit ihrer Existenz und ihre schwere Nachweisbarkeit charakterisiert.⁴³⁸ Den Cryptozyten folgen die Metacryptozoiten⁴³⁹. Dieser Begriff beinhaltet alle pre-erythrozytären Stadien mit Ausnahmen der Cryptozyten.⁴⁴⁰

4.2 Der mikroskopische Nachweis von Gewebestadien bei human-pathogenen Plasmodien

Die an der Vogel malaria Ende der 30iger, Anfang der 40iger Jahre gewonnen Erkenntnisse etablieren sich sehr schnell in der Forschungsliteratur. Sind jedoch an der Untersuchung der Vogel malaria verschiedene Forschergruppen aus verschiedenen Ländern beteiligt, werden die nachfolgenden Forschungen an der Affen- und Human malaria durch einige wenige hauptsächlich englisch-sprachige Forscher betrieben. Vor allem die Engländer Henry Shortt und Percy Garnham sind in der Forschung nach dem Zweiten Weltkrieg führend. Sie weisen das pre- und exoerythrozytäre Stadium des Parasiten bei verschiedenen Säugetieren, im Affen und Menschen, nach.

4.2.1 Ergebnisse der Vogel malaria auch bei humanpathogenen Plasmodien

Eine enge Zusammenarbeit zwischen englischen und australischen Forschern wird durch zwei Artikeln deutlich, die der Australier Neil Fairley 1945⁴⁴¹ und 1946⁴⁴² in der englischen Zeitschrift Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene über die Forschungen der australischen Armee zu verschiedenen Malariamedikamenten veröffentlicht. Zuvor präsentierte er die Ergebnisse vor einem Fachpublikum in England. Ausgangspunkt ist der Krieg im Südwestlichen Pazifik, der 1942 für die Australier mit der Eroberung ihres Gebietes New Britain [Teilgebiet von Papua-Neuguinea] durch die Japaner begann. Bei dem Versuch das Gebiet zurückzuerobern, erkrankten zahlreiche australische Soldaten an Malaria (*P. falciparum* und *P. vivax*). Im ersten Monat steht den Truppen noch ausreichend Chinin zur Behandlung zur Verfügung. Nach dem die Chininversorgung aber teilweise versiegt, erkrankten die Soldaten immer häufiger an Malaria, 50 Männer sterben an *P. falciparum*. Außerdem werden Rückfälle in kurzen Intervallen beobachtet, die durch

⁴³⁸ Siehe zu diesem Begriff: Huff et al. 1943, S. 286; Garnham 1948a, S. 833

⁴³⁹ Siehe zu diesem Begriff: Huff und Coulston 1944

⁴⁴⁰ Garnham 1948a, S. 833

⁴⁴¹ Fairley 1945

⁴⁴² Fairley 1946

Malariamedikamente nicht geheilt werden können. Die Australier gründen daraufhin zwei Forschungseinrichtungen, die sich hauptsächlich mit zwei Fragen der Malariaerkrankung beschäftigen: 1. die Kontrolle der exzessiven Malariaerkrankungen während eines Krieges in einem hochendemischen Malariagebietes und 2. die Kontrolle von Rückfällen bei der Malaria tertiana in infizierten Truppen, die aus Malariagebieten nach Australien zurückkehren und die prophylaktisch das Malariamedikament Atebrin eingenommen haben.⁴⁴³ Für *P. vivax* nehmen die australischen Forscher eine persistierende Gewebeform an, während sie bei *P. falciparum* eine eher kurze Gewebephase vermuten.⁴⁴⁴ Ausgehend von den durch die Vogel malaria gelieferten neuen Ergebnissen, dass die Sporozoiten nach Inokulation über den Blutweg in Endothelialezellen nicht pigmentierte Formen ausbilden, welche allerdings noch nie im Menschen nachgewiesen worden waren, weisen die Forscher in Australien die schon bei der Vogel malaria bekannte negative Phase beim Menschen nach. Mit Experimenten an Freiwilligen zeigen sie auf, dass durch Blut, welches nach sieben Minuten nach Inokulation der Parasiten durch Mücken entnommen wurden, weitere zuvor nicht erkrankte Freiwillige mit Malaria infiziert werden können. Blut, welches nach 30 Minuten entnommen wurde, infiziert hingegen keinen Freiwilligen mit Malaria. Für *P. vivax* stellt das Forscherteam eine achttägige Phase fest, in dem das Blut von Malariakranken die Krankheit nicht übertrug, für *P. falciparum* eine sechstägige Phase. Die Rückfälle bei *P. vivax* führt die Forschergruppe auf persistierende Gewebeformen (sie sprechen hier von den oben erwähnten cryptozoites und metacryptozoites) zurück, wobei diese Gewebeform bei *P. falciparum* entweder nur von kurzer Dauer seien oder diese bei diesem Parasiten durch Atebrin zerstört werden können. Weiterhin vermuten die Forscher anhand ihrer Ergebnisse, dass bei einer *P. vivax* Infektion vier Zyklen stattfinden, während *P. falciparum* nur drei Zyklen durchläuft, ohne dies jedoch näher zu erläutern.⁴⁴⁵

4.2.2 Der Nachweis von möglichen Gewebeformen bei Menschen

Der Nachweis von pre- und exo-erythrozytäre Formen erfolgt im großen Stil und experimentell erst Ende der 40iger Jahre des 20. Jhds. Die Forschungsliteratur führt jedoch schon vor diesen Experimentserien Literatur auf, die mit den Gewebestadien in Verbindung gebracht wird.

1937 veröffentlicht der Italiener Giulio Raffaele seine Beobachtungen, in denen er einen unpigmentierten Schizonten und unpigmentierte Trophozoiten im Knochenmark des Sternums eines mit *P. vivax* infizierten Patienten nachgewiesen haben will.⁴⁴⁶ Drei Jahre später beschreibt Raffaele erneut einerseits einen Schizonten im Knochenmark eines mit *P. vivax* infizierten Patienten sowie einen unpigmentierten Trophozoiten im

⁴⁴³ Fairley 1945, S. 313f

⁴⁴⁴ Fairley 1945, S. 318

⁴⁴⁵ Fairley 1945, S. 320f

⁴⁴⁶ Raffaele 1937b

Knochenmark eines mit *P. malariae* infizierten Patienten, zum anderen einen Schizonten den er bei einem Patienten nachgewiesen haben will, der mit *P. falciparum* infiziert war.⁴⁴⁷ In diesem Übersichtsartikel zu den Experimenten über E.-E. Formen hält Raffaele zusammenfassend fest: „Die nicht pigmentierten Formen von *P. falciparum* wurden fünf Tage nach der experimentellen Impfung der Sporozoiten gefunden. Diejenigen von *vivax* und *malariae* wurden bei natürlich infizierten Malariakindern beobachtet. Die natürlich entstandenen menschlichen Malariainfektionen dürften uns annehmen lassen dass nur wenige Vermehrungsfolgen ein Ueberwiegen der haemotropen Merozoiten über die histotropen verursachen, und dies würde die Seltenheit des Befundes pigmentloser Formen in den inneren Organen erklären.“⁴⁴⁸

In Rückgriff auf die Ergebnisse von Raffaele führt 1939 A. Tarsitano unter Mithilfe seines Assistenten G. Lucrezi, mehrere Sternalpunktionen bei vier Paralytikern in Neapel durch, die zuvor mit *P. vivax* und *P. falciparum* beimpft wurden. Dabei findet er bei einem Patienten mit einer Malaria tertiana drei Formen, die er als unpigmentiert beschreibt und die extrazellulär liegen. Tarsitano folgert: „Tale nostro reperto verrebbe dunque ad aggiungersi a quello di Raffaele per la documentazione di forme apigmentate nella malaria umana, ai fini di un ciclo reticolo-endoteliale dello sporozoita.“⁴⁴⁹

Der italienische Arzt G. Casini erkennt 1939 bei einer Autopsie eines chronisch an *P. falciparum* erkrankten 10jährigen Mädchens in verschiedenen Zellen einen parasitären Befall. Bezugnehmend auf James und andere Autoren, die an der Vogelmalaria geforscht haben, hält er fest: „ uesti elemento apigmentati, che senza dubbio sono da considerasi di natura parassitaria, si presentano di grandezze diverse. Alcuni sono piccoli, anche più piccoli dei vicini nuclei delle cellule endoteliali, hanno forma ovalare o affusata e nell'interno contengono un piccolo numero di blocchetti di cromatina. Altri, invece, sono più grandi ed arrivano fino ad avere la stessa grandezza e la stessa forma allungata delle cellule parietali dei capillari e nell'interno contengono una miriade di piccoli blocchetti cromatinici. La diversità di grandezza è certo in rapporto con varie fasi di evoluzione di questi elementi parassitari, mentre la loro forma si deve adattare anche a quella delle cellule endoteliali che evidentemente li ospitano.“⁴⁵⁰ Außerdem stellt Casini in seiner Zusammenfassung die von ihm im Endothel gefundenen unpigmentierten Formen, die seiner Aussage nach das primäre Entwicklungsstadium der Sporozoiten sind, als Auslöser der Rezidive dar.⁴⁵¹

Der Niederländer Steffens Brug berichtet in der *Rivista di Malariologia* über drei E-E-Formen, die er 1940 bei einem verstorbenen Paralytiker in der Lunge gefunden zu haben glaubt. Der Patient war 10 Tage vor seinem Tod mit *P. vivax* intravenös zur

⁴⁴⁷ Raffaele 1940

⁴⁴⁸ Raffaele 1940, S. 222

⁴⁴⁹ Tarsitano und Lucrezi 1939, S. 68

⁴⁵⁰ Casini 1939, S. 74

⁴⁵¹ Casini 1939, S. 75

Therapie beimpft worden. Bei der Sektion werden dicke Tropfenpräparate und dünne Organausstriche von Milz, Leber, Niere, Knochenmark, Lunge und Gehirn angefertigt und nach Kiewiet de Jonge gefärbt, die nach Brugs Angaben dieselben Ergebnisse wie bei einer Giemsa-Färbung erzielt. Der dicke Tropfen zeigt noch gut erkennbare Parasiten von *P. vivax*, während er nur in der Lunge drei Formen erkennt, nach dem er zweifelhaft ausklammerte, die er als junge und fortgeschrittene Parasiten bezeichnet.⁴⁵² Außerdem beschreibt er „Rickettsia-ähnliche Körnergruppen“, die er in seinem Artikel von 1940 nicht direkt mit der Malariaerkrankung in Verbindung bringen will⁴⁵³, in einem weiteren Artikel ein Jahr später identifiziert er sie als „normale Bestandteile des menschlichen Lungengewebes“.⁴⁵⁴

Die Richtigkeit der Interpretation in diesen Beschreibungen als exoerythrozytäre Stadien wird zu meist verneint. Bereits 1947⁴⁵⁵ führt Clay Huff diese Beispiele auf und hält 1949 fest: „On the evidence presented in these papers the writer is unwilling to affirm or to deny the existence of exoerythrocytic stages in human parasites. Huff kritisiert, dass manche der Ergebnisse anhand von Trockenausstrichen erfolgten. In ihnen sei die Möglichkeit von Artefakten, die wie exoerythrozytäre Stadien aussehen können, sehr groß.“⁴⁵⁶ Huff kritisiert vor allem die Nachweisart durch tissue smears oder tissue impressions. „This method which is so successful for blood is highly unsatisfactory for organized tissues.“⁴⁵⁷ 1949 argumentiert Huff weiter: „The types of host cells are hard to identify and the relationship of the parasite to the host cell is especially uncertain.“⁴⁵⁸

Dass die Gewebeformen der Parasiten in den Organen von Vögeln schwer zu finden sind, beschreibt bereits 1942 Lilly Mudrow in ihrem Aufsatz über die Entwicklung der Sporozoiten bei verschiedenen Vogelmalariarten. Sie empfiehlt daher vor allem kleine Tiere für die Untersuchung zu verwenden. „Je kleiner das Versuchstier, desto grösser ist ja die Aussicht, in seinen Organen Entwicklungsstadien der in immerhin begrenzter Zahl eingebrachten Sporozoiten aufzufinden.“⁴⁵⁹

Bei der Vogelmalaria hatten die Forscher die Gewebestadien in verschiedenen Organen wie Milz, Leber, Lunge und Gehirn nachgewiesen, nicht nur anhand von Gewebesausstrichen. Vor allem die biologische Methode, in der das Gewebe kranker Vögel emulgiert und gesunden Vögeln injiziert und dadurch die Krankheit übertragen wird, zeigt, dass die Organe von erkrankten Vögeln in der sogenannten negativen

⁴⁵² Brug 1940, S. 227

⁴⁵³ Brug 1940, S. 228

⁴⁵⁴ Brug 1941, S. 67

⁴⁵⁵ Huff 1947, S. 50–56; Huff führt auch als Beispiel einen Aufsatz von L. Paraense und E. M. Silva auf, die wie Casini bei einem Patienten exo-erythrozytäre Stadien von *P. falciparum* nachgewiesen haben wollen. Leider war dieser Artikel über die deutschen Bibliotheken nicht zu beziehen. Siehe: Paraense und Silva 1941

⁴⁵⁶ Huff 1949, S. 62

⁴⁵⁷ Huff 1947, S. 54

⁴⁵⁸ Huff 1949, S. 62

⁴⁵⁹ Mudrow 1942, S. 30

Phase, in der das Blut nicht infektiös ist, die Krankheit bei gesunden Vögeln auslösen können, sie daher den Parasiten aufweisen müssen.⁴⁶⁰

Beim Menschen hingegen wird das Gewebestadium heute nur in der Leber als lokalisierbar angesehen. Dies liegt in den Forschungsergebnissen von Percy Garnham und Henry Shortt/Percy Garnham/B. Malamos begründet. Garnham untersucht 1947 die exoerythrozytische Schizogonie in Nairobi bei Meerkatzen, die mit *Plasmodium/Hepatocystes kochi* Laveran infiziert sind. Es erfolgt ein Nachweis von Gametozyten und zahlreichen Jungformen. „It was thought that in such cases dividing forms must be found if a thorough search were made of the internal organs.“ Es erfolgen verschiedene postmortale Untersuchungen bei denen Gehirn, Milz, Leber, Lunge, Herz, Nieren, Lymphknoten, Mesenterium und Knochenmark entnommen werden. Angefertigt werden Ausstriche und Gewebsschnitte. In der Leber lassen sich „white or translucent spots“ erkennen. Der größte Fleck hat einen Durchmesser von 2 mm. Sie sind vor allem an der Oberfläche der Organe zu finden, aber auch in ihrem Inneren. In den beiden Arten von Flecken erkennt Garnham „different stages in the development of the parasite. [] There is no pigment and the parasites are apparently not inside any of the tissue cells of the host.“⁴⁶¹ Ausführlich beschreibt er die Ergebnisse seiner Experimente in Afrika in einem Artikel, den er ein Jahr später veröffentlicht und in dem er auch zahlreiche Zeichnungen präsentiert. Er hebt die Andersartigkeit (u. a. Größe und Häufigkeit) hervor und ordnet diesen hier beschriebenen Parasiten als dritte Form der Familie der *Haemoproteidae* der Gattung *Hepatocystes* zu. Er nennt den zuvor von ihm als *Plasmodium kochi* bezeichneten Parasiten nun *Hepatocystes kochi*⁴⁶² und greift hierbei auf einen Artikel von C. Levaditi und R. Schoen aus dem Jahre 1932 zurück, die einen Leberparasiten beschreiben, den sie *Hepatocystes siniae*⁴⁶³ nennen.

4.2.3 Der Nachweis von Gewebeformen bei

4.2.3.1 *P. cynomolgi*

Das Jahr 1948 stellt für die Malariaforschung hinsichtlich des Nachweises von Gewebeformen einen zentralen Wendepunkt dar. Es beginnt mit der Veröffentlichung von Ergebnissen zu pre-erythrozytären Stadien bei der Malaria der Säugetiere durch Shortt/Garnham Malamos im *British Medical Journal*.⁴⁶⁴ Seit 1945 führen Forscher an der London School of Hygiene and Tropical Medicine intensive Forschungen zu den Gewebeformen durch und die jüngsten Erfolge führen zu dieser Veröffentlichung. Die Forscher berichten von einem Experiment, in dem Rhesusaffen mit *P. cynomolgi* infiziert wurden. Die Ergebnisse die hier referiert werden, erhielten die Wissenschaftler durch die Organentnahme eines Affen, der am siebten Tag nach Infizierung getötet

⁴⁶⁰ Kikuth und Mudrow 1938b, S. 3–6

⁴⁶¹ Garnham 1947, S. 719–720

⁴⁶² Garnham 1948b, S. 615

⁴⁶³ Levaditi und Schoen 1932

⁴⁶⁴ Shortt et al. 1948b

wurde. Von den Organen werden Ausstriche und Gewebsschnitte wie auch beides durchgeführt. Entnommen werden: „Spleen, liver, kidney, suprarenal gland, pancreas, small intestine, lymph glands from various parts of the abdomen, aorta, inferior vena cava, peritoneal exudate, peritoneum, lungs, heart, thoracic glands, bone marrow, brain, leg muscles, stretch preparations of pia mater and omentum.“⁴⁶⁵ Die Ausstriche werden entweder mit Haematoxylin/Eosin oder mit der Giemsa-Methode nach einer Modifikation nach McNamara⁴⁶⁶ gefärbt. Ausstriche die mit letzterer Methode gefärbt waren, erzielten die „brillantesten Ergebnisse“.⁴⁶⁷ Leider wird bei den Angaben in dieser Veröffentlichung nicht klar, welche Präparate mit welcher Methode gefärbt wurden und ob jedes Organ mit beiden Methoden gefärbt wurde, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erhalten und den Unsicherheitsfaktor einer unterschiedlichen Färbung bei den Organen und einer damit verbundenen möglichen Nicht-Sichtbarmachung der Parasiten auszuschalten. Shortt und Garnham veröffentlichen verschiedene Aufsätze zu diesem Experiment.⁴⁶⁸ Allerdings wird auch in diesen Aufsätzen nichts Näheres zu den Methoden gesagt, so dass diese Frage offen bleiben muss.

Außerdem führen die Forscher, wie bereits bei der Vogel malaria erfolgreich angewendet, mittels Suspension von Organteilen die bereits oben erwähnte biologische Methode durch. Inokuliert werden Teile von Leber, Milz, Gehirn, Lunge, Niere, peritoneale Flüssigkeit und Herz. Die so behandelten Affen sind jedoch auch noch nach einem Monat nicht an Malaria erkrankt.⁴⁶⁹

Die Darlegung ihrer Ergebnisse beginnen die Wissenschaftler: „Up to the time of writing we have not had the opportunity of examining thoroughly all the tissues taken, but a rapid survey has resulted in the finding of parasites in the liver only.“⁴⁷⁰ Das Ergebnis, dass das Gewebestadium der Parasiten im Säugetier nur in der Leber zu finden ist, ist allenanschein nach auf eine schnelle Durchsicht und damit auf der Grundlage eines nicht exakt durchgeführten Studiums aller Ausstriche erfolgt.

In der Leber des getöteten Rhesusaffen finden Shortt/Garnham/Malamos kleine Areale, die blau gefärbt und eiförmig ausgebildet sind. Diese blauen Areale sind ihrer Meinung nach „plasmodial masses undergoing schizogony“.⁴⁷¹ Diese Areale werden in dem ausführlichen Artikel im British Medical Journal abgebildet und dadurch einem breitem Publikum einsehbar. Abschließend halten die Forscher in ihrer Darlegung zu den Gewebeformen in der Leber fest, dass „the parasites are originally contained in the parenchym cells, and this opinion is strengthened by the appearance in sections stained by Gömöri's stain to show the reticular fibres.“⁴⁷² Das Forscherteam überträgt in

⁴⁶⁵ Shortt et al. 1948b, S. 193f

⁴⁶⁶ Siehe näheres zu diesem Verfahren: Shortt und Cooper 1948

⁴⁶⁷ Shortt et al. 1948b, S. 194

⁴⁶⁸ Shortt und Garnham 1948b; Shortt und Garnham 1948d; Shortt und Garnham 1948e; Shortt 1948b

⁴⁶⁹ Shortt et al. 1948b, S. 194

⁴⁷⁰ Shortt et al. 1948b, S. 194

⁴⁷¹ Shortt et al. 1948b, S. 194

⁴⁷² Shortt et al. 1948b, S. 194

einem nächsten Schritt in diesem Aufsatz das Ergebnis von *P. cynomolgi* aufgrund der Parasiten-ähnlichkeit auf *P. vivax*. Sie sehen in der Leber „the most likely site for the human pre-erythrocytic forms.“⁴⁷³

In ihrer Diskussion halten Shortt/Garnham/Malamos fest, dass verschiedene Ursachen zugrunde liegen, warum die pre-erythrozytären Stadien der Plasmodien so schwer zu finden seien. Zum einen spielt der Verdünnungsfaktor der injizierten Sporozoiten eine Rolle. Es bedarf einer enormen Dosis an Sporozoiten, um die Entwicklungsformen in der Leber zu finden. Zum anderen müsse das Ausgangsmaterial der Untersuchung beachtet werden. Zum Auffinden von Parasiten werden Ausstriche mehr untersucht als Gewebeschnitte. Dafür sind die Parasiten in Ausstrichen aber auch schwerer zu finden.⁴⁷⁴

Bereits in einer kurzen Vorabmeldung ihres Ergebnisses, das Auffinden von Gewebeformen in Säugetieren, in Nature Januar 1948, werden Methode und Ergebnisse dieses Experiments bekannt gegeben.⁴⁷⁵ Auch wenn die Untersuchung anderer Organteile hier erwähnt wird, wird nur das Auffinden der Gewebeformen mit der Leber in Verbindung gebracht.

Als Antwort auf diese Vorabveröffentlichung ist ein Artikel von Frank Hawking im gleichen Monat derselben Zeitschrift zu sehen. Hawking führt am National Institute for Medical Research in London ebenfalls Forschung zum pre-erythrozytäre Stadium der Plasmodien durch. Veranlasst durch den Artikel von Shortt Garnham in Nature sieht er seine Gewebeschnitte noch einmal durch und findet die von Shortt/Garnham beschriebenen Strukturen ebenfalls in der Leber. Etwas unklar sind seine Äußerungen über die Übertragung von Blut und Organsuspensionen auf andere Tiere bei diesem Affen: „The blood, liver, lung and spleen respectively were infective to other monkeys, but other organs did not produce infection.“ Hawking führt diesen Versuch bei zwei weiteren Affen durch, bei denen Blut und Organsuspensionen nicht zu einer Infektion anderer Affen führen. Auch im Artikel von Hawking wird die Leber als zentrales Organ des Parasitenbefalls herausgestellt.⁴⁷⁶

Die nachfolgenden Artikel zu diesem Thema implementieren die Leber als das Organ, welches der Aufenthaltsort für den Parasiten beim Menschen/Affen darstellt. So demonstrieren Shortt/Garnham ihre Ergebnisse 1948 vor einem Fachpublikum. Die kurze Erläuterung und die Antworten der Wissenschaftler sind in der Zeitschrift Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene wiedergegeben.⁴⁷⁷ Auffällig ist zunächst, dass in der Überschrift von „exoerythrocytic parasites of Plasmodium cynomolgi“ gesprochen wird und nicht von einem pre-erythrozytären Stadium, wie im Artikel aus dem British Medical Journal. Die Forscher beginnen mit den Worten: „Pictures of the developmental stages of *Plasmodium*

⁴⁷³ Shortt et al. 1948b, S. 194

⁴⁷⁴ Shortt et al. 1948b, S. 194

⁴⁷⁵ Shortt und Garnham 1948b, S. 126

⁴⁷⁶ Hawking 1948, S. 175

⁴⁷⁷ Shortt und Garnham 1948d

cynomolgi in the liver were shown. These were photomicrographs in colour of sections stained with Giemsa stain. The forms illustrated were 7–day-old schizonts, probably inside the parenchymatous cells, and measured about 26 to 30 in diameter.⁴⁷⁸ Sie beziehen sich hier also auf den zuvor im British Medical Journal beschriebenen Parasiten, den sie dort als pre-erythrozytär bezeichnen. Es scheint so, als ob die genaue Bezeichnung von Parasitenformen außerhalb von Erythrozyten, und die u. a. von Garnham 1949 wie oben dargestellt genau definiert wurden⁴⁷⁹, nicht immer einheitlich verwendet wird. Somit ist eine Unklarheit innerhalb der Diskussion nicht immer auszuschließen.

Auffällig ist auch die sofortige Präsentation des Parasiten in der Leber. Auf die Untersuchungen anderer Organe wird nicht mehr eingegangen. *P. cynomolgi* in der Leber wird außerdem in eine Reihe von Parasitenformen bei der Fledermausmalaria, bei *P. gallinaceum* und bei *Hepatocystes kochi* gesetzt. Über die Entwicklung der exo-erythrozytären Formen bei *P. gallinaceum* heißt es: „[] schizonts of *P. gallinaceum* in the liver appear to develop chiefly in the Kupffer cells, []“. In der Aufreihung der hier erwähnten verschiedenen Parasitenformen wird festgehalten, dass die Parasiten der Fledermaus- und Vogel malaria auch in anderen Organen als der Leber vorkommen, während bei *P. cynomolgi* und *H. kochi* hingegen die Parasitenformen nur auf die Leber beschränkt bleiben.⁴⁸⁰ In der Diskussion hebt Shute hervor, dass sein Chef James oft darauf hingewiesen hätte, dass die Leber das Organ sei, um das Gewebestadium aufzufinden.⁴⁸¹

Somit wird die Leber immer mehr zum angestrebten Organ für die Auffindung von Gewebestadien des Malariaparasiten. In einem Artikel von November 1948 über den Lebenszyklus von *P. cynomolgi* vertritt Shortt die Meinung: „The presence of the parasite and its growth in the liver tissue is unaccompanied by any reaction in the liver beyond the pressure exerted on the surrounding cells.“⁴⁸² Und in einer zusammenfassenden Darlegung der Ergebnisse zu *P. cynomolgi* und *P. vivax* schreiben Shortt/Garnham, dass sich *P. cynomolgi* hinsichtlich der schwierigen Entstehung einer Infektion der Leber wie *H. kochi* verhält.⁴⁸³

4.2.3.2 *P. vivax*

Die Ähnlichkeit in Morphologie und Lebenszyklus zwischen den Plasmodienarten *P. cynomolgi* und *P. vivax* veranlasst 1948 die englischen Forscher Shortt/Garnham/Covell/Shute auch hier nach pre-erythrozytäre Stadien zu suchen. Da man noch nicht dazu überging *P. vivax* auf Affen zu übertragen, musste der Nachweis an einem

⁴⁷⁸ Shortt und Garnham 1948d, S. 705

⁴⁷⁹ Garnham 1948a, S. 832

⁴⁸⁰ Shortt und Garnham 1948d, S. 705

⁴⁸¹ Shortt und Garnham 1948d, S. 714

⁴⁸² Shortt 1948a, S. 228

⁴⁸³ Shortt und Garnham 1948e, S. 794

Menschen mittels Leberbiopsie erfolgen. Andere Organe, so scheint es, werden nicht mehr in Betracht gezogen.

Die Behandlung von Paralytikern durch Malaria am Horton Hospital for Mental Diseases in Epsom und die Zusammenarbeit mit der London School of Hygiene and Tropical Medicine des Ministry of Health's Malaria Laboratory im Horton Hospital ermöglicht die Durchführung eines Experimentes an einem Patienten, der extra aus dem Bucks County Mental Hospital in Aylesbury nach Epsom verlegt wird. Patient und Ehefrau willigen in eine Leberbiopsie während der Inkubationszeit der Malariainfektion ein. Der Patient wird an zwei Tagen zahlreiche *Anopheles maculipennis atroparvus*, die mit *P. vivax* infiziert sind, ausgesetzt. Außerdem werden ihm isolierte Speicheldrüsen von infizierten Mücken intravenös verabreicht. Die Leberbiopsie erfolgt sieben Tage nach dem der Patient zum ersten Mal den Mücken ausgesetzt worden war. Das gewonnene Material weist große Ähnlichkeit mit dem Material auf, das bei mit *P. cynomolgi* infizierten Affen gewonnen wurde. Man findet Zellen mit Chromatin ähnlichen Teilchen, die einen Durchmesser von 42 μ m und Vakuolen aufweisen, die auch bei *P. cynomolgi* gefunden worden sind. Daher besteht für die Forscher kein Zweifel, dass dies die pre-erythrozytären Formen von *P. vivax* sind.⁴⁸⁴ Weitere Ergebnisse der Forschungen und der Vergleich mit *P. cynomolgi* werden im selben Jahr veröffentlicht.⁴⁸⁵

4.2.3.3 *P. falciparum*

Bei *P. falciparum* wird 1949 durch ein Experiment an einem Freiwilligen das pre-erythrozytäre Stadium nachgewiesen. Allerdings weist *P. falciparum* nach Meinung der Forscher gegenüber *P. vivax* morphologische Unterschiede auf und es gibt auch Unterschiede im Lebenszyklus. So zieht die englisch-australische Forschergruppe Shortt/Fairley/Covell/Shute/Garnham in Erwägung, dass es Unterschiede in der Natur von *P. falciparum* gäbe. Auch die Beziehung zwischen der Leberphase und den Malariarückfällen wird von den Forschern mit einbezogen. Da man eine *Falciparum*-Erkrankung durch Medikamente ausheilen kann und es nach ihrer Kenntnis nicht zu Rückfällen kommt, ist die Wahl des Tages zur geeigneten Biopsieentnahme entscheidend und problematisch. Der Freiwillige wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen Mücken der Spezies *A. maculipennis atroparvus* und *A. quadrimaculatus* ausgesetzt, die mit einem rumänischen Stamm von *P. falciparum* infiziert wurden. Dabei schätzen die Forscher, dass der Freiwillige ca. 770 Stiche durch die Mücken erhielt. Eine vorrangegangene Untersuchung zeigt eine 93prozentige Infektionsrate bei den Mücken.⁴⁸⁶ Die Zahl der bei diesem Versuch inokulierten Sporoziten muss somit enorm gewesen sein. Die Biopsie erfolgt 140 Stunden nach der Inokulation der Sporoziten. Dabei wird dem Freiwilligen ein Leberstück mit dem Durchmesser von

⁴⁸⁴ Shortt et al. 1948a, S. 547

⁴⁸⁵ Shortt und Garnham 1948e

⁴⁸⁶ Shortt et al. 1949, S. 1006

2,5-1,9-1,25 cm entnommen. Dies wird fixiert (Carnoy's fluid) und die einzelnen Gewebeschnitte mit der colophonium-Giemsa Methode gefärbt. Die Wissenschaftler finden drei verschiedene Stadien, die sie der unterschiedlichen Inokulation der Sporozoiten zuschreiben, die wie bereits erwähnt über drei Tage erfolgte. Nach ihrer Beschreibung der Schizonten im Lebergewebe halten sie fest: „ it will be evident that the pre-erythrocytic forms of all three species are closey similar.“ Unterschiede zu anderen Plasmodienarten findet man in der Größe der Schizonten und Merozoiten und in der höheren Anzahl von Merozoiten im *Falciparum*-Schizont.⁴⁸⁷ *P. falciparum* bleibt hinsichtlich seiner pre-erythrozytären Phase auch in den nächsten Jahren ein Forschungsschwerpunkt in der Malariaforschung.⁴⁸⁸

4.2.3.4 *P. ovale*

Die Ergebnisse über den Nachweis des pre-erythrozytären Stadiums bei *P. ovale* veröffentlichen die englischen und amerikanischen Forscher P. C. C. Garnham/R. Bray/W. Cooper/R. Lainson/F. Awad/J. Williamson 1954.⁴⁸⁹ Zu Beginn ihrer Präsentation führen sie für das Experiment wichtige Probleme bei dieser Plasmodiumspezies an: zum einen die Seltenheit des Parasiten und zum anderen die geringe Infektion, die der Parasit in der Mücke hervorruft, denn eine schwere Infektion der Mücke war Voraussetzung für das Experiment. Außerdem existiert kein vergleichbares Affenplasmodium, um, wie bei *P. malariae* durch *P. inui*⁴⁹⁰ oder wie bei *P. vivax* durch *P. cynomolgi*⁴⁹¹, ein Tiermodell zu haben. Daher führen sie auch hier ein Experiment an einem Menschen durch, auch bei diesem Experiment ein Paralytiker (W. C.) des Horton Mental Hospital.⁴⁹²

Der *P. ovale* Stamm, der für dieses Experiment genutzt wird, stammt von einem katholischen Priester, der sich in Liberia mit Malaria infiziert hatte und der an der Liverpool School of Tropical Medicine Anfang Juni 1953 isoliert wurde. Bevor dieser Stamm jedoch zu einer Infektion in Horton eingesetzt wurde, testeten die Autoren diesen Stamm an sich aus. Denn auffällig sind die Initialen der Probanden, die mit diesem Stamm infiziert wurden, um *P. ovale* in seinem Verhalten zum ersten Mal nicht nur an Paralytikern zu studieren, sondern an normal adult men. Die erste Testperson, die mit Blut infiziert wurde, besaß die Initialen P. C. C. G., was auf Percy Cyril Claude Garnham hinweist. Sein Blut wurde auf den Probanden mit den Initialen R. L. übertragen, hier R. Lainson. Der dritte Proband mit den Initialen F. I. A., hier F. I. Awad, wurde durch Mückenstiche infiziert, genauso wie Proband vier, der die Initialen J. W. aufweist und mit J. Williamson identisch ist.⁴⁹³ In einem späteren Aufsatz beschreibt

⁴⁸⁷ Shortt et al. 1949, S. 1007–1008

⁴⁸⁸ Shortt et al. 1951; Jeffery et al. 1952; Bray und Gunders 1962; Bray und Gunders 1963

⁴⁸⁹ Garnham et al. 1954; Garnham et al. 1955

⁴⁹⁰ Garnham 1951

⁴⁹¹ Garnham et al. 1955, S. 158

⁴⁹² Garnham et al. 1954, S. 257; Garnham et al. 1955, S. 162–163

⁴⁹³ Garnham et al. 1955, S. 159

Garnham dieses Experiment, an dem jeder der Autoren sich durch Infizierung mit dem *P. ovale*-Stamm beteiligte. Beteiligt hatte sich auch Bray. Bei ihm war nur eine schwache Infektion entstanden, die nicht genutzt wurde.⁴⁹⁴

Die Infektion von *Anopheles maculipennis atroparvus* mit dem *Ovale*-Stamm gelang erst nach einigen Fehlschlägen, da die Infektion der Mücken relativ gering war. Neun Tage nach der Infektion des Patienten W. C. wird diesem ein Stück der Leber (1 ½ inches at the base) entfernt. Einige Stunden nach der Entfernung des Leberstückes tauchen im Blut des Patienten Ringformen des Parasiten auf. Über die Ergebnisse der Lebergewebe notieren die Forscher zunächst in ihrer kurzen Notiz: „The tissue forms were in two stages, nearly mature and completely mature schizonts. Their morphology more resembles that of the quartan parasite than of *P. vivax*, but further study of material is necessary before a definite conclusion about the affinities of this parasite can be reached.“⁴⁹⁵ Im ausführlicheren Artikel heben die Wissenschaftler hervor, dass *P. ovale* im Blutzyklus und im Zyklus der Mücke zwischen *P. vivax* und *P. malariae* einzuordnen sei. Allerdings wird dies nicht so beim Gewebezyklus im Zwischenwirt Mensch gesehen: „To our surprise the characters of the tissue phase of *P. ovale* were completely unlike those of either *P. vivax* or *P. inui*. Superficially the pre-erythrocytic schizont of *P. ovale* bears a striking resemblance to that of *P. falciparum*, both in its size and in its bizarre contour.“⁴⁹⁶ Dies zeigt, dass *P. ovale* nicht eindeutig einer bestimmten anderen Plasmodienart zugeordnet werden kann, vor allem, dass es nicht von *P. vivax* abhängig ist, wie bereits im ersten Kapitel dargelegt.

Das Experiment von Garnham et al. ist der einzige Nachweis exo-erythrozytärer Gewebeformen bei *P. ovale* bei einem Menschen.⁴⁹⁷ Weitere Experimente über die pre-erythrozytäre Phase bei *P. ovale* führte der Amerikaner Robert Bray am 1952 gegründeten Liberian Institute of the American Foundation for Tropical Medicine in Harbel, Liberia, durch. Ausgangspunkt jener Arbeit ist der Nachweis, dass *P. ovale* auch auf Affen übertragen und an diesen studiert werden kann. Zuvor ist der Nachweis der Übertragbarkeit bei *P. vivax* erfolgt.⁴⁹⁸ Bray greift bei seinem Experiment mit *P. ovale* auf einen Stamm zurück, der von einem Einheimischen in Liberia isoliert worden war.⁴⁹⁹ Als Wirte für das Experiment dienen *Pan troglodytes verus* (der westliche gemeine Schimpanse) und *Anopheles gambiae*, der effektivste Vektor für eine Malariaübertragung⁵⁰⁰. Bei dem Experiment werden den Affen Suspensionen von infizierten Mückenspeicheldrüsen intravenös injiziert. Vor dem Experiment werden alle Affen einen Monat vorher mit 900 mg Chloroquine über drei Tage und 105 mg

⁴⁹⁴ Garnham 1973, S. 514

⁴⁹⁵ Garnham et al. 1954, S. 257

⁴⁹⁶ Garnham et al. 1955, S. 165–166

⁴⁹⁷ Collins und Jeffery 2005, S. 574

⁴⁹⁸ Rodhain 1956a; Bray 1957c

⁴⁹⁹ Bray 1957d, S. 638

⁵⁰⁰ Bray hält fest, dass *A. gambiae* ein effektiver Vektor für die Übertragung von *P. ovale* sein kann und dass sie den Hauptvektor der Übertragung in Westafrika für *P. ovale* darstellt. Bray 1957d, S. 642

Primaquine über 14 Tage behandelt. Nach mehreren Passagen durch verschiedene Affen werden am 15. Tag des Experiments 312 Drüsen von infizierten Mücken in Affe Nr. 16 injiziert (geschätzte 27 Monate alt). Außerdem setzt man ein 9jähriges afrikanisches Kind acht der infizierten Mücken aus. Das Erscheinen einer Infektion nach 14 Tagen mit *P. ovale* dient der Identifikation des *ovale*-Stammes. Dem Affen werden am 7. und 18. Tag nach der Inokulation Leberteile entfernt. 215 Stunden nach der Infizierung zeigen sich bei dem Affen noch keine Ringformen. Erst in den folgenden Stunden kann eine schwere Parasitämie nachgewiesen werden. Die Blutinfection verschwindet nach 8 Tagen.⁵⁰¹

Im Gegensatz zu den Beobachtungen der englischen Wissenschaftler 1954/1955 hält Bray gleich zu Beginn seiner Diskussion die Ähnlichkeit mit *P. vivax* fest: „*P. ovale* behaved in a similar fashion to *P. vivax* in the chimpanzee.“⁵⁰² Im weiteren Verlauf arbeitet Bray Unterschiede zu allen anderen Plasmodienarten heraus: „The pre-erythrocytic schizonts of *P. ovale* displayed three characteristics not noted previously in infections with *P. vivax*, *P. cynomolgi*, *P. inui* or *P. falciparum*. Firstly, the presence of a definite limiting membrane or periplast in many of the schizonts, as noted by Garnham et al. (1955) and in the present study. Secondly, the peripheral arrangement of the nuclear bars in some schizonts which is tangential, as distinct to the radial “palisade arrangement seen with *P. inui* (Garnham, 1951). Thirdly, the minor but visibly distinct hypertrophy of the host cell nucleus and its resistance to the pressure of the schizont, also noted by Garnham et al. (1955).“⁵⁰³

Festzuhalten ist, dass Bray in der Leber *P. ovale* noch nach 39 Tagen nach der Infektion feststellt. Er bezeichnet den Parasiten als Schizonten mit einer Größe von 33µ x 31µ der die typischen Merkmale eines 7tage alten Schizonten aufweist. Der Kern ist stabförmig und der Ausstrich wurde durch die Giemsa-Färbung tief violett.⁵⁰⁴ Für ihn stellt diese Parasitenform eine Persistenz da. Allerdings zeige der Schizont „a state of active division“ und es gäbe keinen Beweis für „a resting stage“.⁵⁰⁵

Das Aussehen der Gewebeformen wird im Allgemeinen nicht zur Unterscheidung der einzelnen Plasmodienarten genutzt. Hier bleiben wie in Kapitel 3.2 gezeigt alleine die Blutparasiten ausschlaggebend. Allerdings liegen auch in den Gewebeformen Unterschiede zwischen den Arten vor. 1971 beschreiben Coatney/Collins/Warren/Contacos diese Unterschiede zwischen den Gewebeformen von *P. ovale* und den anderen Plasmodienarten. Ein Merkmal der Parasiten die zum Vergleich herangezogen wird, ist die Größe der Gewebeform, die allerdings nicht nur zwischen den einzelnen Parasitenarten variieren kann, sondern auch bei ein und demselben Parasiten. Ein auffälligstes Merkmal bei *P. ovale* sehen die Autoren in der Größe der Kerne. Die Autoren heben drei Merkmale hervor die bei *P. ovale* aber nicht bei *P. vivax*

⁵⁰¹ Bray 1957d, S. 638–639

⁵⁰² Bray 1957d, S. 642

⁵⁰³ Bray 1957d, S. 643

⁵⁰⁴ Bray 1957d, S. 642

⁵⁰⁵ Bray 1957d, S. 644

und *P. falciparum* zu finden sind. Auffällig ist, dass *P. malariae* nicht zur Abgrenzung herausgezogen wird. Charakteristisch sei, so Coatney/Collins/ Warren/Contacos: „1) a definite limiting membrane or periplast; 2) peripheral nuclear bars tangential rather than radial and 3) a minor but distinct hypertrophy of the host cell nucleus.“⁵⁰⁶

4.2.3.5 *P. malariae*

Der experimentelle Nachweis pre-erythrozytärer Stadien bei *P. malariae* erfolgte durch Robert Bray erst Ende der 50iger Jahre. Die Ergebnisse veröffentlichte er zunächst 1959 in einer kurzen Notiz im *British Medical Journal*⁵⁰⁷, während eine ausführlichere Darstellung ein Jahr später in *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*⁵⁰⁸ erschien. Die bis dahin gezogenen Vergleiche zwischen *P. ovale* und *P. malariae*, wie oben beschrieben, beziehen sich auf die Erkenntnisse Garnhams, die er anhand von *P. inui*⁵⁰⁹, ein als quartanaähnlich beschriebenes Affenplasmodium, erarbeitet hat.

Den Grund für die späte Identifizierung der Gewebestadien bei *P. malariae* sieht Bray in der Schwierigkeit des Umgangs mit dem Parasiten, der schwer zu fassen sei. Das Ineinandergreifen von verschiedenen Kriterien müsse vorliegen, um brauchbare Ergebnisse zu erzielen: die Infektion hunderter Mücken, die gepflegt werden mussten, ein empfänglicher Schimpanse und ein einheimisches Kind, das an *P. malariae* erkrankt war.⁵¹⁰

Im Gegensatz zu den anderen Nachweisen pre-erythrozytärer Stadien bei humanpathogenen Plasmodien, erfolgt der Nachweis hier anhand von Leberbiopsien verschiedener Affen. Das einheimische Kind, 7 Jahre alt, dient bei diesem Experiment als Plasmodienlieferant. Es wird 450 *A. gambiae* ausgesetzt, die sich durch ihre Blutmahlzeit mit dem Parasiten infizieren. Die Speicheldrüsen dieser infizierten Mücken werden in zwei Schimpansen (Nr. 61 und Nr. 55) inokuliert.⁵¹¹ Dem Affen Nr. 61, der splenektomiert wurde, entnimmt man am achten und am zehnten Tag nach Infizierung Leberbiopsien, Affen Nr. 55 am neunten Tag nach Inokulation. Letzterer wird am elften Tag getötet und ein großes Leberstück entnommen.⁵¹² Nach der Beschreibung des Parasiten in seinen unterschiedlichen Entwicklungsstadien in der Leber hält Bray fest: „and in general are distinct from similar forms of other species of malaria parasites.“⁵¹³

⁵⁰⁶ Coatney et al. 1971, S. 179

⁵⁰⁷ Bray 1959

⁵⁰⁸ Bray 1960

⁵⁰⁹ Garnham 1951

⁵¹⁰ Bray 1959, S. 679

⁵¹¹ In der späteren ausführlicheren Darlegung der Ergebnisse dieser Experimentalserie gibt der Autor weitere Schimpansen an, bei denen Leberbiopsien durchgeführt wurden. Diese werden hier nicht weiter beachtet. Bray 1960, S. 457

⁵¹² Bray 1959, S. 679

⁵¹³ Bray 1960, S. 464

Den Nachweis weiterer Gewebestadien, die älter als den bei Bray nachgewiesenen 8, 9, 10, 11, und 12 ½ Tage alten Parasiten sind, erfolgt 1967 durch eine Zusammenarbeit zwischen rumänischen und englischen Forschern. Den rumänischen Forschern Gh. Lupascu/P. Constantinescu/E. Negulici oblag es, infektiöse Anopheles Mücken zu züchten. Sie übertrugen den Parasiten des sogenannten VS-Stammes durch Blutübertragung auf eine psychotische Patientin des Bukarester Marinescu Krankenhauses (benannt nach dem Neurologen Gheorghe Marinescu) und setzten sie an zwei aufeinander folgenden Tagen *Anopheles labranchiae atroparvus* aus. Ein weiterer infizierter Patient wurde 200 Mücken ausgesetzt. Nach erfolgreicher Infizierung der Mücken wurden diese nach England geschickt, wo das Experiment an einem drei Jahre alten weiblichen Schimpansen durchgeführt wurde.⁵¹⁴

Die Ergebnisse die anhand der 12-15 Tage alten Parasiten erzielt wurden, sollen hier nicht Gegenstand sein. Festzuhalten ist besonders, dass eine Biopsie nach 87 Tagen keinen Parasiten nachweisen konnte.⁵¹⁵

4.3 Das Gewebestadium als Ursache für Rückfälle

Die Rückfälle bei bestimmten Malariaparasiten sind auch Ende der 40iger Jahre nur vage geklärt. 1948 halten die Amerikaner G. Robert Coatney und W. Clark Cooper fest: „[], we still do not know where the persistent forms of *Plasmodium vivax* remain or the mechanism which initiates renewals of activity. [] Despite lack of direct proof, indirect evidence is strong enough for general acceptance of the hypothesis that fixed forms of *P. vivax* are responsible for the sites which can invade red blood cells.“⁵¹⁶

Und doch sieht die Forschung in dem neu entdeckten Parasitenzyklus, dem Nachweisen des Gewebestadiums des Parasiten in der Leber, die mögliche Ursache für Rückfälle bei bestimmten Parasitenarten. Verschiedene Theorien entstehen auf der Basis des Gewebezyklus. Dabei wurde nicht mehr so sehr die Frage des Ortes des Geschehens behandelt, sondern man ging der Frage nach, ob die für den Rückfall verantwortlichen Parasiten der primären, sekundären oder sogar tertiären Generation entstammen.⁵¹⁷ So nimmt man zunächst an, dass die Rückfälle auf die exoerythrozytären Stadien des Parasiten zurückzuführen seien, d.h. dass der Parasit nachdem er als Sporozoit die Leberzelle infiziert und sich dort zu Merozoiten umgewandelt hat, des Weiteren von der Leberzelle freigesetzt wurde, zum einen in die Blutzellen eindrang, zum anderen aber erneut Leberzellen befiel. Dieser erneute Befall von Leberzellen wäre die Ursache für die Rückfälle und somit auf sekundäre bzw. tertiäre und weitere Generationen zurückzuführen.

⁵¹⁴ Lupascu et al. 1967, S. 482f

⁵¹⁵ Lupascu et al. 1967, S. 488

⁵¹⁶ Coatney und Cooper 1948, S. 629

⁵¹⁷ Garnham 1977, S. 5

4.3.1 Die Hypothese des exo-erythrozytären Stadiums des Parasiten als Ursache der Rückfälle

4.3.1.1 Der Nachweis persistierender Parasiten

Bereits im gleichen Jahr in dem Shortt/Garnham ihre Ergebnisse über das Auffinden von Parasiten in der Leber berichten, veröffentlicht dasselbe Forscherduo Ergebnisse über die Existenz von Parasiten in der Leber 3 ½ Monate nach Inokulation. Bezugnehmend auf ihren früheren Aufsatz halten Shortt/Garnham fest: „When we [] published a detailed description of the pre-erythrocytic cycle in *P. cynomolgi* and *P. vivax* we suggested that if this cycle was found to persist after establishment of the blood infection it might play an essential part in the maintenance of the infection over long periods and in the production of relapses, so that the present work is the logical sequence to the experiment establishing the pre-erythrocytic cycle in mammalian malaria.⁵¹⁸ Für dieses Experiment wählten die Wissenschaftler einen *Macaca mulatta* (mit der Nr. 37) mit einer latenten Malariainfektion aus. Der Affe wurde am 18. Februar 1948 durch Stiche von 680 *Anopheles maculipennis* mit Sporozoiten von *P. cynomolgi* infiziert und danach engmaschig überwacht. Am 21., 23. und 26. Februar entnehmen die Forscher Teile der Leber mittels einer offenen Operation. Am 1. März zeigt das Blut erste Stufen von Parasiten, am 10. März weisen die Wissenschaftler Gametozyten nach. Am 1. April finden sie im Blut des Affen keine Parasiten mehr. Am 7. April ist nochmals eine geringe Blutinfektion nachweisbar. Die Kontrollen am 5., 22. und 26. Mai sind wiederum negativ, ebenso die Kontrolle am 1. Juni. An diesem letztgenannten Tag entnehmen die Forscher einen Teil der Leber während einer offenen Operation. Am Folgetag können frühe Ringformen nachgewiesen werden, während sich am 4. Juni Schizonten im Blut zeigen.⁵¹⁹ Zwischen der Infizierung mit Malaria und Entnahme des hier als Nachweis dienenden Gewebematerials vom 1. Juni liegen ca. 3 ½ Monate. In dieser Zeit wird der Affe, da in der Veröffentlichung nicht aufgeführt, anscheinend nicht durch Medikamente behandelt und so die Malariainfektion auch nicht bekämpft. Einzig der Nachweis, dass sich keine Blutparasiten seit über einem Monat gezeigt haben, scheint für die Forscher Beweis genug zu sein, dass der Parasit in der Leber persistiert.

Im entnommen Lebergewebe vom 1. Juni finden die Forscher zwei exo-erythrozytäre Parasiten. Der erste liegt in einer Parenchymzelle der Leber und hat einen Durchmesser von 16 µ. Er ist kugelig geformt und in seinem Aussehen entspricht er nach Meinung der Wissenschaftler den pre-erythrozytären Formen von *P. cynomolgi*, wobei er von seiner Größe her dem Parasiten ähnelt, den man am 5./6. Tag nachgewiesen hat. Der zweite Parasit entspricht mehr den pre-erythrozytären Stadien vom 8. Tag und weist einen Durchmesser von 30 µ auf. Nach ihrer Beschreibung der

⁵¹⁸ Shortt und Garnham 1948a, S. 1226

⁵¹⁹ Shortt und Garnham 1948a, S. 1226

beiden Schizonten betonen Shortt/Garnham, dass man 412 Gewebsschnitte durchgesehen hat und dabei nur zwei Schizonten gefunden wurden.⁵²⁰

Ihre Ergebnisse und ihre Sichtweise in der Abfolge des Parasitenzyklus im Zwischenwirt interpretieren die Forscher wie folgt: „The inoculation of sporozoites by the infected mosquito is followed by a pre-erythrocytic development in the parenchyma cells of the liver, with the ultimate production of merozoites. Many of these enter the erythrocytes to produce a parasitaemia and a clinical attack of malaria. Other merozoites enter normal liver cells and repeat the process of exo-erythrocytic schizogony. This latter process repeats itself indefinitely, irrespective of whether the erythrocytic cycle is present or is in abeyance as the result of antimalarial treatment or a naturally acquired active immunity. This active immunity is operative only against the erythrocytic parasites and destroys those merozoites liberated by the exo-erythrocytic schizonts which are destined to enter red cells. Those which enter liver cells to maintain the exo-erythrocytic cycle are protected from the immunity by their intracellular position outside the circulating blood. If, for any reason, the active immunity of the host is impaired it no longer operates against the merozoites destined to start the erythrocytic cycle, and these enter the blood cells and initiate a clinical relapse.⁵²¹ Die Rückfälle sind somit Folge von Parasiten, die immer wieder in Leberzellen eindringen, nachdem sie ihren Zyklus in anderen Leberzellen vollzogen haben und nach dem das Immunsystem des Zwischenwirtes nachlässt und so eine Blutinfektion erfolgt und ein erneuter Malariaanfall ausbricht. Die hier gefundenen Schizonten werden von Garnham später als „so-called relapse bodies of *P. cynomolgi*“ bezeichnet.⁵²²

Rein zufällig findet der Belgier Jérôme Rodhain 1956 persistierende Parasiten in einem Affen. Im eigentlichen Artikel der auf Französisch erscheint steht ein Experiment mit einem Affen, den er mit *P. vivax* infiziert hat und bei dem er den Parasiten studiert, im Vordergrund. Ganz nebensächlich wirkt das Auffinden des Parasiten in der Leber des verstorbenen Affen Jules. „Notre essai lève aussi tout doute sur la nature des formes exo-érythrocytaires constatées chez le chimpanzé Jules, 9 mois après l'inoculation de sporozoites dans la veine de ce singe.“⁵²³

Ausführlicher geht Rodhain auf diesen Fall in einem Aufsatz in der englischen Zeitschrift *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* ein. Hier erfährt der Leser näheres über das Leben des Affen Jules, eines 2 ½ jährigen Schimpansen, dem, nachdem er in das Forschungsprogramm aufgenommen wurde, an vier aufeinander folgenden Tagen Blut entnommen wurde, welches auf Malariaparasiten untersucht wurde. Da das Resultat negativ war, wurde er in die

⁵²⁰ Shortt und Garnham 1948a, S. 1226–1227

⁵²¹ Shortt und Garnham 1948a, S. 1228

⁵²² Garnham 1967, S. 60

⁵²³ Rodhain 1956a, S. 102; Rodhains Anliegen ist es in diesem Aufsatz über pre-erythrozytäre Formen bei *P. vivax* in einem weiblichen Affen zu berichten. Der Hinweis auf exo-erythrozytäre Stadien wird nur nebensächlich erwähnt.

Versuchsreihe integriert. Am 24. November 1947 wird ihm Blut eines mit *P. malariae* infizierten Patienten aus dem Horton Hospital in iziert. Es folgen Studien an diesem Parasiten im Schimpansen, der bis zum 14. Mai 1948 klinische Symptome zeigt. Am 20. Januar 1948 erfolgt die Infizierung mit *P. vivax* (Madagascar Stamm). Das an mehreren Tagen kontrollierte Blut von Jules zeigte weiterhin *P. malariae* Parasiten. Nachweislich können keine *P. vivax* Parasiten festgestellt werden, die Symptome entsprechen dem Quartanafieber. Bis zum 21. Mai kontrollieren die Forscher zweitägig das Blut von Jules, danach bis zum 21. Oktober 1948 wöchentlich. Bis zum 14. Mai können sie *P. malariae* nachweisen, hingegen gibt das Blut keinen Hinweis auf *P. vivax*. Jules verstirbt am 21. Oktober an der Bakterienruhr. Bei der Autopsie werden Formen in der Leber nachgewiesen, die als exoerythrozytäres Stadium von *Plasmodien* interpretiert werden.⁵²⁴

In seiner Diskussion bezieht sich Rodhain auf die in der Literatur vorherrschende Meinung: „From what we know of the evolutionary cycle of plasmodium in mammals, the exo-erythrocytic forms that were encountered cannot be related to the endo-erythrocytic forms of *P. malariae*. We must, therefore, conclude that they originated from the infection with *P. vivax* sporozoites.“⁵²⁵

Es ist auffällig, dass keine detaillierte Beschreibung dieser Parasiten erfolgt. Die Form und das Aussehen der aufgefundenen Strukturen scheinen nur bei einer Form einen Bezug zu einem Malariaparasiten herzustellen. Rodhain schreibt: „The fourth has a lobulated outline similar to certain schizonts of *P. falciparum* found in human liver.“⁵²⁶

Rodhain bemängelt weiter, dass die von ihnen für drei der Formen benutzte Carazzi-Färbung nicht die Möglichkeit gibt, die innere Struktur detailliert zu erkennen. Nur eine Form wurde nach Giemsa gefärbt. Leider wird nicht klar welche. Daher halten die Forscher vor allem die Größe der Formen fest, die später zu einem weiteren Diskussionspunkt wird. Mit einem Durchmesser von $61 \times 44 \mu$, $81 \times 32 \mu$ sowie $48,7 \times 39,44 \mu$ sind die hier aufgefundenen Formen deutlich größer, als die von Shortt/Garnham/Malamos (30μ) und Shortt/Garnham (45μ) gefundenen Schizonten. Als weiteren Beleg für große Parasitenformen führt Rodhain die Formen von Hawking/Perry/Thurston ($68 \times 61 \mu$) auf. Für die Größe von pre-erythrozytären Schizonten legen Shortt/Garnham laut Rodhain eine maximale Größe von 40μ fest. Auf diese von Shortt/Garnham festgelegte Größe bezieht sich Rodhain, wenn er schreibt: „Our own measurements in the chimpanzee reached double that figure, but we were dealing with pre-erythrocytic forms which had reproduced themselves a certain number of times, since the infection dated from more than 9 months before.“⁵²⁷

Diese Experimente aus Belgien werden in der Fachliteratur als Beleg für die Existenz von exo-erythrozytären Stadien aufgeführt. Eine eingehende Beschäftigung mit ihnen

⁵²⁴ Rodhain 1956b, S. 290–291

⁵²⁵ Rodhain 1956b, S. 291–292

⁵²⁶ Rodhain 1956b, S. 291

⁵²⁷ Rodhain 1956b, S. 292

zeigt jedoch, dass die Ausführungen und Deutungen nicht auf gezielt ausgerichteten Experimenten beruhen. Die hier ausführlich dargelegte Verfahrensweise zeigt einmal mehr, dass die Ergebnisse oftmals in vorgefasste Meinungen gepresst werden, um sie der aktuell vorherrschenden Forschungsmeinung anzupassen. Die Ausgangsfrage der Forscher ist nicht der Nachweis des Gewebestadiums bei Malariaparasiten. Sie erforschen verschiedene Parasiten nur anhand von Blutaussstrichen. Auch ihr Ziel wird nicht ganz klar. Wollen sie die Koexistenz zweier Parasiten in einem Wirt nachvollziehen oder warum injizieren sie dem Affen Jules nach einer Infektion mit *P. malariae* auch noch *P. vivax*. Klar ist auch nicht, woher Jules überhaupt stammt und was mit ihm passiert ist, bevor er in das Experiment mit einbezogen wurde. Das Auffinden von Mikrofilarien zu Beginn der Experimentalserie zeigt entweder eine natürliche Infektion mit Parasiten oder eine Nutzung des Tieres in einem anderen Experiment. Auch nach der Infektion mit den verschiedenen Malariaparasiten wird Jules für weitere Experimente mit anderen Parasiten verwendet, wie sein Tod an der Bakterienruhr zeigt. Entstammen womöglich die in der Leber aufgefundenen und hier ins Zentrum gestellten Formen anderen Infektionen? Zu kritisieren ist auch die von Rodhain selbst bedauerte Verwendung der Carazzi-Färbung, die keineswegs Aufschluss über das Aussehen gibt und damit keinen eindeutigen Beleg von exoerythrozytären Formen von *P. vivax* darstellt. Der einzige direkte Vergleich mit Formen von Malariaparasiten erfolgt mit Schizonten von *P. falciparum*, dass der Forschung entsprechend zu diesem Zeitpunkt keine persistierenden Formen aufweist. Im Großen und Ganzen muss festhalten werden, dass diese hier referierten Experimente als Beleg für die Existenz von exoerythrozytären Formen wenig geeignet sind.

Gezielte Untersuchungen zum Nachweis der Gewebephase führt 1960 der Amerikaner Don E. Eyles durch. Er hebt hervor, dass die meisten Forscher die Existenz der Gewebephase akzeptieren, aber einige wenige sie bezweifeln. Da es ihrer Meinung nach zu wenige Beispiele für die Richtigkeit der Annahme des Gewebestadiums gibt, führen sie drei verschiedene Experimente durch, um: (1) den Nachweis zu führen, dass diese von Shortt/Garnham gefundenen Strukturen bei nicht infizierten Mücken nicht auftreten, (2) um die Arbeit von Shortt/Garnham zu stützen und (3) Informationen zu den Gewebestadien zu geben. In erster Linie geht es in dieser Arbeit um den Nachweis von Gewebestadien bei *P. cynomolgi*. Die Experimente implizieren aber auch den Nachweis von persistierenden Parasiten. So findet Eyles in Biopsien, die am 60. und 105. Tag entnommen werden, Parasiten, die mit denen von Shortt/Garnham übereinstimmen.⁵²⁸

Eyles geht in seinem Aufsatz auch auf die Fixierung der Gewebeschnitte ein und diskutiert, ob eine Fixierung nach Carnoy besser sei, als die nach Zenker. Dies erinnert an das Problem der schon zuvor besprochenen Färbung von Blutaussstrichen (siehe

⁵²⁸ Siehe Tabelle Seite 547 und Abbildungen 13 -15 auf Seite 551 in: Eyles 1960

Kapitel 3.2). Dies offenbart erneut, dass der Nachweis von Parasiten in Blut oder Gewebe stark von den angewandten Methoden und Techniken abhängt. Dies kommt in den Aufsätzen, die sich mit dem Nachweis des Parasiten beschäftigt allerdings oft zu kurz. Für Eyles ist die Fixierung nach Carnoy „a logical fixative for the malaria work as it preserves nuclear materials with a minimum of chemical change which is of particular importance if cytochemical interpretation is to be made of the staining affinities.“⁵²⁹

4.3.1.2 Persistierende Parasiten bei *P. ovale*

Persistierende Stadien von *P. ovale* untersuchen R. Bray/R. Burgess/J. Baker in den 60iger Jahren. 1963 veröffentlichen sie einen Aufsatz über die zweite Generation der Gewebephase bei *P. ovale*. Gleich zu Beginn ihrer Ausführung erwähnen sie, dass die persistierenden Parasiten von Rodhain oder Eyles auch als „para-erythrocytic generation“ bezeichnet werden, um bewusst „a continuing growth of successive generations of exo-erythrocytic forms in the liver“ von den pre- bzw. exo-erythrozytären Formen abzugrenzen.⁵³⁰ Persistierende Parasitenformen bei *P. ovale*, 39 Tage nach Inokulation, hatte Bray bereits 1957 nachgewiesen.⁵³¹

In ihrem Aufsatz von 1963 thematisieren die Autoren die Frage nach dem Ursprung der Parasitenform, welche für den Rückfall verantwortlich ist. „Some doubt must remain as to whether the exo-erythrocytic growth is continuous following the pre-erythrocytic generation or whether, [], the persisting exo-erythrocytic forms demonstrated may not be static persistent representatives of the first (and only) generation able to survive in the liver for up to 9 months in the case of long term relapse strains of *P. vivax*. Für die Autoren kommt jedoch eine persistierende erste Generation nicht so sehr in Betracht, da für sie das Alter und das Sterben der Leberzelle dagegen sprechen.“⁵³²

Hiermit sprechen die Autoren ein Problem an, welches immer wieder bei der Frage der Rückfälle und dem Verhältnis von Parasit und Leberzelle in der Literatur auftaucht und thematisiert wird. In Kapitel 4.1 wurde dieses Problem bereits in der Sichtweise Heinrich Ruge s⁵³³ dargelegt und es wird auch in den folgenden Jahren, wie noch zu zeigen ist, weiterhin diskutiert.

Eine Möglichkeit dieses Problem anzugehen sehen die Autoren in einer täglich durchgeführten Leberbiopsie, wobei die Infektion durch einen persistierenden Parasiten hervorgerufen werden muss. „If evidence of growth from small to large forms were found the case for continuing growth and succeeding generations would be strengthened, while if no evidence of growth were found and all forms were relatively large the case for the static persistence of first generation forms should be given serious consideration.“⁵³⁴ In ihrem Experiment versuchen die Forscher nun den

⁵²⁹ Eyles 1960, S. 554

⁵³⁰ Bray et al. 1963, S. 1

⁵³¹ Bray 1957d

⁵³² Bray et al. 1963, S. 1

⁵³³ Ruge 1936

⁵³⁴ Bray et al. 1963, S. 1

Parasiten an verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen zu verfolgen. Da man so viele Biopsien nicht an einer Leber entnehmen kann, sind die Forscher darauf angewiesen verschiedene Tiere zu nutzen. Ausgangspunkt der Experimentalserie am Liberian Institute of the American Foundation for Tropical Medicine in Liberia sind zwei Kinder (5 und 7 Jahre alt), die nachweislich durch *P. ovale* erkrankt sind. Dabei wird z. B. das siebenjährige Kind 1000 *Anopheles gambiae* ausgesetzt, die sich durch ihre Blutmahlzeit mit *P. ovale* infizieren. Diese wiederum infizieren drei Affen (Nr. 85, 88 und 109) denen im Weiteren mehrere Leberbiopsien entnommen werden.⁵³⁵

Untersucht werden Parasitenformen vom 7. – 9. Tag, die von den Autoren als pre-erythrozytäre Formen, also der ersten Generation entstammend, angesehen werden und Parasitenformen vom 15. – 19. Tag, die der zweiten Generation entstammen, wobei die Forscher nun von einer para-erythrozytären Stadium sprechen.⁵³⁶ Warum es sich hierbei nicht um exo-erythrozytäre Formen handelt, wird nicht klar. Für die nachfolgende Diskussion dieser Experimentalserie (siehe unten) soll hier dieser Versuchsaufbau stärker hervorgehoben werden. Bei verschiedenen Affen werden an den Tagen 7-9 und 15-19 Leberbiopsien entnommen. Der Aufsatz hebt nicht hervor, dass zwischen den Tagen 9 und 15 Biopsien entnommen wurden und dass in diesen Gewebeschnitten keine Parasiten gefunden wurden. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass keine Biopsieentnahmen an diesen Tagen erfolgte. Die Autoren heben hervor, dass bei ihren Untersuchungen vollentwickelte Schizonten (mature schizont) nur an Tag 9 und 19 nachgewiesen werden konnten. Diese Unterscheidungen werden für die später noch aufgeführte Kritik an diesem Experiment wichtig.

Gleich zu Beginn ihrer Diskussion der Ergebnisse weisen die Wissenschaftler darauf hin, dass die Morphologie der an Tag 15–19 nachgewiesenen Parasiten sich nur sehr gering von der Morphologie der am Tag 7–9 entnommenen Parasiten unterschied. In ihrer Untersuchung vergleichen Bray/Burgess/Baker den theoretisch-angenommenen Durchmesser mit dem tatsächlich-festgestellten Durchmessers der para-erythrozytären Formen. Für den Tag 15 nehmen die Forscher einen Durchmesser von 22 μ an und messen hingegen 33 μ ; für Tag 16 wird eine Größe von 27 μ angenommen, tatsächlich messen sie 30 μ .⁵³⁷ Dies erklären die Forscher wie folgt: „If progressive 1st and 2nd generation growth is assumed then the variation between theoretical and real figures on the 15th and 16th days can be explained only by assuming the persistence of some large 1st generation forms which have increased the real average diameters on these 2 days. On the other hand a persisting and irregularly growing single generation might give similar figures.“⁵³⁸

⁵³⁵ Bray et al. 1963, S. 1–2

⁵³⁶ Bray et al. 1963, S. 2–10

⁵³⁷ Siehe hierzu die Tabelle 2 auf Seite 11: Bray et al. 1963

⁵³⁸ Bray et al. 1963, S. 11

Es wird deutlich, dass die Forscher von verschiedenen Generationen des Parasiten in der Leber ausgehen und ihre Ergebnisse diesen Annahmen entsprechend deuten. So führen sie an, dass der Parasit am 19. Tag als sich entwickelnder und geborstener Schizont häufiger vorkommt als am 9. Tag und dass diese Form an den anderen Tagen abwesend sei. Unklar bleibt hier jedoch, welche Tage gemeint sind und ob sie daraus schließen, dass der Parasit zwischen dem 9. und 19. Tag eine weitere Entwicklung durchläuft. Für die Forscher steht fest: „This evidence seems to us to provide very good support for the hypothesis of a growing 2nd generation. Otherwise it would have to be assumed that a proportion of sporozoite initiated schizonts burst on the 9th day, another smaller proportion burst on the 19th day and yet others persist up to the 38th day.“⁵³⁹ Mit der letzten Angabe beziehen die Wissenschaftler die Ergebnisse der Bray-Studie von 1957 ein. Für Bray/Burgess/Baker unterstützt ihre Experimentalserie die Hypothese von „successive growing exo-erythrocytic generations of *P. ovale*“⁵⁴⁰, also die Erklärung der Rückfälle durch den immer wiederkehrenden Befall der Leberzelle durch den Parasiten.

1967 kommentiert Garnham die Ergebnisse wie folgt: „It is doubtful, however, if the observations of Bray et al. (1963) on *P. ovale* in chimpanzees really demonstrated the occurrence of successive generations of the tissue phase of this parasite; in fact, the authors themselves state that the hypothesis is far from proved by their results. Nevertheless, the presence of bursting mature exoerythrocytic schizonts on the 19th day after inoculation of sporozoites and their absence in the intervening period between the 9th and 19th days is suggestive that a second generation had been produced. We know that a few exoerythrocytic schizonts of primate malaria parasites may continue to grow for some days after the normal duration of the primary cycle; also a limited number of exoerythrocytic schizonts are often found to be retarded in growth. It is therefore possible to interpret the observations on *P. ovale* as varying aspects of prolongation or retardation of primary exoerythrocytic schizogony. The same can be said in regard to experiments with *P. cynomolgi*, in which biopsies were performed 35 days after infection and numerous exoerythrocytic schizonts were observed (Garnham and Bray, 1956).“⁵⁴¹

4.3.1.3 Kritik an der Hypothese vom exo-erythrozytären Stadium als Ursache der Rückfälle

Garnham sieht somit in diesem Aufsatz keinen Beweis für die Existenz der Entstehung einer zweiten Generation durch die erste Generation. Für ihn gehen die Autoren von einer suggestiven Annahme aus, dass die Abwesenheit des Parasiten zwischen dem 9. und 19. Tag durch die Replikation des Parasiten von der ersten in die zweite Generation bedingt ist. Wie oben aufgezeigt schreiben die Autoren nicht eindeutig, an

⁵³⁹ Bray et al. 1963, S. 11

⁵⁴⁰ Bray et al. 1963, S. 11

⁵⁴¹ Garnham 1967, S. 59–60

welchen Tagen sie die Abwesenheit des Parasiten annehmen, es bleibt dem Leser überlassen, wie er diese Textpassage deutet. Hinzu kommt, dass der Aufsatz nicht deutlich macht, ob sie den Parasit zwischen dem 9. und 19. Tag überhaupt untersuchen und damit die Abwesenheit belegen. Anhand der Biopsieentnahmen bei den Affen kann der Leser jedoch nachvollziehen, dass an diesen Tagen keine Biopsie erfolgte und somit keine Untersuchung, was wiederum keinen Rückschluss auf die An- bzw. Abwesenheit des Parasiten zulässt. Eine systematische Nachverfolgung der Entwicklung des Parasiten, wie zu Beginn der Untersuchung von Bray/Burgess/Baker als Notwendig angesehen, um eine lückenlose Parasitenentwicklung aufzuzeigen, erfolgt somit nicht.

Die Ursache der Rückfälle in den exo-erythrozytären Stadien des Parasiten zu sehen, wie es Shortt/Garnham oder Bray in ihren Aufsätzen darlegen, erfolgt nicht uneingeschränkt. Noch 1971 hält Coatney in seinem Buch über *The primate malarial* fest, dass das Konzept von Schorrt/Garnham zwar weitgehend aber nicht allgemein anerkannt wird. Als Kritiker führt er Huff⁵⁴², Huff/Coulston⁵⁴³ und Failey⁵⁴⁴ auf. Failey beispielsweise glaubt nicht an ein kontinuierliches, exoerythrozytäres Stadium, also nicht an ein wiederholtes Heranwachsen des Parasiten und wiederholten Befall von Leberzellen.⁵⁴⁵

Als Beispiel soll hier die Argumentationsweise zwischen Bray und Corradetti dienen. So setzt sich Bray 1967 in einem Aufsatz im *Journal of the Faculty of Medicine Bagdad*⁵⁴⁶ mit den Ansichten von Augusto Corradetti auseinander, die Corradetti in einem in russischer Sprache verfassten Aufsatz⁵⁴⁷ vertritt. Dieser Aufsatz wurde bei der WHO ins Englische übersetzt. Auf dieses Dokument (WHO Mal/66/565) bezieht sich Bray bei seinen Ausführungen 1967. Da beide Texte (russischer Aufsatz und WHO Übersetzung) hier nicht vorliegen, kann die Argumentationsweise von Corradetti in diesem Artikel nur durch den Filter der Sichtweise von Bray referiert werde. Letzteres ist natürlich durch die subjektive Meinung von Bray gefärbt. Aber sie zeigt deutlich auf, mit welchen Fragen sich die damalige Forschung zu diesem Thema auseinandersetzt. Zum anderen zeigen frühere Artikel von Coradetti seine Argumentationsweise auf. In einem Aufsatz von 1950 *Studies on relapse in blood-induced infections from Plasmodium malariae und Plasmodium cynomolgi* wird deutlich, dass Coradetti in der Tradition des Italiensers Amico Bignami steht. Bignami vertrat 1910 die Meinung, dass die Rückfälle auf die Persistenz von endoerythrocytären Parasiten zurückzuführen sind. Diese Persistenz steht in Verbindung mit einer zunächst aufgebauten Immunität gegenüber den Parasiten, die dann schwächer wird und zu einem Rückfall führt.⁵⁴⁸ Der

⁵⁴² Huff 1948

⁵⁴³ Huff und Coulston 1948

⁵⁴⁴ Fairley 1949

⁵⁴⁵ Coatney et al. 1971, S. 34

⁵⁴⁶ Bray 1967

⁵⁴⁷ Corradetti 1965

⁵⁴⁸ siehe Übersetzung von Bignami in: Corradetti und Verolini 1950, S. 327

Begriff endoerythrozytär findet sich nur bei italienischen Forschern und wird von anderen Forschern nicht übernommen.⁵⁴⁹ Der griechische Präfix endo ist eine nähere Beschreibung für den Aufenthaltsort des Parasiten, der sich im Inneren des Erythrozyten befindet. Unklar ist, warum die italienischen Forscher diese Lokalisation extra betonen. So sprechen Corradetti und Felice Verolini auch von hepatic endoepithelial forms, wenn sie sich auf die pre-/exo-erythrocytären Formen der Parasiten beziehen.⁵⁵⁰

Deutlich wird in dem oben angeführten Artikel auch, dass Corradetti den Vorgang des Rückfalls als solches sieht ohne ihn von dem Herkunftsort herleiten zu wollen. Sowohl für den Rückfall der von persistierenden Blutparasiten als auch durch andere Möglichkeiten ausgelöst wird, bezeichnet Corradetti als relapse. Begründet liegt dies in den Zweifel an der Theorie von Gewebeparasiten, die Corradetti äußert: „The opinion that relapses should be exclusively dependent on the presence of hepatic endoepithelial forms is difficult to support. It would be necessary first to demonstrate the presence of hepatic endothelial forms in blood-inoculated mammals, and subsequently to demonstrate that relapses are dependent on these forms only. In the present state of knowledge, Bignami's interpretation of the mechanism of relapses still remains the most satisfactory.“⁵⁵¹ Anfang der 60iger Jahre erkennt Corradetti die Existenz des Gewebezyklus an, sieht aber immer noch den persistierenden Blutparasiten den Auslöser der Rückfälle: „Many facts support the opinion that red cell parasites alone can be sufficient to produce relapses“.⁵⁵²

Kommen wir nun auf die Auseinandersetzung zwischen Bray und Corradetti zurück, der sich in dem 1967 erschienenen Aufsatz von Bray nachvollziehen lässt und der auf einen in Russisch 1965 erschienen Aufsatz von Corradetti, wie oben dargelegt, Bezug nimmt. Dass Bray nur die für ihn relevanten Unterschiede und Übereinstimmungen aus dem Corradetti Text hervorhebt, liegt nahe. Daher bleiben weitere Aspekte, die vielleicht zur heutigen Zeit interessant sein könnten, im Ungewissen. Dass hingegen Corradetti mit seinen Ansichten 1965 nicht ganz falsch lag, zeigt ein weiterer Aufsatz von ihm, den er 1981 zu Ehren von Garnham About Relapses in Human Malaria verfasst hat.⁵⁵³ Hier stellt er kurz einen Überblick über den Verlauf der Entwicklung zum Thema *relapse* dar und geht auch auf seinen Aufsatz von 1965 ein. Corradetti legt dar, dass sein russischer Aufsatz die Ergebnisse von Shortt/Garnham über das Auffinden von Parasiten nach 105 und 102 Tagen, welches von den Autoren als exo-erythrozytäres Stadium angesehen wird, diskutiert. „[] I expressed the view that those schizogonies could derive directly from the sporozoites, more than from the merozoites of a second or following exo-erythrocytic generation.“⁵⁵⁴ Corradetti macht

⁵⁴⁹ Bray 1957e, S. 1–3

⁵⁵⁰ Corradetti und Verolini 1950, S. 330

⁵⁵¹ Corradetti und Verolini 1950, S. 331

⁵⁵² Corradetti 1961, S. 48

⁵⁵³ Corradetti 1981

⁵⁵⁴ Corradetti 1981, S. 76

hier deutlich, dass er den Ausgangspunkt für Rückfälle in der ersten Generation des Parasiten sieht, nicht so sehr in einer zweiten oder nachfolgenden Generation. Ob Corradetti dies nun wirklich so in seinem Aufsatz darlegt und Bray dies falsch interpretiert, könnte letztendlich nur durch das Studium des Originalartikels geklärt werden.

Für Corradetti basieren nach Bray die Rückfälle, sowohl die, die durch Blut hervorgerufene Malaria, wie auch die durch Sporoziten induzierte Malaria, auf einer kontinuierlichen Persistenz des Parasiten in den Erythrozyten. Damit stellt diese Ansicht Corradettis eine konträre Deutung zu der von Shortt Garnham Bray und anderen Autoren angenommenen Ursache der Persistenz von Gewebeformen als Grund für Rückfälle dar. Bray verdeutlicht die Problematik, die zu dieser Zeit zu diesem Thema vorherrscht: er weist in seinem Aufsatz daraufhin, dass seine weiteren Ausführungen nur seine Überzeugung seien, seine Annahmen, eben keineswegs Fakten darstellen.⁵⁵⁵

In verschiedenen Fragen stimmt Bray mit Corradetti überein, aber Unterschiede sieht er hauptsächlich⁵⁵⁶ in folgenden Annahmen: die Rückfälle vom Typ St. Elizabeth- oder Chesson-Stamm bei *P. vivax* werden auf persistierende exo-erythrozytäre Stadien in der Leber zurückgeführt. Dabei stützt er sich unter anderem auf eine Untersuchung von Cooper/Ruhe/Coatney, bei der keine Parasiten bei einer Blutuntersuchung nachgewiesen werden konnten.⁵⁵⁷ Außerdem führt Bray Untersuchungen über Medikamente an, wobei festgestellt wurde, dass 8-Amino-Chinoline gegen exo-erythrozytäre Stadien wirken, hingegen 4-Amino-Chinoline nicht.⁵⁵⁸ „The main point to be made is that I do not believe in any single unifying theory of the causation of all reactivations of the erythrocytic phase of primate malaria parasites.“⁵⁵⁹

Im Anschluss bemängelt Bray die Argumentationsweise von Corradetti, der den Nachweis von exo-erythrozytären Formen nicht als hinreichenden Beweis für deren Existenz ansieht und daraus schlussfolgert: „No additional findings of this nature have ever been observed in simian or human malaria“.⁵⁶⁰ Um diese Ansicht Corradettis zu widerlegen, führt Bray zahlreiche Aufsätze an, in denen das exo-erythrozytäre Stadium seiner Meinung nach nachgewiesen wurde.⁵⁶¹

Das Argument von Corradetti, der das Auffinden des exo-erythrozytären Stadiums bei *P. knowlesi* eher mit dem Stadium bei *Hepaticocystis kochi* in Verbindung bringen will, und dass der Beweis einer zweiten und noch weiterer Generationen noch fehlt, ist Brays Meinung nach mit dem Nachweis der zweiten Generation bei *P. ovale*

⁵⁵⁵ Bray 1967, S. 1

⁵⁵⁶ Siehe weitere Gründe: Bray 1967, S. 2

⁵⁵⁷ Cooper et al. 1949

⁵⁵⁸ Hawking und Thurston 1952; Eyles und Coatney 1962

⁵⁵⁹ Bray 1967, S. 3

⁵⁶⁰ Zitiert nach: Bray 1967, S. 3

⁵⁶¹ Bray bezieht sich auf: Shortt et al. 1954; Bray 1957e; Rodhain 1956b; Garnham und Bray 1956; Bray 1957d; Eyles 1960; Eyles und Coatney 1962; Bray et al. 1963; Bray und Garnham 1953

wiederlegt.⁵⁶² Dass dieser Nachweis, der von Bray/Burgess/Baker durchgeführt wurde, nicht ganz unumstritten ist, zeigt die oben aufgeführte und diskutierte Kritik an der Deutung der Untersuchungsergebnisse.

Die Frage nach der Beziehung zwischen zweiter Parasitengeneration und der Zwischenwirtszelle, der Leberzelle, ist auch für Bray noch nicht geklärt, denn er hält fest: „The fact that the postulated second generation forms are not found in contiguous liver cells is a good point, and one for which I have no convincing explanation except to suppose that the merozoites are carried to new liver cells by the blood, and are thus dispersed.“⁵⁶³

Weiterhin diskutiert Bray das Argument Corradetti's, das die verringerte Anzahl des Parasiten der ersten Generation an Tag 16 und 18 gegen die Existenz einer zweiten Generation spräche. Dies sieht Bray nicht gegeben und führt die Verringerung der Schizogonie zwischen der zweiten und dritten Generation bei *Eimeria tenella* als Beispiel für die Existenz eines Rückganges bei Parasiten an. Außerdem kritisiert Bray, dass Corradetti seine Annahme „the number of hepatic schizonts arising falls to zero immediately after the production of the merozoites arising from the sporozoites“ nicht überprüft habe. Auch hier führt Bray als Gegenargument seine Untersuchung zu *P. ovale* an: „At least I can point to schizonts occurring late in infections and the existence in *P. ovale* infections of mature exo-erythrocytic schizonts only at 9 and 19 days after sporozoite infection [] to support the theory of continuing generations of exo-erythrocytic schizogony in primate malaria infections other than that due to *P. falciparum*.“⁵⁶⁴ In dieser Aussage Brays wird die oben aufgeführte Unklarheit in dem bereits diskutierten Artikel zu *P. ovale* näher erläutert. Bray geht davon aus, dass vollentwickelte Schizonten bei *P. ovale* an Tag 9 und 19 nachgewiesen wurden und dass daher bei den Schizonten von Tag 19 von einer zweiten Generation auszugehen sei. Zwischen Tag 9 und 19 haben die Forscher um Bray seiner Meinung nach keine vollentwickelten Schizonten nachgewiesen. Jedoch sei hier auf die schon oben erwähnte Kritik hingewiesen: Der Aufsatz führt nicht auf, ob zwischen den Tagen 9 und 15 überhaupt Biopsien entnommen wurden, um eine systematische Überprüfung der Schizontenentwicklung bei *P. ovale* nachzuvollziehen. Ganz im Gegenteil, es muss angenommen werden, dass die Biopsieentnahme nicht erfolgte und somit kein Nachweis von Schizonten zwischen den Tagen 9 und 15 (vollentwickelte Schizonten erst am Tag 19) vorliegen kann. Ganz abgesehen davon, wäre bei einer womöglich doch durchgeführten, aber nicht veröffentlichten Biopsieentnahme noch kein Nachweis dieser Nichtexistenz gegeben, da die Histologie womöglich wegen Färbemängeln die Parasiten nicht zeigt (siehe z. B. Problematik bei Blutaussstrichen Kapitel 3.2, die stellenweise auch bei Gewebeschnitten in der Literatur angesprochen wird).

⁵⁶² Bray 1967, S. 3–4

⁵⁶³ Bray 1967, S. 4

⁵⁶⁴ Bray 1967, S. 4

Letztendlich verdeutlicht der abschließende Satz von Bray das Dilemma, in welchem die Forschung in dieser Zeit steckt: "I hope I have made it plain that I do not believe that the reactivation of erythrocytic infection in malaria is due either wholly to persisting exo-erythrocytic infection, or wholly to persisting erythrocytic infection. Rather, I think it is due to the former in some cases and the latter in others."⁵⁶⁵

4.3.1.4 Zweifel an einer zweiten, dritten oder weiteren Generation des Parasiten als Ursache der Rückfälle

Die Hypothese, dass die Rückfälle durch ein exo-erythrozytäres Stadium entstehen, bei welchem der Parasit in den Leberzellen eine Entwicklung durchläuft und nach dieser erneut Leberzellen befällt, wird wie bereits kurz dargelegt schon früh angezweifelt. 1967 hält Garnham, einer der Urheber dieser Hypothese, hierzu fest: „It is still not established if the late liver schizonts are the result of a continuous process of secondary exoerythrocytic schizogony, as we originally postulated, or of a condition of dormancy of the first invaders.“⁵⁶⁶

10 Jahre später hält Garnham die Gründe fest, warum er und die Verfechter dieser Hypothese wie Shortt und Bray falsch lagen: (1) wenn man von einer Produktion von histotropischen Merozoiten ausgeht, müsste das Vorliegen von sekundär entstandenen exo-erythrozytäre Schizonten neben geborstenen Schizonten histologisch nachzuweisen sein, was nie festgestellt wurde. (2) der nicht reagierende Immunstatus des Wirtes ist mit einer Theorie des periodischen Stroms von Merozoiten, der alle 8 Tage stattfindet, nicht in Einklang zu bringen; auch wenn man berücksichtigt, dass eine Immunantwort negativ ausfällt, wenn der Parasit neue Antigene ausbildet. (3) wenn man davon ausgeht, dass der Parasit durch Umwandlung kontinuierlich spätere Generationen ausbildet, müsste man erwarten, dass man ihn häufiger in der Leber nachweisen kann; dies ist jedoch nicht der Fall. Im Allgemeinen sieht Garnham aber seine ursprünglichen Beobachtungen bei *P. cynomolgi* über die persistierenden Parasiten in der Leber durch andere Autoren wie Hawking⁵⁶⁷ und Eyles⁵⁶⁸ gestützt.⁵⁶⁹ Nur wird diese Existenz von persistierenden Parasiten auch nach langer Zeit nach Inokulation anders gedeutet. Sie werden nicht mehr als das Produkt einer zweiten oder weiteren Generation gesehen, sondern als persistierende Parasiten der ersten Generation.

⁵⁶⁵ Bray 1967, S. 5

⁵⁶⁶ Garnham 1967, S. 63

⁵⁶⁷ Hawking et al. 1948

⁵⁶⁸ Eyles 1960

⁵⁶⁹ Garnham 1977, S. 5

4.3.2 Weitere Überlegungen zur Entstehung von Rückfällen

Neben der Überlegung über das exo-erythrozytäre Stadium als Ursache für Rückfälle wurden in der Forschungsliteratur auch anderen Möglichkeiten diskutiert, die hier allerdings nur kurz dargelegt werden sollen.

4.3.2.1 Heterologe Sporozoiten als mögliche Verursacher der Rückfälle

Eine mögliche Antigenvariation, d. h. eine Änderung der Parasitenantigene während seines Entwicklungszyklus in der Leber des Wirtes, als Ursache für Rückfälle untersuchen Ende der 1960er Jahre die englischen und amerikanischen Forscher A. Voller und R. Rossan. Sie veröffentlichen hierzu in der englischen Zeitschrift *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* vier Aufsätze⁵⁷⁰, in denen sie den Zusammenhang zwischen Sporozoiten von *P. cynomolgi* und *P. knowlesi* und der Immunität des Wirtes untersuchen. In der Diskussion des ersten Aufsatzes halten sie fest: „Thus the classical view that relapses may be due to a waning of host immunity cannot be entirely discounted on the evidence available. Our results suggest that a relapse could occur several weeks after natural or drug-mediated cure of a primary infection, and that this relapse could even be initiated by parasites of the same antigenic type as the initial infection.“⁵⁷¹ Die Frage nach Genvariationen in der Entwicklung des Parasiten im Wirt und Zwischenwirt soll hier nur kurz angesprochen werden, da dies nur zum Teil der Suche nach der Erklärung von Rückfällen dient. So kann diese Frage hier nicht ausdiskutiert werden. Um die Beschäftigung mit diesem Thema zu verdeutlichen, soll hier ein Kommentar von Garnham 1977 zu diesen Untersuchungen von Voller/Rossan angebracht werden: “But these experiments did not exclude the possibility that rapid variation took place in the first days of the relapse nor that a subpatent blood infection may have been the source of the variant.“⁵⁷²

4.3.2.2 Gibt es verschiedene Sporozoitenarten?

Verschiedene Sporozoitenarten als Ursache für Rückfälle vermuten die russischen Forscher N. A. Tiburskaja/P. G. Sergiev/O. S. Vrublevskaja. Demnach seien die Sporozoiten, die eine lange Inkubationszeit mit einem kurz danach einsetzenden Rückfall (short-term relapse) initiieren, von den Sporozoiten zu unterscheiden, die eine kurze Inkubationszeit mit einem längeren Intervall der Rückfälle (long-term relapse) auslösen. 1968 veröffentlichen die Forscher im *Bulletin der WHO* einen Aufsatz zu verschiedenen Stämmen von *P. vivax*. In diesem Aufsatz werten sie verschiedene Ergebnisse aus, die bei Patienten eines psychoneurologischen Krankenhauses in

⁵⁷⁰ Voller und Rossan 1969d; Voller und Rossan 1969c; Voller und Rossan 1969a; Voller und Rossan 1969b

⁵⁷¹ Voller und Rossan 1969d, S. 55

⁵⁷² Garnham 1977, S. 5

Moskau beobachtet werden konnten. Während der bei ihnen angewandten Malariatherapie wurden sie durch verschiedene *Anophelen* Arten mit 10 verschiedenen *vivax*-Stämmen infiziert. Diese Stämme entstammen vor allem gemäßigten Klimazonen, aber auch subtropischen Zonen.⁵⁷³ Bei der Auswertung der Beobachtungen kommen die russischen Wissenschaftler zu dem Schluss, dass:

- 1) die Jahreszeit, wann die Infektion stattfand, keinen Einfluss auf die Rückfälle besitzt;
- 2) die Anzahl der inokulierten Sporozoitenzahl ebenfalls keinen Einfluss auf die Rückfälle haben,⁵⁷⁴
- 3) bei einer kurzen Inkubationszeit der Rückfall nach 8-12 Monaten erfolgt; Rückfälle treten bei 83% der Patienten, die mit gegen Schizonten gerichteten Medikamenten behandelt wurden, auf, bei einigen Patienten in Gruppen von Attacken mit einem 1-2 monatigem Intervall;
- 4) bei einer langen Inkubationszeit der Rückfall nach 3 Monaten erfolgt; Rückfälle treten nur bei einer kleinen Gruppe der Patienten auf (39%) und kein Patient hatte mehr als zwei Rückfälle.⁵⁷⁵
- 5) bei Einsatz von Medikamenten auf Chininbasis während des ersten Anfalls, die Rückfallquote bei Stämmen mit kurzer Inkubationszeit zurückgehen, während sie bei Stämmen mit langer Inkubationszeit ausbleiben.⁵⁷⁶

In der Nachfolge dieser Überlegungen muss auch der Aufsatz des Russen S. D. Moshkovski⁵⁷⁷ gesehen werden, der 1973 ebenfalls zwei verschiedene Typen von Sporozoiten gegeben sieht. Der erste Typ von Sporozoiten löst einen frühe Malariaattacke aus, gefolgt von einem long-term relapse, während der andere Typ von Sporozoiten latent bleibt.⁵⁷⁸

Die Theorie der verschiedenen Sporozoitenarten führt bei A. Lysenko/ A. Beljaev/ V. Rybalka dazu, davon auszugehen, dass die Sporozoiten eine polymorphe Charakteristik besitzen, die von Genen kontrolliert werden. Sie sprechen von Brady- bzw. Tachysporozoiten. In ihrer Untersuchung zu Population studies of *Plasmodium vivax*. 1. The theory of polymorphism of sporozoites and epidemiological phenomena of tertian malaria, die im Bulletin der WHO 1977 erschien, liegt der Schwerpunkt der Experimente auf *P. vivax*. Aber bereits im ersten Absatz ziehen sie eine Linie zu weiteren Plasmodienarten, die wie *P. vivax* sogenannte true relapse hervorrufen. Dies wären neben den Affenplasmodien *P. cynomolgi*, *P. fieldi*, *P. simiovale* und *P. schwetzi* auch das humanpathogene *P. ovale*.⁵⁷⁹ True relapse sind Rückfälle, „i. e. renewed asexual parasitaemia following a period in which the blood contains no detectable

⁵⁷³ siehe hierzu Tabelle 1: Tiburskaja et al. 1968, S. 448

⁵⁷⁴ Tiburskaja et al. 1968, S. 451

⁵⁷⁵ Tiburskaja et al. 1968, S. 454

⁵⁷⁶ Tiburskaja et al. 1968, S. 456

⁵⁷⁷ Moshkovski 1973

⁵⁷⁸ wiedergegeben nach: Shute et al. 1976, S. 479

⁵⁷⁹ Lysenko et al. 1977, S. 541

parasites , die bei *P. vivax* and *P. ovale* Infektionen auftreten und “represent the renewal of parasitaemia by merozoites originating from hepatic schizonts which have matures from dormant liver forms termed hypnozoites .⁵⁸⁰ Sie sind somit eng mit den im nachfolgenden aufgeführten Hypnozoiten vergesellschaftet.

Für ihre weiteren Überlegungen und Untersuchungen stellen A. Lysenko/ A. Beljaev/ V. Rybalka vier Postulate auf, die zwar nicht neu, aber in ihrem Ganzen in einer Theorie neu formuliert sind. „The first postulate: exoerythrocytic (EE) schizogony is a direct (non-cyclic) process. The second postulate: sporozoites are polymorphic, and the duration of EE development of the progeny of an individual sporozoite is a polymorphic characteristic. The third postulate: the duration of EE development is controlled by several loci. The fourth postulate: the progenies of sporozoites belong to different phenotypes from independent lines of erythrocytic schizonts.⁵⁸¹ Neben diesen vier Postulaten sehen die Forscher vier zusammenhängende Prozesse: Mücken inokulieren eine heterologe Mischung an Sporozoiten; Tachysporozoiten beginnen sofort mit ihrer Entwicklung; Bradysporozoiten entwickeln sich nach einer zeitlich ausgedehnten Ruhephase; und die Dauer der Keimruhe ist genetisch vorgegeben. Eine kleine Tabelle verdeutlicht ihre Vermutungen. Danach initiieren Tachysporozoiten eine reine Tachysporozoiten-infektion mit einer kurzen Inkubationszeit ohne späte Rückfälle, Bradysporozoiten eine reine Bradysporozoiteninfektion mit einer langen Inkubationszeit und eine Mischung aus Tachy- und Bradysporozoiten eine gemischte Infektion mit einer kurzen Inkubationszeit und Rückfälle, die nach längerer Zeit auftreten.⁵⁸²

Nach Meinung der Forscher erklären diese Theorien verschiedene Phänomene hinsichtlich der Rückfälle bei Malaria. Allerdings reichen sie nicht aus, um als bewiesen angesehen zu werden. Weiter Experimente müssten ihre Validität herstellen. Unter den von ihnen aufgeführten möglichen Nachweisen zu dieser Validität führen sie auch Studien zu analogen Phänomenen bei anderen Plasmodienarten auf, speziell zu *P. ovale*, die Spezies, die ihrer Meinungen nach dem *P. vivax* am nächsten steht.⁵⁸³ Untersuchungen an *P. ovale* unter den oben aufgeführten Aspekten wurden jedoch, soweit bekannt, nicht durchgeführt.

4.3.2.3 Genetische Regelung?

Eine mögliche Genregulation der Sporozoiten zieht Coatney in Betracht. Er stützt sich dabei auf Ergebnisse von belgischen und russischen Forschern und auf Ergebnisse, die an den beiden Stämmen des *P. vivax*, Chesson strain und St. Elizabeth strain , erzielt wurden. So hält er fest: „I think it can be agreed that a relapse results from the maturation of tissue schizonts, but the time of their maturation, i.e., early or late, is

⁵⁸⁰ Harinasuta und Bunnag 1988, S. 710

⁵⁸¹ Lysenko et al. 1977, S. 542–543

⁵⁸² Lysenko et al. 1977, S. 543

⁵⁸³ Lysenko et al. 1977, S. 548

determined by the genetic makeup of the individual sporozoites. [] If this be true, and I think it is, then one has to assume too that in nonrelapsing malarias (*P. malariae*, *P. falciparum*, *P. inui*, and *P. knowlesi*), their sporozoites lack the mechanism for dormancy.⁵⁸⁴

4.4 Die ‚Hypnozoiten‘ als Ursache der Rückfälle

Ausgangspunkt für die weiteren Forschungen und die Akzeptanz der Hypnozoiten als Auslöser der Rückfälle ist jedoch die zuvor bereits genannte Annahme, dass Gewebeformen der Parasiten in der Leber persistieren. Allerdings setzt sich nicht die Annahme der zyklusartigen Vermehrung der Parasiten in der Leber, wie es zunächst durch Henry Shortt/Percy Garnham und Robert Bray vertreten wurde, durch, sondern die Vorstellung eines Parasiten, der ein ruhendes Stadium in der Leber einnimmt. Was diesen Parasiten dann zum Aufwachen veranlasst, ob dies beispielsweise durch eine immunologische Komponente des Wirtskörpers ausgelöst wird oder durch eine genetische Ursache bedingt ist, ist noch nicht geklärt.

4.4.1 Schlafende Parasiten als Ursache von Rückfällen

In seiner Arbeit über Latency and long-term relapses in benign tertian malaria gibt Shute an: „It is generally believed that they [the problems of benign tertian malaria] are due to insufficient treatment of the primary attack or previous relapse. Such is undoubtedly the case when, as the result of insufficient treatment, a primary attack is followed by a short-term relapse (recrudescence some few weeks later). [] There is, however, some reason for believing that long-term relapses are not due to the survival of a few asexual parasites. It is of significance that the time factor in long-term relapses is closely related to that of true latency and of latency brought about by drug prophylaxis [].⁵⁸⁵ Shute steht in der Tradition von James, dessen Überlegung 1931 dazu führte, einen weiteren Parasitenzyklus im Zwischenwirt zu vermuten, wie er in den nachfolgenden Jahren nachgewiesen wurde. Aus dieser Tradition heraus nimmt Shute „ruhende Parasiten“ an – er spricht von „bodies“⁵⁸⁶, die für die Latenz verantwortlich sind: „Whatever the explanation of latency, it would appear that it is caused by a *resting* parasite and not one which is active, such as a trophozoite. In advancing the theory that it may be the sporozoite itself which is lying dormant all these months, it is of interest to note that in the insect host B. T. [benign tertian] malarial sporozoites are able to lie dormant for several months without, apparently taking nourishment or changing their morphological character even within a wide range of temperature.⁵⁸⁷ Ausgangspunkt in Shutes Überlegungen sind die zahlreichen beobachteten Fälle, in denen die unterschiedliche Wirkung von Malariamedikamenten

⁵⁸⁴ Coatney 1976, S. 7

⁵⁸⁵ Shute 1946, S. 196

⁵⁸⁶ Shute 1946, S. 198

⁵⁸⁷ Shute 1946, S. 199

auf die einzelnen Plasmodienarten zu beobachten sind, und so schließt er in seiner Zusammenfassung: „It is suggested that relapses in *B. T. malaria* are due to a resting phase of the parasite and that a drug which successfully prevents relapses would also act as a successful causal prophylactic and vice-versa. Sporozoites are known to survive for many months in the tissue cells of the insect host and it is suggested that they also may be able to do so in the human host.“⁵⁸⁸ Shute legt hier den gedanklichen Grundstein für die Experimente von Shortt/Garnham, durch die zwei Jahre nach diesem Artikel ein persistierender Parasit im Lebergewebe nachgewiesen wurde. Aber letztere gehen zunächst davon aus, dass der Parasit eben nicht schlafend in der Zelle liegt, wie Shute hier darlegt, sondern viel mehr eine permanente Vervielfältigung durchläuft und immer wieder Leberzellen befällt.

4.4.2 Verschiedene Untersuchungen zur Hypothese der schlafenden Parasiten

Garnham weicht immer mehr von seiner zuvor vertretenen Ansicht ab, dass die Rückfälle auf Parasitenformen zurückzuführen sind, die durch einen kontinuierlichen Zyklus in der Leber persistieren. Die Parasiten stellen für ihn somit nicht mehr sekundäre Formen dar, sondern Primäre. Mit anderen Worten: „They represent latency of the sporozoite.“ Trotz dieser Erklärung bleiben für ihn weiterhin Fragen zu diesem Thema offen: „After all, the sporozoite is known to be capable of remaining alive for many months in the cells of the salivary glands of mosquitoes - so why not also in the liver? How is latency maintained? Why is the true relapse phenomenon confined to *P. vivax* and *P. ovale* in man and possible *P. cynomolgi* in monkeys? That is responsible for the relapse of *P. malariae* after 20-50 years?“⁵⁸⁹

Der Begriff true relapse, der wie hier gebraucht und in der Literatur immer häufiger auftaucht stellt eine Absonderung vom Begriff relapse dar. Der Unterschied zwischen diesen beiden Begriffen liegt in der Abwesenheit des Parasiten in der Blutbahn zwischen zwei Malariaausbrüchen, wobei nachweislich der zweite Ausbruch keine Neuinfizierung ist. Nur wenn der Parasit nicht mehr im Blut nachgewiesen werden konnte und es danach zu einem erneuten Ausbruch kommt, spricht man von true relapse. Die Entwicklung der Begriffe relapse, recurrences und recrudescence wird in Kapitel 5.1 dargelegt.

Die These der persistierenden Sporozoiten, die in der Leber ruhen und sich nicht kontinuierlich neu bilden, sieht Garnham durch ein Experiment unterstützt, welches den Einfluss der Sporozoitenzahl auf die Rückfallrate untersucht. Die Rückfallrate beeinflusst sehen die amerikanischen und englischen Forscher McWilson Warren/Kendall G. Powers/Percy Garnham/Tsugiye Shiroishi, die mit Bestrahlung und Dilution die Zahl der Sporozoiten herabsetzten, im Gegensatz zu den Beobachtungen russischer Forscher.⁵⁹⁰ „[] the fewer the sporozoites, the fewer the relapses []“⁵⁹¹,

⁵⁸⁸ Shute 1946, S. 200

⁵⁸⁹ Garnham 1973, S. 517

⁵⁹⁰ Warren et al. 1974, S. 270–271

so fasst Garnham später das Ergebnis des Experimentes zusammen. Mit ihrem Experiment hätte man zwar nicht den Mechanismus der Rückfälle bei der Malaria bestimmt, aber gezeigt, dass die bisherige Annahme von Shortt/Garnham über einen kontinuierlichen Zyklus in der Leber nicht zutreffen kann. Denkbar sei, dass ein einziger Sporozoit den Ablauf einer Malariainfektion initiieren kann.⁵⁹²

Die verlängerte Inkubationszeit bei *P. vivax* ist Gegenstand einer Untersuchung an der britische und rumänische Forscher beteiligt waren und die Garnham 1977 als wegweisend für die nachfolgenden Jahre deutet.⁵⁹³ Die Wissenschaftler um Shute variieren in ihren Experimenten die Menge der inokulierten Sporozoiten (10, 100, 1000 und 100 000 Sporozoiten) des Nord-Koreanischen *vivax*-Stamms und stellen einen Einfluss auf die Präpatenzperiode fest: bei wenigen Sporozoiten erfolgt eine lange Inkubationszeit; bei vielen Sporozoiten erfolgt sehr schnell der Ausbruch der ersten Malariaattacke.⁵⁹⁴ Ihre Forschungsergebnisse verbinden sie u. a. mit der Frage der Rückfälle bei Malaria. In ihrer Diskussion gehen sie u. a. auf die oben ausgeführten Feststellungen von Moshkovski ein. Wenn man ihrer Meinung nach die Feststellungen von Moshkovski und ihre Beobachtungen verbindet, so ist es wahrscheinlich „that the long-term relapse and prolonged prepatency represent one and the same phenomenon, i. e. dormancy for many months of a certain type of sporozoite. [] One can only conclude that in relapses some sporozoites (or their immediate successor) persist in a dormant condition and resume activity in about a year.“⁵⁹⁵

Trotz dieser Ergebnisse aus verschiedenen Experimenten und verschiedenen Überlegungen hält Garnham 1977 zu diesem Thema fest: “The negative conclusion is that there is no direct evidence of dormancy of the parasite, as no resting stages enclosed within a cyst have been observed in primate malaria. Yet dormancy of a special type of sporozoite in the liver seems most probable, and offers a better explanation of the phenomena than the previous theory of repeated cycles of exoerythrocytic schizogony.”⁵⁹⁶

4.4.3 Ein neues Untersuchungsverfahren: Fluoreszierende Antikörper

Die Untersuchung und Erforschung des Parasiten im Wirt bzw. Zwischenwirt erfolgte seit seiner Entdeckung mittels Mikroskop. Dabei war man von der Herstellung und der Färbung von Präparaten, wie bereits in dieser Arbeit dargelegt, besonders abhängig. Ein neues Nachweisverfahren hielt Anfang der 60iger Jahre Einzug in die Malariaerforschung und –diagnostik: die Fluoreszenzmikroskopie. Eine ausführliche Darlegung der Entwicklung und der Historie dieses Verfahrens würde hier zu weit

⁵⁹¹ Garnham 1977, S. 7

⁵⁹² Warren et al. 1974, S. 270–271

⁵⁹³ Garnham 1977, S. 5

⁵⁹⁴ siehe Graphik: Shute et al. 1976, S. 476

⁵⁹⁵ Shute et al. 1976, S. 479

⁵⁹⁶ Garnham 1977, S. 9

führen. Daher sei an dieser Stelle auf einen Aufsatz von John E. Tobie verwiesen, der in Kürze die vorangegangenen Entwicklungen darlegt.⁵⁹⁷

Diese neue Technik basiert auf einer Antigen-Antikörper Interaktion. Dabei wird ein Antigen des Parasiten identifiziert und ein ihn identifizierender Antikörper kreiert. Dieser Antikörper ist mit einem fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt, dem *Florescein Isothiocyanat*, der unter dem Fluoreszenzmikroskop aufleuchtet.

Als Untersuchungsmaterial dient zum einen das Blut des Patienten,⁵⁹⁸ zum anderen wird das Verfahren in der Folge auch bei der Suche nach den Gewebeformen der Malariaparasiten verwandt. Die vielfältige Anwendung in der Malariadiagnostik kann hier nicht dargelegt werden, daher werden hier beispielhaft Arbeiten besprochen, die sich auf das *P. ovale* beziehen und die mittels dieses Verfahrens den Parasitennachweis erbringen.

Dass die Titerbestimmung von Patientenserum bei Malariaerkrankungen nicht immer einfach und zur Bestimmung der Parasitenart geeignet ist, zeigt ein klinischer Fallbericht einer Forschergruppe um N. N. Gleason. Sie untersuchen vier Fälle von *P. ovale* bei amerikanischen Soldaten, die in Vietnam stationiert waren. Neben der herkömmlichen Bestimmung des Parasiten mittels Histologie, wendet man auch die fluoreszierenden Antikörper zur Identifikation der Parasitenart an. Auffällig ist, dass bei der histologischen Untersuchung vor Ort der Parasit nicht bestimmt werden konnte (Fall 2 und 4) oder mit *P. vivax* (Fall 1) verwechselt wurde. Erst durch eine Nachbestimmung durch die US National Malaria Repository konnte eine Identifizierung von *P. ovale* erfolgen. Auch die IFA Testung (indirect fluorescent antibody technique) war nicht eindeutig. Nur im Fall 4 konnte der Parasit durch einen Titer von 1:1024 (*P. malariae*-Titer 1:256; *P. vivax*- und *P. falciparum*-Titer 1:64) eindeutig als *P. ovale* identifiziert werden. Der Fall 1 weist einen *P. ovale*- und *P. vivax*-Titer von 1:256 (*P. malariae*- und *P. falciparum*-Titer 1:64), Fall 2 einen *P. ovale*- und *P. vivax*-Titer von 1:64 (*P. malariae*-Titer 1:16, *P. falciparum* 1:4) und Fall 3 einen *P. ovale*- und *P. vivax*-Titer von 256 (*P. malariae*-Titer 1:64, *P. falciparum*-Titer 1:16) auf.⁵⁹⁹

Dass die Anwendung der Immunfluoreszenz-Antikörper-Technik begrenzt ist, thematisieren 1966 Jeffery/Sodeman/Collins auf einer Tagung zur Parasitologie in Rom. Sie führen an: „Perhaps most disturbing are the technical problems involved in the FA-test. Variability of results with this test arise among different laboratories, and even from day to day in the same laboratory, through variations in the quantity and quality of reagents used in titrations, in the methodology of titration, in the illuminating equipment, and in the individuals actually making the observations. No two laboratories use the same exact techniques for preparation of antigen and antibody materials. No two individuals consistently report the same endpoints in titrations. Actual blind-trials in

⁵⁹⁷ Tobie 1964

⁵⁹⁸ siehe z. B. Bray 1962

⁵⁹⁹ Gleason et al. 1970, S. 399–400

our laboratory have shown that the same competent observer, using identical techniques and materials in duplicate testing, frequently may vary by 2 ten-fold dilutions in reporting endpoints. As a malaria research method, the FA-test appears to hold considerable promise for detection of immune response, providing the limitations of the test are recognized and the results judged accordingly.⁶⁰⁰

4.4.3.1 Fluoreszierende Antikörper als Screeningmethode des Malariaparasiten im Wirt bzw. Zwischenwirt

Neben der Möglichkeit die Parasitenart im Blut des Patienten zu bestimmen, wird dieses Verfahren auch bei einer örtlichen Suche des Parasiten im Wirt bzw. Zwischenwirt verwandt. R. Ingram und R. Caver stellen 1963 auf Grund bisheriger Ergebnisse fest, dass dies „a method for studying two important aspects of mammalian host and the immunological relationships among malarias indicated by tissue stages“⁶⁰¹ ist.

Der Arbeit von Ingram/Caver nachfolgend, veröffentlichen die Amerikaner Peter Ward und Philip Conran 1968 ihre Ergebnisse zum Nachweis von exo-erythrozytären Stadien bei der Affenmalaria *P. cynomolgi* mittels fluoreszierender Antikörper (hier die direct immunfluorescent technique). Um Antikörper gegen *P. cynomolgi* zu erhalten, wurde ein Rhesusaffe durch Blut immunisiert, welches mit Parasiten angereichert und das mit 0,5 % Saponin behandelt worden war, um eine Lyse der roten Blutkörperchen zu erreichen. Die Antikörper wurden durch eine 40% Ammoniumsulfat Lösung extrahiert und mit dem Farbstoff Fluorescein Isothiocyanat konjugiert. Das Lebergewebe von zwei Affen, die 6 bzw. 7 Tage vor der Biopsie mit *P. cynomolgi* infiziert wurden, zeigen exo-erythrozytäre Formen als „focal areas of intense fluorescence. The positive areas of the liver were sharply confined to circular and elliptical forms, which were clearly extravascular and appeared to be within cells of hepatic cords.“ Der gleiche Schnitt wurde im Anschluss mit Giemsa gefärbt. Dabei wurden die zuvor positiv-fluoreszierenden Formen als hepatische Schizonten identifiziert.⁶⁰²

Trotz dieses positiven Nachweises weisen die Autoren darauf hin, dass Fragen bleiben: „By the use of a simple, direct fluorescent-antibody technique, it has been shown that the same antibody preparation that is reactive with all erythrocytic forms of *P. cynomolgi* is highly reactive with exoerythrocytic forms of the same parasite. This is to be expected, inasmuch as both erythrocytic and exoerythrocytic forms likely contain numerous identical or cross-reacting antigens. The same cannot be said for ability of the antibody to react with other *Plasmodium* species. The antibody thus appears to be highly specific for *P. cynomolgi*. This implies that one particular antibody preparation will not be very useful for the study of exoerythrocytic forms of other species of

⁶⁰⁰ Jeffery et al. 1966, S. 230

⁶⁰¹ Ingram und Carver 1963, S. 405

⁶⁰² Ward und Conran 1968, S. 171

Plasmodium.⁶⁰³ Trotz dieser Problematiken bedeutet das Sichtbarmachen des Malariaparasiten durch die Identifizierung seines Antigens einen bedeutenden Schritt in der Forschung in der Suche nach der Ursache der Rückfälle bei der Malaria. Allerdings dauert es noch ca. 12 Jahre bevor der polnisch-amerikanische Forscher Wojciech Krotoski in seinen bahnbrechenden Forschungsergebnissen die auch noch heute geltende Ansicht zu den Hypnozoiten als Ursache der Rückfälle veröffentlicht.

4.4.3.2 Die Forschungsarbeiten von Wojciech Krotoski:

Auf dem Weg zum Nachweis von ‚Hypnozoiten‘

Wojciech Krotoski veröffentlicht 1973 zusammen mit William Collins und J. Jumper im *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* zwei Artikel: zunächst über den Nachweis von exo-erythrozytären Formen in fixiertem Ausgangsmaterial und nachfolgend die Forschungsergebnisse über das Auffinden früher exo-erythrozytärer Schizonten von *P. cynomolgi* mittels fluoreszierender Antikörper. Ausgangspunkt des ersten Artikels ist eine andere Art des zu untersuchenden Materials. Es handelt sich hierbei zwar um verschiedene Gewebe, die in der bisher verwandten Carnoy's Lösung fixiert wurden⁶⁰⁴, danach aber in Paraffin gebettet wurden und bis zu 9 Jahre alt sind.⁶⁰⁵ Der Nachweis von exoerythrozytären Stadien gelingt auch an diesen Objekten und die Forscher halten zum Schluss fest: „Our demonstration of the antigenic stability of Carnoy's-fixed exoerythrocytic stages of these simian malaras, and of the feasibility of immunofluorescent studies on fixed, paraffin-embedded tissue, should facilitate further exploration of their physiology and relapse mechanisms.“⁶⁰⁶

Bei ihrer zweiten Veröffentlichung berichten die Forscher über ein Experiment das frischgewonnenes Lebergewebe und alte Schnitte auf exo-erythrozytäre Formen untersucht. Die Inokulation von Sporozoiten in den Testaffen erfolgte direkt in die Leber. Eine Biopsie mittels Laparotomie an den Injektionsstellen erfolgte bereits nach 24 Stunden, sowie nach 72 Stunden und 6 Tagen. Hinzu kam die Untersuchung von alten Schnitten, die 4 und 5 Tage nach der Inokulation an einem Affen durch Biopsie entnommen wurden.⁶⁰⁷ Nachgewiesen werden 3-6 Tage alte Schizonten, wohingegen trotz zahlreicher Inokulation von Sporozoiten keine 24-Stunden-Formen gefunden wurden.⁶⁰⁸ Aber auch diese Forscher weisen auf Unsicherheitsfaktoren hin: „Since a given hepatic parenchymal cell may contain more than one nucleus, and since we have found it impossible to distinguish 3-day parasites with any degree of certainty from hepatic nuclear sections without the help of immunofluorescent staining – even in fields where they were known to be present – the previous report of the detection of 3-day exoerythrocytic forms of *P. cynomolgi* should possibly be reappraised. Und

⁶⁰³ Ward und Conran 1968, S. 172

⁶⁰⁴ siehe hierzu als Beispiel Ingram und Carver 1963

⁶⁰⁵ Krotoski et al. 1973b, S. 159–160

⁶⁰⁶ Krotoski et al. 1973b, S. 162

⁶⁰⁷ Krotoski et al. 1973a, S. 444

⁶⁰⁸ Krotoski et al. 1973a, S. 450

abschließend resümieren Krotoski/Collins/Jumper: „The positive identification of 4- and 3-day preerythrocytic forms of *P. cynomolgi* by specific immunofluorescence could be a significant step toward an understanding of the process of transformation of plasmodial sporozoites from the mosquito to the exoerythrocytic schizont in the primate host.⁶⁰⁹

Auffällig bei dieser Untersuchung ist, dass die Begriffe pre- bzw. exo-erythrozytäre Formen synonym verwandt werden, wie die beiden zuvor wiedergegebenen Zitate zeigen. Nachdem die Möglichkeit eines wiederkehrenden Zyklus innerhalb der Leber in den 60igern immer mehr in Zweifel gezogen wird und in den 70iger Jahren durch die These der persistierenden ersten Generation verdrängt wird, scheinen diese Begriffe nicht mehr etwas Unterschiedliches zu sein, sondern bezeichnen vielmehr Gleiches.

Ein Jahr später veröffentlicht Krotoski zusammen mit M. Omar und J. Jumper eine Untersuchung, bei der durch die Fluoreszenzmethode Oozyten in der Mücke nachgewiesen wurden. In ihrem Abstract halten die Forscher fest: „The ability of antibodies directed against the blood stages to combine specifically with intermediate forms within the sporogonic cycle in the mosquito corroborates the existence of an antigenic continuity throughout the greater portion of the parasite's cycle.⁶¹⁰ In den nachfolgenden Artikeln wird deutlich, dass der Parasit durch diese Methode an sich nachgewiesen wird, egal welche Stufe er in seinem Zyklus gerade durchläuft. Krotoski et al. führen 1982 an, dass der Parasit in der Magenwand der Mücke⁶¹¹, als freier Sporozoit, als reife pre-erythrozytäre Gewebeformen⁶¹² und in der Blutbahn⁶¹³ mit dieser Technik als Parasit durch ihn und seine Kollegen identifiziert wurde.⁶¹⁴

Auf einem Kongress über Parasitologie in Warschau 1977 treffen Garnham und Krotoski aufeinander; ersterer ein Spezialist in der Erforschung des Malariaparasiten speziell des Gewebestadiums, der wusste, dass latente Formen vorhanden waren, jedoch noch keine klare Vorstellung von ihnen hatte; letzterer ein Spezialist auf dem Gebiet der Immunfluoreszenz, der den Parasiten durch eben diese Technik nachgewiesen hatte.⁶¹⁵ Die Begegnung beschreibt Garnham drei Jahre später wie folgt: „Plus tard, au Congrès de Parasitologie de Varsovie en 1977, ai discuté du problème avec M. Krotoski de la Nouvelle-Orléans: il m'a demandé de collaborer avec lui pour quelques expériences afin de sortir de cette impasse. C'est un expert de la technique d'immunofluorescence, surtout pour la mise en évidence des parasites dans des coupes – par exemple les stades exoérythrocytaires de *Plasmodium cynomolgi*. Il pensait que cette technique serait tout à fait adaptée pour la démonstration des jeunes stades des schizontes exoérythrocytaires. Bien entendu, j'étais tout à fait d'accord. Nous nous sommes donc mis d'accord pour faire une moitié du travail (l'immuno-

⁶⁰⁹ Krotoski et al. 1973a, S. 450

⁶¹⁰ Krotoski et al. 1974, S. 344

⁶¹¹ Krotoski et al. 1974

⁶¹² Krotoski et al. 1973a; Corradetti 1966; Krotoski et al. 1978; Krotoski et al. 1981

⁶¹³ Krotoski et al. 1973a

⁶¹⁴ Krotoski et al. 1982c, S. 25

⁶¹⁵ Siehe Krotoski et al. 1978

fluorescence) chez lui, et l'autre moitié en Angleterre, par l'utilisation des colonies des singes et de moustiques de l'cole de Médecine Tropicale de Londres.⁶¹⁶ Dieses Zusammentreffen mit der Vereinbarung der Zusammenarbeit bringt jene Ergebnisse hervor, die noch heute in der Malariaforschung gelten.

4.4.3.3 Exkurs: der Begriff ‚Hypnozoit‘

Bevor der Nachweis der *Hypnozoiten* durch fluoreszierende Antikörper dargelegt wird, soll hier kurz auf den Namen und auf die historische Entwicklung, die zu dieser Bezeichnung geführt hat, eingegangen werden. Wie dargelegt wurde bisher in der Literatur von einer *resting phase parasite*⁶¹⁷ oder von *dormancy*⁶¹⁸ gesprochen. Beide Begriffe implizieren, dass der eingedrungene Parasit in der Wirtszelle eine ruhende Phase durchläuft. Unter Dormanz versteht der Biologe eine Ruheperiode, die bei Tieren wie Pflanzen zu beobachten ist. In ihr wird der Stoffwechsel gesenkt um z. B. Jahreszeiten zu überbrücken, in denen eine Weiterentwicklung schwer oder kaum möglich ist.⁶¹⁹ Man spricht von konsekutiver Dormanz, wenn der Impuls von außerhalb, z. B. auf Grund von Jahreszeiten, Dürre, Kälte, erfolgt, während bei einem genetischen Signal von einer prospektiven Dormanz gesprochen wird.⁶²⁰ Der Begriff Hypnozoit leitet sich zum einen vom griechischen Wort *hypnos* (dt. der Schlaf) ab und bezeichnet den Gott des Schlafes, zum anderen beinhaltet er das griechische Wort *zoon* (, dt. das Lebewesen).⁶²¹

1976 veröffentlichen der deutsche Biologe Heinz Mehlhorn und der südafrikanische Biologe Miles B. Markus einen Aufsatz über den Parasiten *Isospora felis* der Katze. In ihm beschreiben sie Stadien des Parasiten als *waiting stages*.⁶²² Basierend auf seinen Studien aus dem Jahre 1976 spricht Markus auch von *dormozoites*. Im gleichen Jahr zieht Markus Parallelen zum Malaria Parasiten: „If sporozoites of *Isospora* can behave in this fashion, then those of related Sporozoa, like malaria parasites, may have the ability to survive in the tissues in a similar way.“⁶²³ 1978 hält Markus im *South African Journal of Science* fest: „The name *dormozoite* was introduced for any postdivisional, dormant, sporozoite-like stage of *Isospora* found extra-intestinally. This distinctive hybrid word, from *dormire* (L.) to sleep, and *zoon* (Gr.), animal, was selected rather than the more obvious *hypnozoite* (from *hypnos* (Gr.), sleep) as *hypnocyst* has a prior protozoological meaning. While *dormozoite* is not incorrect, *hypnozoite* is philologically more acceptable, as an English word should not normally be formed from words of more than one classical or other language []. It is here proposed that

⁶¹⁶ Garnham 1980, S. 104

⁶¹⁷ Shute 1946, S. 199

⁶¹⁸ z. B. Shute et al. 1976, S. 479

⁶¹⁹ Tischler 1993, S. 79

⁶²⁰ Müller 1991, S. 186

⁶²¹ Markus 2011, S. 781

⁶²² Mehlhorn und Markus 1976, S. 21

⁶²³ Markus 1976, S. 535

dormozoite be replaced by hypnozoite. [] The hypnozoites hypothesis of relapse and latency in malaria is currently gaining favour and hypnozoite would also describe any dormant sporozoites or dormant, sporozoite-like stages in the life cycles of *Plasmodium* or other Haemosporida.⁶²⁴ In den nachfolgenden Jahren wird die Bezeichnung Hypnozoit feststehender Begriff für ruhende, latente Formen des Malariaparasiten in der Malariaforschung.⁶²⁵

4.4.4 Die Entdeckung der ‚Hypnozoiten‘: die Ursache von Rückfällen

Ein kurzer Forschungsbericht steht 1980 am Beginn einer ganzen Reihe von Ergebnissen zur Auffindung von Hypnozoiten. Forscher um Krotoski und Garnham weisen schlafende Formen am 7. und 50. Tag nach. Dabei sehen sie ihre Ergebnisse in der Nachfolge der Forschung von Shortt/Garnham 1948, Shute 1946 und der Beschreibung von ausgereiften exo-erythrozytären Schizonten, die bei *P. cynomolgi*, *P. vivax* und *P. ovale* nachgewiesen wurden, sowie auf den Nachweis von Gewebestadien bei *P. cynomolgi* durch fluoreszierende Antikörper durch Krotoski.⁶²⁶ Ausgangspunkt ist die Infizierung eines Rhesusaffen mit 12 Millionen Sporozoiten des *P. cynomolgi bastianelli*.⁶²⁷ Diese Plasmodienart ist eine Subspezies von *P. cynomolgi* und wurde 1959 durch Garnham entdeckt. Im Blutzyklus sind beide Parasiten nicht voneinander zu unterscheiden, jedoch fand Garnham im exo-erythrozytären Stadium Unterschiede, die eine Einordnung als Subspezies zu lassen.⁶²⁸

In Intervallen von 2, 12, 24 und 48 Stunden sowie 7, 50 und 102 Tagen entnehmen die Forscher Leberbiopsien. Der Affe wird an Tag 105 getötet und weitere Proben entnommen. Die Probe an Tag 7 dient zunächst der Kontrolle, um feststellen, wie die Infektion fortgeschritten ist und ob sie ausreichend Gewebeparasiten zeigt. Die Wissenschaftler finden 38 große reife Schizonten (35 µm) pro 4x9 mm Schnitt, die in den Parenchymzellen liegen. Zu ihrer Überraschung zeigen die mittels IFAT (indirect fluorescence antibody technique) gefärbten Schnitte auch „a population of very small parasites also within the parenchymal cells“. Dieser Schnitt wurde anschließend mit Giemsa nachgefärbt. Die hier identifizierten Parasiten sind zwischen 2,9 – 5,5 µm groß, weisen einen einzelnen rötlich-lila Kern auf, besitzen ein klares bis bräunliches Zytoplasma und eine feine aber eindeutig sie umgebende Membran. Die Schnitte der am Tag 50 entnommenen Biopsien wurden daraufhin ebenfalls mit der gleichen Technik gefärbt. Die Forscher finden hier ebenfalls große (30 µm) Gewebeparasiten, die in der Forschung zuvor als relapse bodies bezeichnet werden und die auch hier als solche benannt werden. Daneben finden sie aber auch jene kleinen Formen, die man bereits in der Biopsie vom 7. Tag gefunden hat, allerdings sind sie hier ein wenig

⁶²⁴ Markus 1978a, S. 105; siehe hierzu auch Markus 1978b; Markus 1978c

⁶²⁵ Siehe hierzu Markus 2011

⁶²⁶ Krotoski et al. 1980, S. 153–154

⁶²⁷ Krotoski et al. 1980, S. 154

⁶²⁸ Garnham 1966, S. 195

größer (Durchmesser von 5,7 – 7,0 μ m), was durch eine größere Menge an Zytoplasma bedingt ist. Frühere und spätere Gewebeschnitte müssen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch untersucht werden.⁶²⁹

In ihrem kurzen Kommentar betonen die Wissenschaftler um Krotoski und Garnham, dass dieses Experiment erst im nächsten Jahr richtig ausgewertet werden kann und sie hier nur die aktuellen Beobachtungen präsentieren: das Auffinden der bisher als hypothetisch angesehenen ruhenden Formen des Malariaparasiten. Diese Arbeit unterstützt die Annahme der Forscher um Shute, die 1976 davon ausgingen: „[] that certain species of malaria parasites occur in the form of two distinctive populations of sporozoites, one of which undergoes immediate development in the liver and produces merozoites that invade the blood after a normal prepatent period (7-8 days), and the other in which development is arrested for varying lengthy periods soon after the sporozoite has invaded the parenchymal cell. These are the forms – the x-bodies or hypnozoites – that ultimately become reactivated to complete their development and cause relapses .⁶³⁰

4.4.5 Erste Kritik an der ‘Hypnozoiten’-Theorie

Noch bevor der ausführliche Aufsatz zu dieser neuen Untersuchung und verschiedene Berichte über eine Experimentalserie zur Auffindung von Hypnozoiten 1982 veröffentlicht werden, setzt sich Shortt mit diesem Artikel auseinander. Als Basis für seine Diskussion dient die auf ihn und Garnham zurückzuführende, bisherige Deutungsweise der Rückfälle: dass diese von persistierenden großen Parasitenschizonten ausgehen, die nach der ursprünglichen Invasion der Sporozoiten in der Leberzelle zu finden sind.⁶³¹ Dies sind die sogenannten relapse bodies, die auch im oben dargelegten Artikel erwähnt werden.

Diese Theorie wurde, so Shortt weiter, durch Garnham angezweifelt und durch die Theorie der *dormancy* ersetzt, eine Deutung, die seiner Meinung nach noch nicht valide ist und weitere Beobachtungen erfordert. Auch die Ansicht Shutes über einen x-body, der in der Leber ruht und später einen Rückfall auslösen kann, ist Shortts Meinung nach noch nicht ausreichend nachgewiesen und bedarf ebenfalls weiterer Beobachtung. Die von Krotoski et al. beschriebenen, frühen 48 Stunden alten Stadien von *Plasmodium cynomolgi*, die durch die IFAT sichtbar wurden, wurden Shortts Angaben zufolge bereits 1954 mittels einfachem Mikroskop durch ihn, Bray und Cooper beschrieben. Die Überraschung, die die Forscher in ihrem Bericht von 1980 beschrieben, neben den reifen Schizonten auch viele kleine Parasiten zu finden kommentiert er: „My reaction to this is “why the surprise?”. With such a massive inoculation of sporozoites some of the schizonts would have been further developed than others and would have released their merozoites of which some would attack red

⁶²⁹ Krotoski et al. 1980, S. 154

⁶³⁰ Krotoski et al. 1980, S. 154

⁶³¹ Shortt 1981, S. 320

cells of the blood while some would invade liver cells to maintain the sequence of schizonts which has been demonstrated to exist. This is supposition of course but more probable than the presumption that these bodies had entered the liver cells at the time of inoculation of twelve million sporozoites and had become semipermanent inhabitants-hypnozoites-of these cells ever since that operation. Als fünften Punkt spricht Shortt die neue Namensgebung der von Krotoski et al. entdeckten Parasitenformen an. Da seiner Meinung nach in der Biopsie vom 50. Tag viele Schizonten unterschiedlicher Entwicklung vorliegen, gäbe es reife Schizonten, die eben einkernige Merozoiten entlassen und nicht *Hypnozoiten*. Warum, so Shortt, gibt man ihnen eine neue Identität?⁶³²

Ob der Grund der scharfen Attacke des Artikels von Krotoski et al. durch Shortt im Wanken seiner bis dato anerkannten Theorie liegt, sei einmal dahin gestellt. Deutlich wird, dass die neuen Erkenntnisse der Forscher um Krotoski und seine IFAT noch nicht überzeugend sind. Nicht zu Unrecht schreibt Shortt in seiner Diskussion: „These relapses may occur months or even years after the original infection. Inquiry from histologists gives a somewhat hesitating opinion that an individual liver cell may have a life of one year; we now enter the realm of speculation. If, some sporozoites, differing in structure and function - the hypnozoites - enter liver cells the question has to be answered: what happens to these when their individual liver cells reach their allotted span of existence? Does the hypnozoite now enter a new home in another liver cell and so flit from cell to cell, eventually to produce a relapse, perhaps after a long period? On the other hand does it now enter a new liver cell immediately to develop into a large schizont and produce a relapse. How then, does one know that the schizont is not one produced by the continued presence of the sequence of large schizonts? If certain sporozoites are genetically intended to become hypnozoites but eventually take on the character and function of merozoites would this not be a curious volte face in their genetic purpose?⁶³³ Die Frage nach dem Zusammenwirken von Parasit und Leberzelle und dem Überleben des Parasiten in einer Zelle, die nach einem Jahr stirbt, ist letztendlich die gleich Frage, die bereits Heinrich Ruge 1936 gestellt hat (siehe Kapitel 4.1) und die eben zu diesem Zeitpunkt immer noch aktuell ist.

Von den weiteren diskussionswürdigen Punkten soll hier nur noch ein Einwand Shortt s referiert werden. „Finally if different populations of sporozoites are accepted, two are not enough. If the mosquito attacks a case of relapsing type malaria two populations are required, one to produce the primary attack and one to produce hypnozoites. On the other hand, if the mosquito attacks a case of nonrelapsing malaria it must produce a third type of sporozoite - one which will produce only a case of non-relapsing malaria. The onus on the mosquito would be greater still if it attacked a case with a mixed

⁶³² Shortt 1981, S. 320

⁶³³ Shortt 1981, S. 320–321

infection of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*.⁶³⁴ Abschließend kommentiert Shortt diesen Artikel des distinguished scientist mit den Worten: „The imposition of strong hope upon dubious evidence und “Reduction of anomaly by matching fact to expectation .⁶³⁵

Auf diesen Artikel von Shortt geht der Italiener Corradetti in derselben Zeitschrift ein. Er stimmt mit Shortt überein, dass weitere Beobachtungen erfolgen müssen, ist im Gegensatz zu Shortt jedoch nicht abgeneigt, die Existenz von *Hypnozoiten* zu akzeptieren. Seiner Meinung nach müssten die Ergebnisse beispielsweise auch bei *P. vivax hibernans*, einem Plasmodium, bei dem die Infizierung im Herbst stattfindet, die erste Malariaattacke jedoch erst im Frühling auftritt, untersucht werden. Allerdings kritisiert er die Interpretation des durch Krotoski et al. gefundenen Gewebestadiums als *Hypnozoiten* . „It is evident that we cannot interpret as relapses these attacks which occur for the first time: they are *delayed primary attacks*. The hypnozoites are still *sporozoites* and, whenever they start their development, they can produce only *primary attacks*, more or less delayed from the moment of the mosquito biting. Consequently to consider *relapse* an eventual late development of dormant sporozoites during the infection can only produce confusion.⁶³⁶

4.4.6 Die Theorie wird zum Konzept: das Jahr 1982

1982 veröffentlichen Krotoski und Garnham mit verschiedenen weiteren Forschern die Ergebnisse des Auffindens von Hypnozoiten bei *P. cynomolgi* und *P. vivax* sowie die Anwendung des Verfahrens bei *P. knowlesi*. Dies bringt allerdings ein negatives Resultat hervor. Der erste Aufsatz in dieser Reihe beschreibt das Experiment zur Auffindung von *Hypnozoiten* und den Versuch des Parasitennachweis in den ersten 24 Stunden. Hierfür wird ein Affe mit *P. cynomolgi bastianellii* infiziert und ihm nach 2, 12, 24, und 48 Stunden, sowie nach 7, 50, 102 Tagen Lebergewebe entnommen (siehe kurzer Bericht von 1980 im British Medical Journal⁶³⁷). Am Tag 105 wird er getötet und weiteres Gewebe gewonnen. Wie bereits oben dargelegt, finden die Forscher in der Biopsie vom 7. Tag kleine Formen (5 μ m) neben großen prä-erythrozytären Schizonten (35 μ m). Auch in dem späteren Material 50, 102 und 105 Tagen tauchen diese kleinen Formen auf. Zwar sind sie in ihrer Zahl geringer, in ihrem Umfang haben sie sich jedoch vergrößert. Hauptkriterium ist ihre Einkernigkeit. Ebenso wurden in der Biopsie vom 105. Tag teilweise ausgereifte exo-erythrozytäre Schizonten (relapse bodies) gefunden, die in der Biopsie vom Tag 102 nicht nachzuweisen waren. Die Schizonten der Biopsie vom 105. Tag enthielten zwischen 75 und 80 Kerne und waren im Stadium aktiver Teilung. Bei den Gewebeschnitten aus den früh entnommenen Biopsien wurde der Parasit nur nach 48 Stunden nachgewiesen und hier

⁶³⁴ Shortt 1981, S. 321

⁶³⁵ Shortt 1981, S. 321

⁶³⁶ Corradetti 1982, S. 279

⁶³⁷ Krotoski et al. 1980

in einer nur geringen Anzahl. In den früheren Biopsien konnten der Parasit weder in den Hepatozyten noch in den sinusidalen Kupffer-Zellen gefunden werden.⁶³⁸

In ihrer Diskussion halten die Forscher um Krotoski zu einem der von ihnen angestrebten Punkte fest: „The discovery of a small, persistent and apparently dormant exoerythrocytic form in a relapsing simian malaria parasite appears to have considerable significance for understanding the primate plasmodial life cycle. The small forms found in tissue obtained 7 days after sporozoite injection are clearly not sporozoites, not only from the standpoint of morphology, but also from that of size. Their presence as discrete, uniform parasitic bodies up to 105 days after infection makes it most unlikely that they are simply unsuccessful post sporozoite forms, as they would, surely, have been eliminated before that time. Just as clearly, they are not schizonts; all are uninucleate, and even intermediate forms with abundant cytoplasm are uncommon. Similarly, they are not merozoites, which are far smaller (1-1.5 μ m diameter), and, moreover, no "nests" of small tissue forms were found.⁶³⁹ Diese hier aufgefunden Parasitenformen sind nach Ansicht der Forscher aufgrund ihrer Form und ihres Aussehens keine Sporozoiten, keine Schizonten und keine Merozoiten und müssen daher mit einer anderen Terminologie bezeichnet werden. Der nicht hybride Begriff des *Hypnozoiten* ersetzt für sie den von Shute verwandten Begriff des -Body⁶⁴⁰ und bezeichnet die von Lysenko/Belijaev/Rybalka⁶⁴¹ beschriebenen ruhenden, nichtzyklischen Gewebeformen.⁶⁴²

Zu dem angestrebten Ziel, diesen Parasiten in Gewebeproben vor 48 Stunden nachzuweisen, der hier nicht gelang, geben die Wissenschaftler um Krotoski vier mögliche Gründe an: 1) sie sind trotz der Sensitivität der IFA nicht in der Lage darzustellen, was vorhanden ist; 2) den frühen post-Sporozoitenformen fehlen kurz vor oder beim Eintritt in die Leberzelle die Antigene; oder diese Antigene besitzen eine extrem kurzlebige Stadienspezifität und werden bei der Fixierung zerstört; 3) beim Eintritt in die Zelle bewirkt ein Mechanismus den Verlust der Antigene; wie nachgewiesen beim Eintritt der Merozoiten des *P. knowlesi* in die Erythrozyten diese verloren gehen; 4) die frühen post-Sporozoitenformen erfahren eine initiale Zeit in einem anderen Zielorgan, bevor sie erst nach 24 und 48 Stunden die Leber erreichen. Die noch anstehenden Fragen müssten in weiteren Experimenten geklärt werden.⁶⁴³

Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Veröffentlichung zu *P. cynomolgi* im gleichen Jahr und in der gleichen Fachzeitschrift ergänzt. Von diesen zusätzlichen Ergebnissen soll hier die Untersuchung zur Behandlung der *Hypnozoiten* mittels des Malariatherapeutikums Primaquin dargelegt werden. Die Versuchsanordnung, die die Forscher um Krotoski und Bray anwenden, folgt weitgehend den bekannten Verfahren:

⁶³⁸ Krotoski et al. 1982c, S. 26–33

⁶³⁹ Krotoski et al. 1982c, S. 33

⁶⁴⁰ Shute 1946, S. 198

⁶⁴¹ Lysenko et al. 1977

⁶⁴² Krotoski et al. 1982c, S. 33

⁶⁴³ Krotoski et al. 1982c, S. 34

Infizierung von Mücken (*Anopheles dirus*) mit *P. cynomolgi bastianellii*; mit einer unterschiedlichen Anzahl an Sporozoiten werden dann wiederum drei Affen (A-C) infiziert; zu unterschiedlichen Zeiten werden an allen drei Affen Leberbiopsien durchgeführt; zur Untersuchung des Medikaments Primaquin erhält Affe B nach 35 Tagen Primaquin 0,5 mg/kg/pro Tag für 14 Tage; danach werden die Gewebeschnitte zunächst mit IFA gefärbt und fotografiert, bevor sie zur Kontrolle mit Giemsa gegengefärbt und ebenfalls abfotografiert werden.⁶⁴⁴

Die Untersuchung des Gewebematerials des mit Primaquin behandelten Affen B erfolgt in einer Blindstudie und im Vergleich zu einer am selben Tag entnommen Biopsie des unbehandelten Affen A. Beide Proben werden in England entnommen und nur mit und nach Amerika geschickt. Zuvor wurden Gewebeproben bei beiden Affen auf Parasiten untersucht: die am Tag 14 nach Inokulation entnommenen Proben wiesen bei Affe A 43 *Hypnozoiten* cm² auf; die am 28. Tag nach Inokulation entnommene Probe von Affe B 47 *Hypnozoiten* cm². Bei der Untersuchung auf Wirksamkeit des Medikaments Primaquin durch die IFA Technik weist die Probe 29 *Hypnozoiten* cm², während die Probe keine Parasiten zeigt, so dass die Forscher schlussfolgern: „that hypnozoites were eliminated from the liver of Monkey B by the tissue schizonticidal properties of primaquine.“⁶⁴⁵

In ihrer Diskussion halten die Forscher um Krotoski und Bray fest: „The implications of the characteristics of the dormant tissue stage, the hypnozoite, appear to be quite far-reaching. There are basically two, quite divergent, conclusions which can be formulated at this point. Either 1) they play no role in the parasite's survival economy, being merely unsuccessful "discards" or "rejects," or 2) they fulfil some purpose in enhancing that survival. Inasmuch as *P. cynomolgi* is a relapsing malaria and because the advantage of relapse ability to survival is unequivocal it is more tempting to consider the hypnozoite and relapse to be causally related. Certainly, it is difficult to explain the long-term persistence of the small, uninucleate parasite otherwise, and it is in this context that we have considered it thus far. That the hypnozoite is alive is indicated by its rapid elimination by primaquine treatment.“⁶⁴⁶ Als Begründung für *true relapse* geben die Wissenschaftler zwei Gründe an: 1) die Persistenz von Sporozoiten oder einen direkten Nachfahren (einschließlich schlafender exo-erythrozytärer Schizonten in der Leber; 2) das Persistieren latenter exo-erythrozytärer Stadien in Organen oder Geweben außerhalb der Leber, eine Theorie, die nach Meinung der Forscher durch kein Experiment an Säugetiermalaria gesichert ist. Das Potential der Rückfälle nach einer bestimmten Zeit hängt größtenteils mit den Sporozoiten zusammen. Was die Parasiten nach der Ruhephase aktiviert ist ein „unknown mechanism“.⁶⁴⁷ „We suggest that hypnozoites arise from genetically pre-programmed

⁶⁴⁴ Siehe näheres zu der Methode: Krotoski et al. 1982a, S. 212–213

⁶⁴⁵ Krotoski et al. 1982a, S. 221

⁶⁴⁶ Krotoski et al. 1982a, S. 222

⁶⁴⁷ Krotoski et al. 1982a, S. 222

sporozoites. Thus each subpopulation of sporozoites would be pre-programmed to form a sub-population of hypnozoites which then commence to grow into pre-erythrocytic schizonts in hepatocytes at a predetermined time, some immediately, others at varying times over the subsequent months. [] If our assumptions regarding the relationship between the hypnozoite and the relapse phenomenon are correct, we would expect to be able to detect these or analogous tissue forms only among true relapsing malarias, i.e., *P. cynomolgi*, *P. simiovale*, *P. fieldi*, *P. schwetzi*, *P. vivax* and *P. ovale*. Conversely, hypnozoites should not be present in such non-relapsing species as *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. reichenowi*, *P. knowlesi*, *P. inui* or *P. brasilianum*. Obviously, tissue from additional species must be examined.⁶⁴⁸

Der Versuch des experimentellen Nachweises von *Hypnozoiten* bei zwei weiteren Plasmodienarten erfolgt noch im gleichen Jahr. Zunächst testen Wojciech Krotoski und William Collins das als Nicht-Rückfallspezies angesehene *P. knowlesi*. Dabei greifen sie auf Paraffinschnitte zurück, die 1972 gewonnen wurden. Die Ergebnisse, die aus diesem Experiment gezogen wurden, waren bereits in einem Artikel 1973 veröffentlicht worden und zeigten exo-erythrozytäre Gewebeformen mittels Immunfluoreszenz.⁶⁴⁹

Zehn Jahre später werden diese Schnitte erneut zu einer Untersuchung auf *Hypnozoiten* herangezogen. Dafür stellen die Forscher ein Antiserum gegen Blutformen des sogenannten Hackeri-Stamm von *P. knowlesi* her, welches als anti-plasmodisches Reagenz genutzt wird. Einige Schnitte werden auch mit einem kreuzreagierenden anti-*Plasmodium cynomolgi* System untersucht. Als Positivtest setzen die Forscher das Anti-*Plasmodium knowlesi* Reagenz erfolgreich an Gewebeschnitten ein, die mit *P. cynomolgi* belastet sind. Bei den hier im Vordergrund stehenden Gewebeschnitten mit *P. knowlesi* zeigt sich eine Infektion durch zahlreiche reife Schizonten, jedoch finden Krotoski/Collins in den 300 Gewebeschnitte keine *Hypnozoiten* und auch keine hypnozoiten-ähnliche Strukturen. In ihrer Diskussion halten sie fest, dass nach ihrer bisherigen Annahme die entdeckten *Hypnozoiten* als Ursache der Rückfälle angesehen werden und folgern daher, dass Plasmodienarten, die keine *true relapse* auslösen, daher auch keine *Hypnozoiten* aufwiesen. Dieses bestätige ihr Versuch und würde die bisherigen Annahmen zum Mechanismus von *true relapse* daher unterstützen.⁶⁵⁰ Der Begriff *true relapse*, der mit der Abwesenheit des Parasiten in der Blutbahn zwischen zwei Malariaausbrüchen bezeichnet wird – wobei der zweite keine Neuinfektion darstellt –, wird nunmehr mit den *Hypnozoiten* verknüpft: nur bei Parasiten, die *Hypnozoiten* bilden, treten *true relapse* auf.

Im gleichen Jahr, 1982, werden auch die Ergebnisse über das Auffinden von *Hypnozoiten* bei *P. vivax* veröffentlicht. Führend ist wieder eine große amerikanische Forschergruppe um Krotoski, inklusive der schon bekannten Forscher Bray und Garnham. In ihrer Einführung postulieren die Wissenschaftler: „However, to be valid,

⁶⁴⁸ Krotoski et al. 1982a, S. 222–223

⁶⁴⁹ Krotoski et al. 1973b

⁶⁵⁰ Krotoski und Collins 1982, S. 854–855

the hypnozoite theory, as formulated in 1982, has two complementary requirements: 1) hypnozoites or their equivalent should be present in all relapsing malarias, and 2) they should be absent in non-relapsing malarias.⁶⁵¹ Den zweiten Punkt betreffend, verweisen sie auf die Ergebnisse bei der Untersuchung von mit *P. knowlesi* belasteten Gewebeschnitte, bei denen die Suche nach *Hypnozoiten*, wie berichtet, negativ verlaufen ist. Um ihr erstes Postulat zu überprüfen, greifen die Forscher bei ihren Versuchen mit *P. vivax* auf zwei verschiedenartige Stämme zurück: einen Stamm aus Nord Korea, der erst sehr spät zu Rückfällen führt; und auf den sogenannten Chesson-Stamm, der sehr häufig Rückfälle verursacht. Die Wissenschaftler infizieren zwei Schimpansen mit je einem Stamm und führen nach 7 Tagen (Nord Korea-Stamm) bzw. 10 Tagen (Chesson-Stamm) eine Leberbiopsie mittels Laparotomie durch. Das gewonnene Gewebe wird wie gehabt zunächst mit einem IFA Reagenz gefärbt, abfotografiert und gewaschen, um im Anschluss mit Giemsa gefärbt und wiederum abfotografiert zu werden. Im Gewebe von Schimpanse 1, der mit 21,7 Mio. Sporozoiten des Chesson-Stamm infiziert wurde, fanden die Wissenschaftler um Krotoski jeweils zwei *Hypnozoiten* mit einer Größe von 4-5 µm zwischen 12-20 Schizonten je 0,5 cm² der Gewebeschnitte. Bei Schimpanse 2, der mit 9,9 Mio. Sporozoiten des Nord Koreanischen Stamms infiziert worden war, weisen die Forscher in 10 Gewebeschnitten 2 *Hypnozoiten* nach, die in ihrem Aussehen nicht von denen des Chesson-Stamms zu unterscheiden sind. Im Gegensatz zum Chesson-Stamm finden sie keine Schizonten.⁶⁵²

Der Bericht von Krotoski et al. sei, so die Autoren, der erste Nachweis, der mittels IFA Technik an zwei *P. vivax* Stämmen, die ein unterschiedliches *relapse*-Potential aufweisen, *Hypnozoiten* zeigt. Sie schließen: „It is not unreasonable at this point, therefore, to conclude that the results presented in this paper are strong support for the hypnozoite theory of malarial relapse, [].“⁶⁵³

Ein weiteres Detail in der historischen Entwicklung der ruhenden Parasiten stellen die Autoren in diesem Aufsatz in einer Fußnote heraus. Sie vermuten, dass bereits Bray schon viel früher *Hypnozoiten* bei *P. vivax* nachgewiesen hat, dies jedoch nicht durch die IFA Technik, sondern mittels der bis dahin herkömmlichen Giemsa-Färbung. Bray erkannte jedoch diese Gewebeform nicht als einen ruhenden Parasiten.⁶⁵⁴

4.4.7 Gibt es einen Nachweis von ‘Hypnozoiten’ bei *P. ovale*?

In den nachfolgenden Jahren folgen noch weitere Experimente zu *Hypnozoiten* von *P. cynomolgi* und *P. vivax*, die hier jedoch nicht mehr referiert werden sollen.⁶⁵⁵ 1991 weisen die Forscher Frank Cogswell/William Collins/Wojciech Krotoski/Robert Lowrie

⁶⁵¹ Krotoski et al. 1982b, S. 1291

⁶⁵² Krotoski et al. 1982b, S. 1291–1292

⁶⁵³ Krotoski et al. 1982b, S. 1293

⁶⁵⁴ Krotoski et al. 1982c, S. 33; Bray 1957a

⁶⁵⁵ Bray et al. 1985; Krotoski et al. 1986; Jiang et al. 1988; siehe auch Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse bis 1989: Krotoski 1989

bei einer weiteren Plasmodienart, dem *P. simiovale*, erfolgreich *Hypnozoiten* nach. Dieses Plasmodium sei „a simian analog of human *P. ovale*, and shows a characteristic pattern of frequent relapses over an extended period of time“.⁶⁵⁶

Bis heute wurden an keiner weiteren Plasmodienart, auch nicht an *P. ovale* mittels IFA Technik *Hypnozoiten* nachgewiesen. *P. ovale* wird, wie im Experiment von *P. simiovale*, zwar thematisiert, aber immer in Vergleich auf seine Ähnlichkeit hinsichtlich seines Rückfallpotentials mit Plasmodien wie *P. vivax* oder *P. simiovale*. Es gibt nur eine Notiz die *Hypnozoiten* bei *P. ovale* als nachgewiesen ausweist. 1988 schreibt Garnham in einem Aufsatz über die *Hypnozoiten* bei *P. vivax* und *vivax*-ähnlichen Plasmodien: „The hypnozoite so far has only been demonstrated in six species or sub-species of the *vivax* group of malaria parasites. These are: *P. cynomolgi cynomolgi* (monkey), *P. cynomolgi bastianelli* (monkey), *P. vivax* Chesson strain (man), *P. vivax* Madagascar strain (chimpanzee – hypnozoites seen by Bray), *P. vivax near hibernans* (North Korean strain) (man, []), *P. ovale* (chimpanzee) (Bray – personal communication).“⁶⁵⁷ Mit welcher Methode und wann Bray Hypnozoiten bei *P. ovale* gesehen hat, wird in diesem Artikel nicht deutlich. Hierüber kann somit nur spekuliert werden. Wie bereits berichtet, hatte Bray bereits vor dem Nachweis mittels IFA bei *P. vivax* Gewebeformen gesehen, die hinterher als *Hypnozoiten*‘ gedeutet wurden. Vermutlich liegt dies bei *P. ovale* auch vor. Es muss festgehalten werden, dass ein experimenteller Nachweis zu *Hypnozoiten* bei *P. ovale* nicht veröffentlicht wurde und diese Plasmodienart nur auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit *P. vivax* mit diesem Gewebestadium in Verbindung gebracht wird.

Schwerer ist eine Untersuchung einer Forschergruppe um den Franzosen Dominique Mazier einzuordnen. Sie untersuchen 1987 das Verhalten von *P. ovale*-Sporozoiten *in vitro*. Dabei dringen Sporozoiten in drei unterschiedliche Medien ein, in menschliche Hepatozyten, in Hepatozyten von Ratten und in menschliche geklonte Hepatozyten mit der Abkürzung Hep 5 A-1. Während bei den geklonten Hepatozyten eine geringere Infiltration festgestellt wurde, kann eine Differenzierung bei den Hepatozyten des Menschen oder der Ratte festgestellt werden.⁶⁵⁸ Von dieser Beobachtung abgesehen, zeigt eine Abbildung (Fig. 1e) neben einem Schizonten einen von der Forschergruppe als Trophozoiten bezeichneten Parasiten. Hierzu halten die Wissenschaftler fest: „The fact that both schizonts and trophozoites were observed side by side in the same culture (Fig. 1e) should not be interpreted as supporting the hypnozoite theory (Krotoski et al. 1982) since similar observations are frequently made in cultures of *P. falciparum* (unpublished data).“⁶⁵⁹

Ausgangspunkt für diese Interpretation ist eine Kultur, die am 6. Tag fixiert wurde. Die Forscher haben somit, wie auch bei den anderen Experimenten bei Krotoski, einen

⁶⁵⁶ Cogswell et al. 1991, S. 211

⁶⁵⁷ Garnham 1988b, S. 189; siehe gleiche Notiz in: Garnham 1988a, S. 70

⁶⁵⁸ Mazier et al. 1987, S. 394

⁶⁵⁹ Mazier et al. 1987, S. 397

zeitlich beschränkten Ausschnitt im Leben des Parasiten vor sich. Wie sich der zweite Parasit, hier als Trophozoit bezeichnet, weiter verhält, kann nicht weiter nachvollzogen werden. Somit sehen die Wissenschaftler das Stadium dieses Parasiten nicht als Hypnozoiten an. Vor allem, wenn man den zweiten Satzteil mit einbezieht, dass dieses Stadium auch bei *P. falciparum* beobachtet wurde.

Aus dieser etwas unklaren Verbindung von Trophozoiten mit den Hypnozoiten lassen sich hypothetisch zwei bemerkenswerte Schlussfolgerungen herleiten: erstens der Trophozoit ist eigentlich ein Hypnozoit und damit wären Hypnozoiten bei *P. ovale* bewiesen; allerdings wären nach Aussage der Forschergruppe solche Parasitenstadien auch bei *P. falciparum* nachgewiesen, die ja nach Aussage des Konzeptes keine Hypnozoiten aufweisen; zweitens es sind keine Hypnozoiten sondern der Aussage nach Trophozoiten, und ein Nachweis von Hypnozoiten bei *P. ovale* liegt hier nicht vor.

4.4.8 Uneingeschränkte Zustimmung zum ‚Hypnozoiten‘-Konzept?

Einer der Kritiker des Hypnozoiten-Konzepts ist nach wie vor Henry Shortt. Die englische Zeitschrift *Transaction of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene* stellt 1983 in einer Gegenüberstellung die Ansichten von Shortt⁶⁶⁰ und der Forschergruppe Garnham/Krotoski/Bray/Killick-Kendrick/Cogswell⁶⁶¹ vor. Hier soll nur ein kleiner Teil der unterschiedlichen Auffassungen referiert werden.

Shortt, der einen Überblick über die beiden bestehenden Thesen – die These des exoerythrozytären Zyklus innerhalb der Leber (Shortt/Garnham 1948) und die These der *Hypnozoiten* (Krotoski et al.) – gibt, führt zum einen eine technische Handhabung innerhalb des Experiments an, die Verwendung von ca. 30 Sezieren, die die Drüsen der Mücken extrahierten, und zum anderen eine Beobachtung, dass bei einem Experiment zahlreiche *Hypnozoiten* beobachtet wurden, aber keine Rückfälle stattfanden. Seiner Ansicht nach können Kontaminationen bei ungeübten Sezieren auftreten, die durch falsche Handhabungen Symbionten hervorrufen können, die wiederum irrtümlich für *Hypnozoiten* gehalten werden können. Als Beispiel eines Symbionten von Arthropoden gibt er den Genus *Nosema* an, der in der Leber parasitieren kann.⁶⁶²

Wenn diese von der amerikanisch/englischen Forschergruppe entdeckten *Hypnozoiten* nicht durch die Plasmodien hervorgerufen werden, sondern diesem Symbionten, wäre dies auch eine Erklärung für das Nicht-Auftreten eines Rückfalls, der bei einem Experiment trotz einer großen Anzahl von *Hypnozoiten* nicht auftrat.⁶⁶³

Über den Einsatz von zahlreichen Sezieren antworten Garnham et al., dass hierzu auch Labormitarbeiter „engaged in sorting the mosquitoes, moving wings and legs on other duties“ gehört haben. Die für das Experiment verwandten Speicheldrüsen der

⁶⁶⁰ Shortt 1983

⁶⁶¹ Garnham et al. 1983

⁶⁶² Shortt stützt sich bei dieser Feststellung auf einen Aufsatz von Canning: Canning 1967

⁶⁶³ Shortt 1983, S. 735

Mücken waren frei von fremdem Organismus. Außerdem wäre die Morphologie der *Nosema* gut von den *Hypnozoiten* der Plasmodien zu unterscheiden.⁶⁶⁴

Auf die Feststellung der Forschergruppe eingehend, dass die *Hypnozoiten* in der Leber über drei Monate hinweg gleichbleibend persistieren, schreibt Shortt: „This is pure speculation; how could they follow the future of an object already fixed and stained? This was followed by description of a great deal of technical manipulation of material difficult to follow and the object of which is obscure.“ Weiterhin hält er zu der Deutung der verschiedenen Gewebeschnitte, die an den Tagen 7, 50 und 105 entnommen worden waren, fest: „In the same sections there are present large schizonts and it is not even suggested that the hypnozoites may be the first stages of invasion of the liver cells by the merozoite progeny of the large schizonts as envisaged in the Shortt-Garnham theory which seems a more natural interpretation than to suggest that they are the original special sporozoites injected into the monkey and now living in the liver cells of the primate – some sort of biological time bomb. Auch im weiteren Verlauf seiner Argumentation bleibt er bei der Ansicht, die von der Forschergruppe als Hypnozoiten bezeichneten Gewebeformen seien Merozoiten.⁶⁶⁵

Auf diesen Einwand antwortet die Forschergruppe um Krotoski, die nicht nur diese Gewebeformen in Gewebepreparaten vom 3., 5. und 7. Tage gesehen, sondern sie auch nach 229 Tagen noch gefunden haben – eine Beobachtung, die jedoch zu dieser Zeit nicht publiziert worden war – mit der unterschiedlichen Größe beider Parasitenstadien: „This cannot be so, because no schizont of *P. cynomolgi* mature (and produce merozoites) until the seventh day after introduction of sporozoites and the bodies seen by us at three and five days could not therefore be merozoites. Moreover their size is larger – the hypnozoites are 3 to 5 µm; merozoites are 1.13 µm in diameter.“⁶⁶⁶

Ist für die Forschergruppe die Kritik von Shortt zwar haltlos, bleiben aber auch auf für sie noch weitere Fragen offen. So (1) die Frage nach dem Trigger, der die latenten *Hypnozoiten* aktiviert und zum erneuten Malariaanfall führt (2) stellen sie in den Raum, ob es moderne Techniken gibt, die die unterschiedlichen Sporozoiten differenzieren können, wie sie bei den beiden *vivax*-Stämmen, dem Nord Koreanischen Stamm und dem Chesson-Stamm, angenommen werden; (3) die Unerklärlichkeit des Nichtausbrechens einer Rückfallmalaria trotz einer großen Anzahl von *Hypnozoiten* bei einem Fall, den auch Shortt anführt; (4) abschließend fragen sie, ob man die Transformation eines *Hypnozoiten* in einen aktiven Schizonten beobachten könnte, was sie allerdings als sehr unwahrscheinlich ansehen.⁶⁶⁷

Weitere Anmerkungen kommen auch von Corradetti, der wie zuvor dieses neue Stadium nicht anzweifelt, aber den Mechanismus, der in der Leber abläuft, anders

⁶⁶⁴ Garnham et al. 1983, S. 737

⁶⁶⁵ Shortt 1983, S. 735

⁶⁶⁶ Garnham et al. 1983, S. 737

⁶⁶⁷ Garnham et al. 1983, S. 737

interpretiert. Er bemängelt, dass Krotoski zu sehr vom klinischen Äußeren ausgeht. Der Kliniker, so Corradetti, begreift in dem Wiedererscheinen von Fieber und Parasit nach einer klinischen Latenz das Wiederauftauchen als *relapse*, als Rückfall. Diese klinischen Rückfälle würden von Erythrozyten ausgehen, die parasitologisch gesehen jedoch nicht von einem Rückfall her gesehen entstehen. Denn diese Rückfälle gehen von Parasiten aus, die in der Leber verweilen und nicht am ersten Malariaanfall beteiligt waren. So hält Corradetti, in Analogie zu seiner früheren Kritik, dass die *Hypnozoiten* eigentlich Sporozoiten seien, fest, „(i) that the hypnozoites have the biological significance of a delayed development of the sporozoites; (ii) that the merozoites derived from a hypnozoite are producing a first invasion of the red cells and not a relapse, (iii) it is always necessary to keep the parasitological relapse distinct from the clinical or medical relapse.“⁶⁶⁸

Gleich im Anschluss an diese kurze Notiz bringt die Zeitschrift *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, in der der Corradetti Aufsatz gedruckt wurde, die Antwort von Krotoski. Auf den Vorwurf, dass er das Phänomen des Rückfalls nur von klinischer Seite sieht, antwortet er: „I have based my conclusions on the premise that „relapse“ refers exclusively to that erythrocytic and (usually) clinical sequence of events which follows release of merozoites from the liver as a result of preceding schizogony.“⁶⁶⁹ Dabei bezieht sich Krotoski ausdrücklich auf Garnham.⁶⁷⁰ Im Großen und Ganzen stimmt Krotoski ohne Kommentar den Feststellungen Corradettis zu, vor allem den Punkten ii und iii, die oben aufgeführt sind. Nur zu Punkt 1 wiederholt er seine Argumentation, dass die *Hypnozoiten* eben keine *Sporozoiten* mehr seien, da sie von Größe und Morphologie unterschiedlich sind. Während er auf letztere wichtige Unterscheidung nicht eingeht, führt er aus, dass die Sporozoiten bei *P. cynomolgi* einen Durchmesser von 2,5 µm besitzen, während nach 72 Stunden die *Hypnozoiten* auf 4 µm angewachsen sind und in der Folge bis zu 5-6 µm werden.⁶⁷¹

Ein weiterer Kritiker des *Hypnozoiten*-Konzepts ist der Amerikaner L. H. Schmidt. Bereits 1981 hält er in einem Aufsatz fest, dass seine Daten „are incompatible with the concept that relapses result from reactivation of dormant sporozoites.“⁶⁷² Ausführlicher diskutiert er seine Ergebnisse und das in diesem Zusammenhang bestehende Nichtübereinstimmen mit dem *Hypnozoiten*-Konzept in einem Aufsatz fünf Jahre später.⁶⁷³ Schmidt stützt sich in seinen Darlegungen auf zwei verschiedene Experimentalserien mit *P. cynomolgi*. Während die Erste mit der großen Anzahl von 309 Versuchsaffen über einen Zeitraum von 120 Tagen durchgeführt wurde, beinhaltet die Zweite die Ergebnisse, die anhand von 18 Affen über einen längeren Zeitraum erbracht wurden. Hierbei wurden acht Affen über einen Zeitraum von bis zu 689 Tage

⁶⁶⁸ Corradetti 1985, S. 880

⁶⁶⁹ Krotoski 1985a, S. 880

⁶⁷⁰ Garnham 1977; Garnham 1980

⁶⁷¹ Krotoski 1985a, S. 880

⁶⁷² Schmidt 1981, S. 221

⁶⁷³ Schmidt 1986

beobachtet. Eine Grundlage dieser Studien ist die Behandlung der Versuchstiere mit Chloroquin.⁶⁷⁴ Denn ein wichtiges Kriterium für eine Studie über Rückfälle bei der Malaria ist für Schmidt die Elimination der vorhandenen Blutstadien, um ein Rückfallmuster zu identifizieren.⁶⁷⁵ Diese Voraussetzung ist, wie noch zu zeigen ist, auch ein Kritikpunkt am *Hypnozoiten*-Konzept von Krotoski et al.

Für Schmidt stellt sich die schnelle Akzeptanz des *Hypnozoiten*-Konzepts als sehr rätselhaft dar. „This is not because of a conviction that the concept is in error, but rather, [], because experimental support actually relevant to relapse phenomena is very limited and what support there is skirts critical questions and, in a number of instances, is flawed seriously.“⁶⁷⁶ Als Unzulänglichkeiten sieht er (1) das Fehlen einer kritischen Auseinandersetzung in der Kompatibilität des *Hypnozoiten*-Konzepts mit gut dokumentierten Aspekten zum Rückfall-Muster von Experimenten mit *P. cynomolgi* und *P. vivax*; (2) das Sich-Berufen auf Versuchsverfahren, die für das Konzept eine eher fragwürdige Bedeutung haben; (3) die Vermengung von Daten unterschiedlichster Qualität.⁶⁷⁷

Die Ergebnisse der beiden hier zu Grunde liegenden Studien zeigen für Schmidt, dass die Rückfälle bei einer mit Chloroquin behandelten *P. cynomolgi*-Infektion einem reproduzierbaren Muster folgen. Die zu beobachtende Frequenz hängt direkt mit der Größenordnung der induzierten Sporozoiten zusammen. Außerdem zeigen diese Studien, dass „a sporozoite inoculum of critical size, larger than that required to initiate infection, was a prerequisite for relapse and that post-primary attack latency, [].“⁶⁷⁸ Seiner Meinung nach erklärt die ältere Theorie von Shortt/Garnham, die der zyklisch exo-erythrozytären Leberstadien, die Rückfallmuster besser als das *Hypnozoiten*-Konzept.⁶⁷⁹

Schmidt führt fünf Problemfelder des *Hypnozoiten*-Konzepts auf⁶⁸⁰:

- (1) die Annahme, dass die persistierende Gewebephase einem 8-Tage Rhythmus folgt. Eine Annahme, die für ihn keine Basis besitzt, da der Ursprung dieser Annahme unklar ist;
- (2) die Annahme, dass die pre-erythrozytäre Entwicklung einem synchronen Prozess unterliegt. Für ihn existiert eine gleichzeitig ablaufende langsame und schnelle Reifung der Schizonten;
- (3) die Möglichkeit, dass „the diverse rates of maturation of the pre-erythrocytic stages are inherent qualities of members of the parasite population, carried over and duplicated throughout the cyclical development process“

⁶⁷⁴ Schmidt 1986, S. 1088

⁶⁷⁵ Schmidt 1986, S. 1089

⁶⁷⁶ Schmidt 1986, S. 1078

⁶⁷⁷ Schmidt 1986, S. 1078

⁶⁷⁸ Schmidt 1986, S. 1088

⁶⁷⁹ Schmidt 1986, S. 1096

⁶⁸⁰ Schmidt 1986, S. 1092–1093

- (4) die Akzeptanz, dass nicht jeder prä-erythrozytäre Parasit, sprich jeder Sporozoit, der einen Hepatozyten befällt, sich zum Merozoiten weiterentwickelt; es liegt keine 1:1 Umwandlung vor;
- (5) die Berücksichtigung der körpereigenen Immunität, die gegebenenfalls zu einer Verlängerung des Rückfallintervalls führen kann.

Diese Vorbehalte zugrundelegend, sieht Schmidt in der zyklischen Entwicklung einen besseren Erklärungsversuch der von ihm beobachteten Rückfallmuster bei *P. cynomolgi* und bei den Versuchen mit *P. vivax* durch andere Forscher. Daher steht für ihn die Frage im Raum, ob das *Hypnozoiten*-Konzept die Beobachtungen besser oder zumindestens genauso gut erklären kann. Experimente, die das *Hypnozoiten*-Konzept unterstützen sind, nach Meinung von Schmidt, eher dürftig. Im Großen und Ganzen basiert dieses Konzept nur auf dem Nachweis eines uninucleären Körpers, der seiner Größe nach und von seiner Struktur her plasmodialer Herkunft ist und der zwischen den Tagen 2 und 229 nachgewiesen wurde.⁶⁸¹

„As indicated in the introduction, this report owes its origins to concerns with: The apparent incompatibility of the hypnozoite concept with aspects of relapse in infections with *P. cynomolgi* and *P. vivax*; the relevance of the design of basic experimental studies to the concept and the quality of support data.⁶⁸² Schmidt sieht zwei Hindernisse in der Kompatibilität des *Hypnozoiten*-Konzepts mit seinen Beobachtungen: (1) zum einen die Vorprogrammierung („preprogramming“) der *Hypnozoiten*, d. h. der Sporozoiten, um die vielfältigen, zeitlichen Rückfälle zu initiieren und (2) zum anderen, die Lebensdauer der Hepatozyten – Schmidt gibt die Lebensdauer mit 300 Tagen an – die zu kurz sei, um eine Persistenz von *Hypnozoiten* zu ermöglichen.⁶⁸³ Hinzu kommt, dass Schmidt drei Fehler im Versuchsaufbau der Studien bei Krotoski et al. erkennen will. „One, [], was the choice of infections with *P. cynomolgi* as the test object. Infections with this plasmodium have much to offer to studies on the mechanisms underlying repetitive relapses, but since they do not exhibit longterm post-primary attack latency, are not useful for studies on that phenomenon. [] The second flaw was the reliance placed on untreated infections with *P. cynomolgi* for delineation of hypnozoite-relapse relationships. Extensive studies have shown, that even late in the course of untreated infections, relapses can be distinguished from persisting low level parasitemias only by subinoculation procedures and even then with something short of certainty. [] The third flaw was the brevity of the observation period, which exceeded 54 days after onset of patency in only 3 monkeys and 98 days in only 1.⁶⁸⁴ Hinzu kommt, dass Schmidt den Mangel an ausreichend untersuchtem Gewebe hervorhebt sowie das völlige Fehlen des morphologischen Nachweises über die Reifung der *Hypnozoiten* zu

⁶⁸¹ Schmidt 1986, S. 1093

⁶⁸² Schmidt 1986, S. 1094

⁶⁸³ Schmidt 1986, S. 1094

⁶⁸⁴ Schmidt 1986, S. 1094–1095

Schizonten. Außerdem kritisiert er die Behauptung, dass durch Primaquin die *Hypnozoiten* eliminiert werden. Die Forscher, so gibt Schmidt an, begründen dies mit dem Nichtauffinden von *Hypnozoiten* in zwei Biopsien. „These specimens, coming directly from the inoculation site, had been stored in paraffin for nearly 10 years. The negative finding may have some significance, but not unless controls for impacts of storage and route of sporozoite delivery on identification of hypnozoites in infections with *P. cynomolgi*.⁶⁸⁵

Ausgehend von seiner Kritik und basierend auf seinen Untersuchungsergebnissen vertritt Schmidt die Ansicht, dass trotz verschiedener ungeklärter Fragen die ältere Theorie des exo-erythrozytären Zyklusses die Rückfälle bei der Malaria besser erklärt als die *Hypnozoiten*-Theorie. Seiner Meinung nach sind die Akzeptanz und die Verbreitung dieser These verfrüht. Er hofft, dass weitere Forscher dies erkennen und helfen die Ungereimtheiten, die beim Studium der Rückfälle zu Tage treten, zu ergründen.⁶⁸⁶ Diese Vorstellung von Schmidt ist nicht eingetroffen. Eine Auseinandersetzung wie er sich erhoffte, hat es bis heute nicht gegeben. Nur vereinzelt finden sich kritische Worte, sowohl positive wie negative, zu diesem Thema. Im allgemeinen ist das *Hypnozoiten*-Konzept heute akzeptiert und wird in der Fachliteratur als Ursache der Rückfälle bei *P. vivax* und *P. ovale* angeführt.

Einen Einblick über die Beschäftigung mit den Artikeln von Krotoski et al. zu den *Hypnozoiten* zeigen die verschiedenen Citationmaps des Web of Knowledge. Als Beispiel soll hier die kurze Darlegung des Aufsatzes „Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. I. Discovery of a new latent form of *Plasmodium cynomolgi* (the hypnozoite), and failure to detect hepatic forms within the first 24 hours after infection“ von 1982 dienen.⁶⁸⁷ Dieser Aufsatz wurde bis zum Abruf für diese Arbeit 50-Mal zitiert. Während sich im Jahr 1982 nur die Forschergruppe auf diesen Aufsatz beruft, ist es ein Jahr später vor allem eine Forschergruppe um J. F. Meis⁶⁸⁸, die das Werk zitiert. Sieht man einmal davon ab, dass sich immer wieder die Autoren der Forschergruppe um Krotoski auf diesen Aufsatz in den nachfolgenden Jahren beziehen, wird er zwischen 1983 bis 1990 insgesamt 21-Mal zitiert. Danach ebbt das Interesse zwar etwas ab, aber fast in jedem Jahr erfolgt ein Bezug, seit 2010 wird es wieder verstärkt als Beleg zitiert, insgesamt 9-Mal. Dies zeigt, dass bis heute ein reges Interesse an diesem Aufsatz besteht, zumal er als Referenzwerk für das Auffinden der *Hypnozoiten* mittels Immunfluoreszenz gilt.

Auch in der 19. Ausgabe des Standardwerkes Manson's tropical diseases von 1987 zeigt sich die Etablierung des *Hypnozoiten*-Konzeptes in die Lehrmeinung: „In *P. vivax* and *P. ovale* malaria some of the exoerythrocytic schizonts lie dormant and are known

⁶⁸⁵ Schmidt 1986, S. 1095

⁶⁸⁶ Schmidt 1986, S. 1096

⁶⁸⁷ Die folgenden Angaben entstammen von einem Abruf vom 27. August 2013
http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=Q2RJnDpkfRt2fyof7UM&page=4&doc=36

⁶⁸⁸ u. a. Meis et al. 1983

as hypnozoites. After periods of up to 250 days they become active and mature, allowing merozoites to infect red cells and give rise to an erythrocytic phase. This is the mechanism responsible for delayed prepatent periods and relapses in *vivax* and *ovale* malaria.⁶⁸⁹

4.5 Zusammenfassung und Diskussion

Die Ursache für die Rückfälle bei der Malaria wird in *recrudescence* und in *relapse* unterschieden (siehe Kapitel 5.1). Bis die Forschung zu dieser heute allgemein anerkannten Unterscheidung kam, wurden vielfältige Experimente durchgeführt. Diese zogen sich über mehrere Jahrzehnte hin und wurden vor allem an den Plasmodienarten *vivax* und *cynomolgi* durchgeführt. Das *Plasmodium ovale* steht hierbei im Schatten der beiden anderen Spezies und wird im Zuge der Entdeckungen als eine Art Mitläufer in die Untersuchungsergebnisse hinein integriert.

4.5.1 Zusammenfassung

Seitdem Alphonse Lavarán einen Parasiten als Auslöser der Malariaerkrankung gefunden hatte, war die Forschung bemüht den Zyklus und den mit ihm verbundenen Krankheitsverlauf, u. a. auch das Phänomen des Rückfalls, zu erforschen. Bereits Ende des 19. Jhds. zog man den Aufenthalt des Parasiten, den man bis dato nur im Blut und in der Mücke beobachten konnte, innerhalb von Organen als Ursache für Rückfälle ohne einen direkten Nachweis in Erwägung. Stellvertretend für die in Kapitel 4.1.1 aufgeführten Forscher, soll hier vor allem auf Golgi⁶⁹⁰ verwiesen werden.

Die Darstellung des Eindringens von Sporozoiten in Erythrozyten direkt nach ihrer Inokulation in die Blutbahn durch Schaudinn⁶⁹¹ Anfang des 20. Jhds. wird bis heute in der Literatur als fataler Einschnitt und als Rückschritt auf der Suche nach der Ursache der Rückfälle angesehen. Schaudinn stellte seine Ergebnisse als eine Möglichkeit des Ablaufs innerhalb des Parasitenzyklus dar. Sein früher Tod verhinderte nicht nur die übrige Veröffentlichung seiner Untersuchungsergebnisse aus Kroatien, sondern auch eine korrekte Auseinandersetzung mit seinen Experimenten. Denn bis heute wird das Ergebnis von Schaudinns Experiment gebetsmühlenartig in den wissenschaftlichen Abhandlungen als fehlerhaft dargestellt, ohne jedoch den berechtigten Einwand von Westphal⁶⁹² zu beachten, dass die Wissenschaftler die Grundvoraussetzung von Schaudinns Experiment nicht berücksichtigen: das Experiment von Schaudinn zeigte erst Erfolg, als er Sporozoiten direkt aus dem Mückendarm für seine Studien nahm, während er mit Sporozoiten aus der Speicheldrüse der Mücke keinen Erfolg hatte. Erst diese noch undifferenzierten Sporozoiten aus der Oozyste drangen in die Erythrozyten ein, ein Verlauf, den Schaudinn dann über mehrere Stunden verfolgen konnte.

⁶⁸⁹ Manson-Bahr und Bell 1987, S. 5

⁶⁹⁰ Golgi 1893; Golgi 1894a; Golgi 1894b; Golgi 1929, S. 173–217

⁶⁹¹ Schaudinn 1911

⁶⁹² Westphal 1962

Eine neue Richtung schlug die Forschung mit der These von James⁶⁹³ ein (Kapitel 4.1.2): die Sporozoitien als Gewebeparasiten können zunächst nur in Gewebe eindringen. In den 30iger Jahren waren zahlreiche Forscher damit beschäftigt, den Gewebezyklus des Parasiten an der Vogel malaria (Kapitel 4.1.3) nachzuweisen. In diesem Jahrzehnt und in den ersten Jahren des 4. Jahrzehnts des 20. Jhds. ist es eine große, Kontinent-umfassende Forschergemeinschaft, die sich diesem Zyklus widmen, welcher schon früh mit den Rückfällen in Verbindung gebracht wird. Dabei kommt es zu länderübergreifenden Zusammenarbeiten. Dies ändert der Zweite Weltkrieg. Nach seiner Beendigung sind es vor allem englisch-sprachige Forscher, die die Suche nach der Ursache der Rückfälle bei der Malaria fortsetzen.

Vor allem England und hier u. a. die London School of Tropical Medicine and Hygiene sind federführend in der Forschung. Shortt und Garnham⁶⁹⁴ gelingt 1948 der Nachweis des Parasiten (*P. cynomolgi* und *P. vivax*) in der Leber. Sie stellen die Theorie des exo-erythrozytären Zyklus auf, nach dem der Sporozoit in die Leber eindringt, dort einen Zyklus durchläuft und als Merozoit sowohl Blutkörperchen als auch erneut Leberzellen befallen kann (Kapitel 4.2). In diesem Wiederbefallen der Leberzelle sahen die Forscher die Ursache und die Möglichkeit eines erneuten Malariaanfalls. „This continuing cycle thereby became the source of parasites which produced parasitic and clinical relapses well known in natural infections with such species of *Plasmodium* as *vivax* and *ovale*.“⁶⁹⁵

Dem Nachweis des Gewebestadiums bei *P. cynomolgi* und *P. vivax* folgte der Nachweis bei anderen Plasmodiumspezies: *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. malariae* (Kapitel 4.2.3.3-5). Da man für *P. ovale* kein vergleichbares Affenplasmodium besaß, griff man bei diesem Experiment⁶⁹⁶ auf die Leberbiopsie eines Freiwilligen zurück. Erst die Übertragung von *P. ovale* auf Affen eröffnete Bray die Möglichkeit, in einem größeren Rahmen mit dieser in Experimenten schwierig zu handhabenden Spezies zu forschen.⁶⁹⁷ Unter Federführung von Bray wiesen Forscher *P. ovale* als persistierenden Parasiten nach.⁶⁹⁸ Die Frage ist allerdings, ob der Nachweis von Parasiten 39 Tage nach Inoculation bereits als persistierend bezeichnet werden kann. Kann das Festlegen einer Zeitgrenze die Möglichkeit bieten, einen persistierenden Parasiten von einem Parasiten zu unterscheiden, der seinen Lebenszyklus etwas langsamer entwickelt?

Die Theorie des exo-erythrozytären Stadiums und mit ihm verbunden der immer wiederkehrende Zyklus in der Leber wird zunächst als Grund für die Rückfälle in der Forschergemeinschaft anerkannt. „The majority of the merozoites probably enter red

⁶⁹³ James 1931b

⁶⁹⁴ Shortt und Garnham 1948b; Shortt und Garnham 1948d; Shortt und Garnham 1948c; Shortt und Garnham 1948a; Shortt und Garnham 1948e; Shortt 1948b; Shortt 1948a

⁶⁹⁵ Warren et al. 1974, S. 266

⁶⁹⁶ Garnham et al. 1955

⁶⁹⁷ Bray 1957b

⁶⁹⁸ Bray 1957d; Bray et al. 1963

cells in the liver sinusoids but considerable numbers are engulfed and destroyed by phagocytes which invade the area. A certain number of merozoites re-enter fresh liver cells and repeat the cycle of schizogony just described. It is believed that these are the forms which, at a later date, cause relapses of malaria, as the liver cycle may persist after the blood cycle has been completely suppressed either by natural immunity or by drugs.⁶⁹⁹

Nur wenige, hier vor allem die Italiener u. a. Corradetti, äußern Zweifel. In den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts kommen einigen der Erforscher und Befürworter selbst Zweifel. Garnham zieht zunehmend die Theorie des ruhenden Parasiten, den bereits zuvor englische⁷⁰⁰ und amerikanische⁷⁰¹ Autoren als Auslöser sehen, in Betracht.

Hervorzuheben ist, dass, wenn man von persistierenden Parasiten als Auslöser der Rückfälle spricht, dies eher eine ungenaue Vorstellung der Vorgänge beschreibt. Unklar bleibt, in welcher Form sie persistieren. Sind es Parasiten, die sich weiter entwickeln und die Leberzellen erneut befallen, oder sind es Parasiten, die in einer Zelle ruhen und nach einer gewissen Zeit aktiv werden? Es ist genau dieser Unterschied im Zyklus des Parasiten, der in den 70iger Jahren zu einem anderen Verständnis der Verhältnisse bei den Rückfällen führt.

Der letzte Schritt zur heutigen Deutungsweise erfolgte Anfang der 80iger Jahre des 20. Jhds., als die Immunfluoreszenz als Technik zum Aufspüren des Parasiten Verwendung findet. Mit ihr kann der Parasit an sich sichtbar gemacht werden. Bei der Untersuchung von Lebergeweben zeigen die Forscher neben sich entwickelnden Parasiten, somit Schizonten, auch kleinere Parasiten im Lebergewebe auf, die *Hypnozoiten*. Letztere werden nur in den Plasmodienspezies *cynomolgi*, *vivax* und *simiovale* experimentell nachgewiesen. *P. ovale* wurde durch diese Technik nicht untersucht. Der *Hypnozoit* gilt seither als Stadium des persistierenden Parasiten, der nach einer unbestimmten Zeit erneut zu einem Malariaausbruch führen kann.

Die Kritik an diesem *Hypnozoiten*-Konzept wird kaum beachtet, so dass sich bis heute dieses Konzept halten konnte. Fragen werden zwar ausgesprochen, bleiben aber unbeantwortet. Und obwohl das Konzept der Hypnozoiten als nachgewiesen und als Ursache der Rückfälle anerkannt wird, sagt eine Einschätzung von Maguire vieles über den tatsächlichen Stand der Forschung aus: „[] our present understanding of the biology and physiology of the hypnozoites is almost nil.“⁷⁰²

Eine anschließende Diskussion an diese kurze Zusammenfassung soll den Hintergrund um die Entdeckung des Gewebezyklus und der mit ihm eng in Zusammenhang stehenden Rückfälle beleuchten und hinterfragen. Fragen, die

⁶⁹⁹ Shortt 1951, S. 8

⁷⁰⁰ Shute 1946, S. 199

⁷⁰¹ Coatney 1976, S. 5

⁷⁰² Maguire und Baird 2010, S. 295

während der Darlegung der Geschehnisse kaum oder gar nicht in der Literatur zu Tage treten, sollen hier aufgeführt und diskutiert werden.

4.5.2 Diskussion

4.5.2.1 Wissenschaftler und Techniken

Die heute vertretene Auffassung über *recrudescence* und *relapse* basiert auf den Ergebnissen einer kleinen Gruppe Wissenschaftler, die hauptsächlich in London ihren wissenschaftlichen Sitz innehatte. Stellte zunächst Henry Shortt den Dreh- und Angelpunkt der Forschergruppe dar, tritt an seine Stelle später Percy Garnham, beides Briten. Verschiedene Wissenschaftler aus unterschiedlichen Ländern stehen ihnen zur Seite, stellvertretend sei hier auf den Griechen B. Malamos hingewiesen, der mit Shortt und Garnham einen der entscheidenden Aufsätze zum Gewebezyklus bei *P. cynomolgi* veröffentlicht.⁷⁰³ Diese Gastwissenschaftler treten nur zeitweise in Erscheinung. Ein eigenes Profil trotz ihrer Zusammenarbeit mit Shortt und Garnham entwickeln nur die Amerikaner Robert Bray und Wojciech Krotoski. Bray erforscht die Malaria bereits erfolgreich in Liberia, bevor er mit Garnham zusammenarbeitet, und Krotoski besitzt vor seiner Zusammenarbeit mit Garnham die Erfahrung in der erfolgreichen Fluoreszenzmikroskopie, die den Durchbruch bei der Entdeckung der Hypnozoiten bringt.

Shortt, Garnham, Bray und Krotoski können als die Väter in der Ursachenforschung in Bezug auf das Phänomen der Rückfälle angesehen werden. Sie dominieren in der Wissenschaft in der Suche nach dem Ursprung der Rückfälle das Feld. Zum einen, da kaum ein anderer Forscher sich in der Art und Weise mit diesem Phänomen auseinandersetzte. Es sind keine klinischen Beobachtungen, sondern gezielte Experimente die mit großem Aufwand, kaum den natürlichen Voraussetzungen entsprechend, betrieben werden – zieht man z. B. die enorme Sporozoitenzahl in Betracht, die die Probanden sei es nun Mensch oder Tier, ertragen mussten. Zum anderen werden ihre Ergebnisse selten in Zweifel gezogen. Auch der Versuch die Experimente zu wiederholen oder sie zu widerlegen fehlt. Kritik erfolgt zumeist auf interpretativer Ebene (Augusto Corradetti⁷⁰⁴). Selten werden Ergebnisse aus Experimenten als Argumente angeführt (L. H. Schmidt⁷⁰⁵). Eine Widerlegung der Ergebnisse von Shortt, Garnham, Bray und Krotoski erfolgt nicht, so dass bis heute die damaligen Interpretationen der Versuchstester von Großexperimenten als herrschende Lehrmeinung gelten.

Beachtet werden muss auch die Begrifflichkeit, die die Forscher verwenden und ob diese von anderen Forschern ebenso oder vielleicht sogar entgegengesetzt verwendet wird. Die Begriffe *recrudescence* und *relapse* werden ausführlich in Kapitel 5.1 behandelt, vorab soll hier nur erwähnt werden, dass sie zu unterschiedlichsten Zeiten

⁷⁰³ Shortt et al. 1948b

⁷⁰⁴ Corradetti 1982; Corradetti 1985

⁷⁰⁵ Schmidt 1986

verschieden und uneinheitlich in der Literatur eingesetzt werden. Ähnliches zeigt dieses Kapitel mit den Begriffen pre-erythrozytäres Stadium und exo-erythrozytäres Stadium. Eigentlich genau definiert (Kapitel 4.1.3), verschwimmen sie in der Literatur und werden teilweise sogar synonym eingesetzt.

Verständlich ist auch die Kritik von Corradetti an der Bezeichnung eines ruhenden Parasiten als *Hypnozoit*. Für ihn ist der Parasit der in der Leber verweilt ein Sporozoit. Ob eine tatsächliche Verwandlung des Sporozoiten stattfindet, wird von Krotoski et al. durch die IFA Technik nicht nachgewiesen, auch wenn die Autoren dies durch eine Größenzunahme erkennen wollen. Über das Aussehen der *Hypnozoiten* fasst Krotoski zusammen, dass die *Hypnozoiten* "uniformly uninucleate, intracytoplasmic, apparently dormant parasites of approximately 5 µm diameter seien, "lying within otherwise intact hepatocytes; similarly to mature schizonts, they evoked no detectable cellular (infiltrative) recognition by the host."⁷⁰⁶ Es wird nicht klar, ob die Forscher eine spezielle Morphologie finden, welche den *Hypnozoiten* zu einem *Hypnozoiten* macht. Hinzu kommt, dass die Malariaattacke, die durch den ruhenden Parasiten hervorgerufen wird, eigentlich kein Rückfall im engeren Sinn ist. Denn er hat noch nie eine Attacke ausgelöst, sondern wird nun zum ersten Mal aktiv. Es ist daher die Frage, ob der Begriff Rückfall eher aus einer klinischen Sichtweise verstanden wird, wie es generell in der Literatur der Fall ist, oder aus dem Verständnis des Parasitenzyklus (Kapitel 4.4.8). Krotoski pflichtet Corradetti in diesem Fall bei, bleibt aber dabei, hinsichtlich der Malariaattacke ausgelöst durch den persistierenden Parasiten von einem Rückfall zu sprechen. Für ihn steht vermutlich wie für alle anderen Forscher, die klinische Relevanz im Vordergrund.

Hinterfragt werden muss auch die Technik, die bei den verschiedenen Experimenten angewandt wird. Bereits in der Kritik von Schmidt klingt diese Problematik an. Gefragt werden muss, was man mit der verwandten Technik beobachten kann und was nicht? Was bedeutet dies für das Endresultat? So kann jetzt schon gesagt werden, dass die Ergebnisse der Experimente mittels Mikroskop und Ausstrichen bzw. Gewebeschnitten sowie mittels Immunfluoreszenz Momentaufnahmen sind, d. h. zeitlich begrenzte Ausschnitte aus dem Lebenszyklus des Parasiten. Der sich entwickelnde Parasit wird nicht, wie Schaudinn es versucht hat, in einem Medium untersucht, an Hand dessen man eine fortschreitende Entwicklung in seinen unterschiedlichen Lebensphasen beobachten kann. Es sind einzelne Bilder, die einen bestimmten Moment einfangen und die aneinander gesetzt ein Ganzes ergeben sollen. Was zwischen den einzelnen Aufnahmen liegt ist immer noch unbekannt. Daher kann man die Kritik von Schmidt (Kapitel 4.4.8) auch nachvollziehen, der den fehlenden morphologischen Nachweis in der Entwicklung vom Hypnozoiten zum Schizonten als Kritikpunkt anbringt.⁷⁰⁷

Aufzuführen ist auch, dass oftmals nicht veröffentlichtes Material in die Aufsätze mit einfließt, d. h. Ergebnisse, die unter bestimmten Experimentalbedingungen erzielt

⁷⁰⁶ Krotoski 1985b, S. 5

⁷⁰⁷ Schmidt 1986, S. 1095

worden sind, ohne das Material und Methoden vom Leser nachzuvollziehen sind. Dies trifft vor allem auf Beobachtungen bei *P. ovale* zu. So schreibt Garnham, dass Bray Hypnozoiten bei *P. ovale* (Kapitel 4.4.7) gesehen habe. Oder Garnham spricht 1983 von „unpublished observation“. ⁷⁰⁸ Ein weiteres Beispiel ist das Auffinden von *Hypnozoiten* bei *P. cynomolgi cynomolgi*. Zieht man zu dieser Behauptung die einschlägigen Aufsätze über das *Plasmodium cynomolgi* hinzu, erkennt man, dass diese nur über das Auffinden der *Hypnozoiten* bei *Plasmodium cynomolgi bastianelli* berichten. Allerdings zeigt ein Übersichtsaufsatz in Abbildung 8 einen 7-Tage alten Hypnozoiten von *P. cynomolgi cynomolgi* mittels IFA-Technik. Die Bildunterschrift verweist darauf, dass dies eine unpublizierte Beobachtung von Krotoski und Garnham ist. ⁷⁰⁹ Der Leser muss diesen Aussagen Glauben schenken, ohne sie überprüfen zu können.

4.5.2.2 *P. ovale* ist ein eigenständiger Parasit

Das Auffinden der Gewebeformen der Plasmodien und die Erweiterung um den Gewebezyklus werden in der Wissenschaft an vielen Parasiten erforscht. Sind es zunächst die Parasiten der Vogel malaria, greifen die Wissenschaftler immer mehr auf Hominidenparasiten zurück. Forschungsschwerpunkt werden das *P. vivax* und *P. cynomolgi*. Gibt es hier ein Ergebnis, wird dies bei anderen Spezies ebenfalls nachgewiesen, wobei die besonderen Eigenheiten der verschiedenen Spezies hervorgehoben werden. So weisen Garnham und Bray auch bei *P. ovale* das Gewebestadium nach. Kapitel 3.1 dieser Arbeit zeigt auf, dass *P. ovale* zwar in der Meinung der Forscher mehr *P. vivax* gleicht, in der morphologischen Untersuchung (Kapitel 3.2) jedoch zwischen *P. vivax* und *P. malariae* einzuordnen sei. Über das Verhältnis von *P. ovale* als Gewebeparasit zu den anderen Spezies hält Garnham fest: „The clinical features, the appearance of the parasite in blood films, and the character of the mosquito infection, all confirm that the parasite under observation was *P. ovale*. The nature of pre-erythrocytic schizogony exhibits unique features which differentiate this species from any others. The blood and mosquito stages had suggested that *P. ovale* lay between *P. vivax* and *P. malariae*, and the theory was advanced that it was an actual cross between the two well-known species. The mature pre-erythrocytic schizont of *P. vivax* has been described by Shortt et al. (1948) and is a round or oval body usually of regular contour and about 45 µm in diameter; the pre-erythrocytic schizont of *P. malariae* is unknown but Garnham (1951) described the tissue stage of the quartan parasite (*P. inui*) of monkeys, the mature form measured only 24 µm was perfectly spherical and contained relatively few merozoites (2,000). To our surprise the characters of the tissue phase of *P. ovale* were completely unlike those of either *P. vivax* or *P. inui*. Superficially the pre-erythrocytic schizont of *P. ovale* bears a striking

⁷⁰⁸ Garnham et al. 1983, S. 737

⁷⁰⁹ Krotoski 1985b, S. 7

resemblance to that of *P. falciparum*, both in its size and in its bizarre contour. But the nuclear structure and merozoites are quite different: in a parasite of the same dimensions, instead of the 40,000 merozoites 0.7 μ m in diameter which *P. falciparum* possesses, there are only 15,000 and they are more than twice the size. Also the relatively huge nucleus, composed of a number of discrete granules, of the earlier forms is completely different from the nucleus of immature schizonts of *P. falciparum*, either as described by Shortt et al. (1951) or by Jeffery et al. (1952). The granular nuclei and lobulation forms are reminiscent of the tissue forms of *Nycteria medusiformis* (Garnham and Heisch, 1953), but this parasite of bats belongs of course to a different family.⁷¹⁰

Festzuhalten ist: 1. der Blutaussstrich zeigt, dass die Morphologie von *P. ovale* ausreichend von der Morphologie *P. vivax* abweicht, so dass *P. ovale* nicht als eine Variante von *P. vivax* gelten kann;

2. die Morphologie im Blutaussstrich zu Grunde legend, ist *P. ovale* ein eigenständiger Parasit, der zwischen *P. vivax* und *P. malariae* einzuordnen ist;

3. die Morphologie im Gewebepreparat zeigt, dass auch hier *P. ovale* keine Variante von *P. vivax* ist;

4. die Morphologie im Gewebepreparat zeigt, dass auch wenn eine Ähnlichkeit mit *P. falciparum* vorhanden ist, *P. ovale* ein eigenständiger Parasit ist;

5. phylogenetische Stammbäume zeigen, dass *P. ovale* nicht in die Familie der *vivax*-Gruppe einzuordnen, sondern eigenständig ist.

4.5.2.3 Offene Fragen

Suggeriert Kapitel 4 zwar eine kontinuierliche und in sich geschlossene Argumentationsweise der Forschung in der Frage der Rückfälle, zeigen verschiedene Problemfelder, dass bestimmte Aussagen und Ergebnisse hinterfragt werden müssen. Um Gewebeparasiten nachweisen zu können, muss man entweder auf kleine Organe zurückgreifen – erinnert werden soll hier an die Aussage von Lilly Mudrow (Kapitel 4.2.2), auf kleine Vögel als geeignete Objekte zurückzugreifen, da dort die größere Chance besteht Gewebeparasiten in den Organen zu finden – oder man muss die Anzahl der Sporoziten erhöhen, um die Chance einen Gewebeparasiten zu finden, zu verbessern. Diese Tatsache impliziert, dass bei einer kleineren Menge an Sporoziten als bei den hier diskutierten Experimenten und wie es bei natürlichen Malariainfektionen vorkommen kann – besonders bei *P. ovale*, da hier eine schwere Infektion in der Mücke nur schwer zu erreichen ist –, die Möglichkeiten den Gewebeparasiten zu finden, sinkt. Dass die unnatürliche, hohe Anzahl an inokulierten

⁷¹⁰ Garnham et al. 1955, S. 165–166; Garnham bezieht sich in diesem Abschnitt auf folgende Literatur: Shortt und Garnham 1948e; Garnham 1951; Shortt et al. 1951; Jeffery et al. 1952; Garnham und Heisch R. B. 1953

Sporozoiten ein Problem darstellt, sieht auch Garnham: „Colonel Shortt is not alone in criticizing the highly unnatural dosage of sporozoites introduced in these experiments. Unfortunately, large numbers must be used, if one is to have a chance of observing sufficient numbers of exoerythrocytic schizonts in the liver; if smaller numbers are introduced it may take months to find even a single tissue parasite in the section.“⁷¹¹

Um überhaupt Leberparasiten nachweisen zu können, werden daher eine große Menge an Sporozoiten inokuliert. Zu erinnern ist an das Experiment von Shute et al. 1976,⁷¹² bei dem die Forscher bis zu 100 000 Sporozoiten inoculierten, um den Einfluss der Sporozoitenzahl auf die Präpatenzperiode zu beobachten (siehe Kapitel 4.4.2). Auch wenn die Anzahl eine Größendimension erreicht hat, die selten wieder eingesetzt wurde, sind die verwandten Sporozoitenzahlen groß. Somit bleibt die Frage nach ihrem Aufenthaltsort bestehen. Beim Nachweis der exo-erythrozytären Stadien von *P. ovale* 1955 durch Garnham et al. sind die Forscher ebenfalls darauf bedacht, die inoculierte Anzahl der Sporozoiten so groß wie möglich zu wählen. Der Patient wurde an drei verschiedenen Tagen den Mücken ausgesetzt: am ersten Tage sind es 550 Mücken, am zweiten Tag 120 Mücken und am dritten Tag 310 Mücken,⁷¹³ die den Patienten mit *P. ovale* infizierten. Die genaue Anzahl der Sporozoiten ist hierbei nicht zu ermitteln, aber insgesamt wurde der Freiwillige 980 Mücken ausgesetzt, die eine nicht unansehnliche Anzahl Sporozoiten inokuliert haben.

Wie durch Fairley 1945 nachgewiesen⁷¹⁴ (siehe Kapitel 4.2.1) kann 30 Minuten nach Inokulation der Sporozoiten mit dem Blut Malariainfizierter keine Malariainfektion hervorgerufen werden. Wo aber bleiben die Massen an Sporozoiten, die bei den Versuchen eingesetzt werden? Befallen sie alle Leberzellen? Wohl kaum. Eine 1:1 Übersetzung, d. h. ein Sporozoit gleich eine befallene Zelle, ist unvorstellbar, wie schon Westphal 1962 festhält.⁷¹⁵

Einige Sporozoiten werden vermutlich dem Immunsystem des Menschen nicht entkommen, aber das Immunsystem eliminiert nicht alle Sporozoiten. Daher sei hier an die Möglichkeit erinnert, dass die Sporozoiten möglicherweise nicht nur Leberzellen befallen. Denn die Frage warum ausgerechnet die Leberzelle, wurde vermutlich so noch nicht gestellt. Was zieht den Sporozoiten direkt zur Leberzelle? Liegt eine Chemotaxis vor? Oder ist die Leber das erste Organ auf das der Sporozoit stößt? Aber was ist mit der Milz, liegt sie nicht viel eher auf dem Weg der Sporozoiten, oder die Nieren? Hat die Leber etwas, was andere Organe nicht haben, das die Sporozoiten befähigt, sie zu befallen? Fragen, die in der Literatur kaum auftreten und hier nicht zu klären sind.

⁷¹¹ Garnham et al. 1983, S. 737

⁷¹² Shute et al. 1976

⁷¹³ Garnham et al. 1955, S. 162

⁷¹⁴ Fairley 1945

⁷¹⁵ Westphal 1962, S. 464

Und dennoch bleibt die Frage offen, ob die Sporozoiten nicht doch auch andere Organe befallen. Letztendlich basiert die Annahme, dass die Sporozoiten nur die Leber befallen, auf einem einzigen Experiment von Shortt und Garnham von 1948.⁷¹⁶

Wie bereits in Kapitel 4.2.3.1 dargelegt, wird nicht klar welches Gewebe mit welcher Methode gefärbt wird. Die Forscher geben selber an, dass sie die Ausstriche und Gewebeschnitte schnell durchgesehen haben. Eine detaillierte Beschreibung folgt auch in keinem der anderen Aufsätze, die sich mit diesem Experiment beschäftigen. Nur ein einziger Satz besagt, dass nun alle Ausstriche und Gewebeschnitte durchgesehen wurden und nur in der Leber der Parasit gefunden wurde. Auch der Malariaübertragung durch die biologische Methode war kein Erfolg beschert, sowohl bei den anderen Organsuspensionen, wie auch bei der Lebersuspension.

Es gibt vermutlich nur eine weitere Untersuchung, die auch andere Organe, als die Leber, in die Untersuchung nach dem Aufenthaltsort des Parasiten nach Inokulation mit einbezieht. Auch hier finden die Autoren den Parasiten nur in der Leber, aber auch nicht immer.⁷¹⁷ Daher sind die Beispiele dieses Experiments, wo der Parasit nicht in der Leber gefunden worden ist, wegweisend für die Annahme, dass der Parasit nicht unbedingt nur in der Leber vorkommen kann. Zu fragen wäre, ob die Forscher durch die Experimente von Garnham in Afrika mit *Hepatocytis knochi* (Kapitel 4.2.2) nicht schon eine vorgefasste Meinung hatten und somit auf die Leber als Ort des Gewebezyklus des Plasmodiums fixiert waren. Nachzuweisen ist dies nicht, von der Hand zu weisen jedoch ebenfalls nicht. Als letzter Punkt kommt noch hinzu, dass bei dem Experiment von Shortt und Garnham eine Momentaufnahme eines einzigen Zeitpunktes, an dem das Versuchstier getötet worden ist, vorliegt. Auch dies ist kein zwingender Nachweis, dass nicht auch andere Organe befallen werden können.

Somit bleibt offen, ob nicht doch einige der Nachweise außerhalb der Leber, wie sie vor allem durch Giulio Raffael belegt sind (siehe Kapitel 4.2.2), für den Aufenthalt des Parasiten außerhalb der Leber sprechen. Der Gedanke an einen anderen Aufenthaltsort des Parasiten taucht immer wieder in der Literatur auf, wird aber regelmäßig ignoriert. So schreibt Percy Shute 1976: „Dormancy of the sporozoite is an attractive theory and perhaps this stage is capable of survival in organs other than the liver. Is it possible that some sporozoites get trapped, e.g., by cells perhaps of a particular age which hold them as prisoners for the rest of the life of the cell? Then when the cell breaks down the sporozoite finds its way to the liver where it undergoes exoerythrocytic schizogony of the normal duration (eight days). Examination of such material provides no confirmation that this process occurs, though the research has not been prolonged.“⁷¹⁸ In jüngster Zeit ist es Miles Markus, der in seinen Aufsätzen die Möglichkeit eines anderen Aufenthaltsortes außerhalb der Leber in Betracht zieht.⁷¹⁹

⁷¹⁶ Shortt et al. 1948b

⁷¹⁷ Rossan et al. 1964

⁷¹⁸ Shute et al. 1976, S. 479

⁷¹⁹ siehe z. B.: Markus 2012

Geht man einmal davon aus, dass sich der Sporozoit nur in der Leberzelle weiter entwickeln kann, bleibt weiterhin die Frage, was passiert in und mit der Leberzelle? Einen großen Fortschritt in der Beantwortung dieser Fragen bringen die Forschungsergebnisse der Gruppe um Volker Heussler vom Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg. Sie veröffentlichen 2010 einen Aufsatz über eine Protease (PbICP=*Plasmodium berghei* inhibitor of cysteine proteases), die als Inhibitor fungiert: "The inhibitor is expressed in all analysed stages of *Plasmodium berghei* (blood stage, sporozoites, liver stages) and according to its different localizations it can potentially control parasite as well as host cell-derived proteases."⁷²⁰ Dieser Inhibitor des Parasiten hat verschiedene Funktionen und spielt eine große Rolle im Lebenszyklus der Leberzelle. Durch ihn kann der Parasit zum einen den selbst initiierten Zelltod der Leberzelle verhindern, zum anderen kann der Parasit der Leberzelle seinen Lebensrhythmus aufzwingen und den für den Parasit geeigneten Zeitpunkt bestimmen, wann die Merosome geformt und die Merozoiten in den Blutstrom entlassen werden können.⁷²¹ Wenn dieser Inhibitor auch bei humanpathogenen Plasmodien zu finden ist, könnte dies vermutlich eine Antwort auf die Fragen von Heinrich Ruge, Henry Shortt und Frank Cogswell sein, die alle drei unabhängig von einander zu unterschiedlichen Zeiten über die Coexistenz zwischen Wirtszelle und Parasit spekulieren.

1936 sieht Ruge zwar durch die James'sche Sporoziten Theorie die Rückfälle erklärt, die innerhalb eines Jahres auftreten – da dies der Lebensdauer der Leberzelle entsprechen würde –, jedoch nicht die Rückfälle, die nach einem Jahr auftreten (siehe Kapitel 4.1.2).⁷²² Ähnlich wie Ruge sieht es auch 1981 Shortt: "What happens to these [hypnozoites] when their individual liver cells reach their allotted span of existence? Does the hypnozoite now enter a new home in another liver cell and so flit from cell to cell, eventually to produce a relapse, perhaps after a long period?"⁷²³ Elf Jahre später fragt auch Cogswell: "Another area of interest involves the relationship of the hypnozoite to its host cell. If the longevity of hepatic parenchymal cells is estimated to be less than 1 year, how are we to explain the occurrence of relapse after more than a year in some instances, e. g., in cases of infection with *Plasmodium vivax*?"⁷²⁴ Auf die Kritik von Shortt wegen der nicht wahrscheinlichen Langlebigkeit antworten Krotoski et al.: „We would also agree that longevity of the host hepatocyte is critical, as we do not believe at this time that the hypnozoite can invade new cells; current statements regarding hepatocyte longevity are speculative, however, and the figure of 1 year is, at best, a guess. It is conceivable, of course, that the host hepatocyte could divide and the hypnozoite survive in the new daughter cell."⁷²⁵ Zu erinnern ist an die Zweifel, die

⁷²⁰ Rennenberg et al. 2010, S. 13

⁷²¹ Rennenberg et al. 2010, S. 14–15

⁷²² Ruge 1936, S. 728

⁷²³ Shortt 1981, S. 320–321

⁷²⁴ Cogswell 1992, S. 32

⁷²⁵ Krotoski et al. 1982a, S. 223

auch bei Bray et al. 1963 auftreten (siehe Kapitel 4.3.1.2). Somit bleiben auch bei den Verantwortlichen des *Hypnozoiten*-Konzepts noch Fragen bestehen.

Auch heute noch können diese Fragen gestellt werden. Was passiert mit dem Parasiten und der Wirtszelle, wenn der Parasit Monate, ja Jahre lang, in der Leber verweilt? Wechselt er nach der Lebensdauer der Leberzelle seinen Aufenthaltsort? Flitz er also von Leberzelle zu Leberzelle, wie Shortt sich ausdrückt? Zieht man nun die Entdeckung des Inhibitors durch die Hamburger Forschungsgruppe hinzu, könnte hier eine Erklärung liegen. So könnte der Inhibitor den Wechsel von einer Leberzelle in die andere Leberzelle durch den Parasiten erleichtern, ohne dass das Immunsystem des Wirtes dies bemerkt. Oder kann der Inhibitor den Lebenszyklus der Wirtszelle so beeinflussen, dass diese auch über ihre Lebenszeit hinaus fortbesteht und den Parasiten beherbergt? Wäre also eine Lebensdauer einer Leberzelle von etwa drei Jahren möglich und ist diese länger-lebende Zelle durch eine Technik auffindbar? Zu dieser Zeit sind dies nur Spekulationen, die allerdings durchdacht und angesprochen werden müssen.

Diese Fragestellungen müssen aber auch bei *P. malariae* auf das Verhältnis Parasit und Erythrozyt übertragen werden, vor allem bei *P. malariae* sind Rückfälle noch nach Jahren bekannt. Allerdings führt die Literatur dies auf Parasiten zurück, die in den Erythrozyten überleben: „Relapse contrasts with recrudescence, which is the reappearance in peripheral blood of parasites derived from blood-stage parasites that had been at very low or undetectable levels.“⁷²⁶ Der Lebenszyklus eines Erythrozyten ist jedoch gegenüber einer Leberzelle noch kürzer und wird mit 120 Tagen angegeben. Hinzu kommt noch, dass *P. malariae* zumeist ältere Erythrozyten befällt, so dass die verbleibende Lebenszeit des Erythrozyten noch kürzer ist. Auch hier ist nach dem Verhalten des Parasiten zu fragen. Wie verhält er sich, wie überlebt er in den Erythrozyten, was geschieht in und mit den Erythrozyten?

Dass das heutige akzeptierte Konzept der Hypnozoiten bzw. der ruhenden Gewebeparasiten vielleicht neu überdacht werden muss, zeigt ein Fallbeispiel aus der Tropenmedizinischen Ambulanz der Universitätskliniken in Düsseldorf, welches in einem Case-Report 2012 durch unsere Forschungsgruppe veröffentlicht wurde.⁷²⁷ Verwiesen werden soll an dieser Stelle auch auf die Aufsätze von Irmela Müller-Stöver et al.⁷²⁸ und F. Hess et al.⁷²⁹, ohne jedoch näher auf diese Aufsätze, die sich ebenfalls mit Rückfällen bei *P. malariae* beschäftigen, einzugehen.

Im Düsseldorfer Beispiel stellt sich eine 38jährige Kenianerin, die seit langem in Deutschland lebt, nach einem dreiwöchigen Aufenthalt bei ihren Eltern in Kenia mit Fieber und Durchfällen in der Ambulanz vor. Mikroskopisch konnten Trophozoiten von *P. falciparum* festgestellt werden. Die Patientin wird mit Chinin und Doxycylin sowie im

⁷²⁶ Collins 2007, S. 919

⁷²⁷ Franken et al. 2012

⁷²⁸ Müller-Stöver et al. 2008

⁷²⁹ Hess et al. 1993

Anschluss mit Artemether/Lumefantrin therapiert. Nach drei Tagen konnten keine Plasmodien im Blut mehr nachgewiesen werden. Vier Monate später stellt sich die Patientin erneut in der Ambulanz mit Fieber vor. Diesmal wird jedoch nicht *P. falciparum*, sondern *P. malariae* durch Mikroskop und PCR nachgewiesen. Wenn man bedenkt, dass die Patientin zuvor eine Therapie erhielt, die eine schwere *P. falciparum*-Infektion mit einer 15% Parasitämie heilte, stellt sich die Frage, warum die zuvor nicht festgestellte *P. malariae*-Infektion anscheinend nicht ausreichend therapiert wurde? Eine Reinfektion kann ausgeschlossen werden, da die Patientin sich in den vier Monaten, die zwischen der Feststellung der beiden Infektionen liegen, in keinem malaria-endemischen Land aufgehalten hat. Eine Resistenz der Medikamente, die hier verwandt wurden, ist bei *P. malariae* nicht bekannt.⁷³⁰ Bei Mischinfektionen ist die Unterdrückung eines Parasiten durch einen dominanteren Parasiten möglich, wie in Kapitel 3.3.3 dargestellt. Die Frage ist, wo hält sich der unterdrückte Parasit auf? Im Fallbeispiel aus Düsseldorf müsste sich der Parasit nach heutigem Verständnis bei einer *P. malariae*-Infektion im Blut aufhalten, da es keine *Hypnozoiten* bildet. Wieso schlägt auch bei einer sub-akuten *P. malariae*-Infektion die Therapie jedoch nicht an? Oder kann es doch sein, dass sich der Parasit im Gewebe aufhielt und daher zunächst nicht für die Therapie erreichbar war und erst vier Monate später zum Ausbruch kam? Ein weiterer Gedanke betrifft den Sporozoiten, der über die Kupffersche Sternzelle in die Leberzelle eindringt.⁷³¹ Die Forscher bedauern, dass es ihnen auch mit der IFA-Technik nicht gelungen ist, den Parasiten in den ersten 24 bzw. in den ersten 48 Stunden nach Inokulation nachgewiesen zu haben.⁷³² Dies kann vermutlich mit einer Beobachtung von Maria Mota et al. erklärt werden, wonach sich die Sporozoiten mit einer „plasma membrane of the host cell“ umgeben.⁷³³ „The migration of the sporozoites through hepatocytes results in wounding of the cell membrane, which in turn leads to the release of hepatocyte growth factor.“⁷³⁴ Der Parasit nutzt somit die Ressourcen der Wirtszelle, um sich vor dem Immunsystem zu verbergen. Befindet sich der Parasit erstmals in der Leberzelle, entwickelt er sich dort weiter zu Merozoiten, die dann, einmal in den Blutstrom entlassen, eine Malariaattacke auslösen können. Die Forschung weist aber neben den sich entwickelnden Parasiten auch persistierende Formen nach. Der Nachweis dieser persistierenden Parasiten, der zunächst durch Shortt/Garnham und später durch Bray mittels Gewebepräparat und Giemsa-Färbung erbracht wurde, wird durch den Nachweis mittels Gewebepräparat, IFA Technik und Giemsa-Färbung erweitert. Bei den nachfolgenden Darlegungen soll die Kritik von Schmidt (Kapitel 4.4.8), dass durch die IFA kein neues Stadium des Parasiten nachgewiesen wird, und dass dies auch Überreste des Parasiten sein

⁷³⁰ Franken et al. 2012, S. 944–945

⁷³¹ Sturm und Heussler 2007, S. 128

⁷³² Bray 1957a; Ingram und Carver 1963; Krotoski et al. 1982c, S. 25

⁷³³ Mota et al. 2001, S. 141

⁷³⁴ Sturm und Heussler 2007, S. 129

können, einmal beiseite gelassen werden. Im Vordergrund stehen hier die heute allgemein anerkannten Ansichten.

Denn hier wurde nicht nur wie bei der alt-herkömmlichen Methode ohne IFA Technik der Parasit nachgewiesen, es kann eine Differenzierung des Parasitenstadiums aufgezeigt werden. Neben dem bekannten Schizonten, der später die Blutinfektion initiiert in dem er Merozoiten in die Blutbahn entlässt, kann nun ein Stadium aufgezeigt werden, dass zunächst keine Entwicklung durchläuft, vielmehr in der Wirtszelle verweilt – vergleichsweise ein schlafender Parasit der somit die Bezeichnung *Hypnozoit* erhält – um erst zu einem späteren Zeitpunkt aufzuwachen und sich in einen Schizonten zu verwandeln, der wiederum eine Blutinfektion initiiert.

Im gleichen Jahr wie der Nachweis dieser *Hypnozoiten* veröffentlichten 1982 Bray Garnham im British Medical Bulletin einen Aufsatz mit dem Titel The life-cycle of primate Malaria Parasites und implementieren das neue Parasitenstadium. Über das Verhalten des Parasiten in seiner Wirtszelle in der Leber schreiben sie: „Three days after infection these intrahepatocytic forms may or may not have differentiated into schizonts or hypnozoites (latent forms of tissue stages), depending on whether the species of malaria parasite causes true relapse or not.“⁷³⁵ Neben diesem neuen Gewebestadium des Parasiten thematisieren sie in einem kleinen Unterkapitel das Resultat des *Hypnozoiten*, den Rückfall. „The malaria parasites of primates that cause true relapses are *P. vivax* and *P. ovale* of man and a number of malaria parasites of apes and monkeys, which share with *P. vivax* and *P. ovale* the characteristics of a 48-hour blood cycle and Schüffner's dots on the infected erythrocyte surface. [] Malaria parasites for which no evidence exists for relapses and whose sporozoites are thought not to differentiate into hypnozoites in the liver include *P. falciparum* and *P. malariae* of man, *P. reichenowi* of apes, and the quotidian and quartan (72-hour blood cycle) malaria parasite of monkeys. In these parasites we believe all sporozoites develop directly into schizonts.“⁷³⁶

Letzteres Zitat zeigt: Obwohl der Nachweis von *Hypnozoiten* bei *P. ovale* experimentell nicht erfolgte, wird dieser Parasit mit *P. vivax* als *Hypnozoiten*-Produzent aufgeführt. Mit in diese Gruppe werden alle Affenplasmodien gezählt, die wie die beiden humanpathogenen Plasmodienspezies einen 48-Stunden Rhythmus und Schüffner Tüpfelungen aufweisen. Diese beiden Kriterien scheinen die beiden ursächlichen Gründe zu sein, die die sogenannte *vivax*-Gruppe charakterisiert.

Noch deutlicher wird die Zuordnung von *P. ovale* im zweiten Abschnitt des Aufsatzes von Bray/Garnham, in dem die Autoren einzelne Plasmodienarten diskutieren. Im Vergleich zu den anderen Arten wird *P. ovale* nur kurz behandelt und neben einer kurzen Beschreibung seines Aussehens im Blut auch die Unterschiede zu *P. vivax* behandelt. Die Autoren beginnen die Vorstellung des Parasiten: *P. ovale* „is another relapsing parasite of man which resembles *P. vivax*. It is largely confined to Africa and

⁷³⁵ Bray und Garnham 1982, S. 117

⁷³⁶ Bray und Garnham 1982, S. 118–119

its relapse patterns are not well known.“⁷³⁷ Auch hier wird *P. ovale* als ein Rückfall-Parasit angesehen. Obwohl, wie die Autoren selbst sagen, kaum etwas über die Muster der Rückfälle bekannt ist. Im Gegensatz zu *P. ovale*, können die Autoren die genaue Abfolge zwischen erstem Malariaanfall und den durch *Hypnozoiten* ausgelösten Malariaanfällen der verschiedenen *vivax*-Stämme aufführen.⁷³⁸ Es scheint immer mehr, dass die Forschung hinsichtlich von *P. ovale* eine Ahnung besitzt, diese dann als solche niederlegt, die wiederum dann als Tatsache ins wissenschaftliche Gedächtnis gelangt. Ein Grund liegt in der Rarität des Parasiten begründet. Er wird nur selten Gegenstand der Forschung, ähnlich wie *P. malariae*, während *P. falciparum* und *P. vivax* die eigentlichen Forschungsschwerpunkte darstellen. Neben der Seltenheit des *P. ovale*, liegt ein Grund auch in der Schwierigkeit diesen Parasiten in einem Experiment zu nutzen, wie manche Darlegungen gezeigt haben.

4.5.2.4 Warum bilden Plasmodien ruhende Gewebestadien?

Die Frage, warum die Plasmodien ruhende Gewebestadien bilden, wurde nicht häufig in der Literatur gestellt. Nur im Zusammenhang zwischen *P. vivax* und den unterschiedlichen Rückfallmustern bei verschiedenen *vivax*-Stämmen tritt diese Frage ansatzweise zu Tage. Hier haben vor allem russische Forscher⁷³⁹ sich mit den Beobachtungen zu Rückfällen bei verschiedenen *P. vivax*-Stämmen beschäftigt. Eine Erklärung, die auch heute noch aufzufinden ist, wäre, dass *P. vivax* durch die ruhenden Stadien in gemäßigten Klimazonen mit langen Wintern und zeitweisen kalten Sommern überleben würde.⁷⁴⁰ Hinterfragt wurde diese Erklärungsmöglichkeit bisher nicht. Es stellen sich jedoch verschiedene Fragen: Wenn *P. vivax* durch die ruhenden Stadien eine kältere Jahreszeit überbrückt, warum bilden auch tropische Stämme ruhende Parasiten? Gerade für *P. ovale* ist diese Frage entscheidend. Denn *P. ovale* tritt vor allem in tropischen Ländern auf. Es wären also keine ruhenden Parasiten notwendig, um das Überleben während einer kälteren Jahreszeit zu sichern. Hinzu kommt die Frage, warum bilden nur *P. vivax* und *P. ovale* ruhende Parasiten und nicht auch *P. falciparum* und *P. malariae*? Letzendlich sind diese Fragen hier nicht zu klären. Sie müssen aber hinsichtlich der Rückfallproblematik für alle Plasmodienspezies gestellt werden.

⁷³⁷ Bray und Garnham 1982, S. 121

⁷³⁸ siehe zu den verschiedenen Stämmen und ihre Entwicklung von Hypnozoiten die Graphik 1: Bray und Garnham 1982, S. 119

⁷³⁹ Nicolaiev 1949; Nicolaiev 1951; Tiburskaja 1964

⁷⁴⁰ Reiter 2000, S. 5–6

5. Rückfälle bei *P. ovale* an klinischen Beispielen

Die Hypnozoiten, die die Rückfälle bei der Malaria auslösen sollen, sind durch technische Mittel bei *P. ovale* nicht nachgewiesen worden. Klinische Beispiele hingegen legen nahe, dass Rückfälle bei *P. ovale* vorkommen. Bei der Untersuchung der Rückfälle bei *P. ovale* kommt es insbesondere auf den Sprachgebrauch des Begriffs *relapse*, des Rückfalls, an. Er wird über die Jahre hinweg, die hier betrachtet werden, unterschiedlich angewandt. Hinzu kommt, dass er in enger Beziehung zu den Begriffen *recrudescence* und *recurrence* steht, die ebenfalls berücksichtigt werden müssen.

Um die einzelnen klinischen Fallberichte zu untersuchen, muss die Klinik eines Malariaanfalls, der durch *P. ovale* ausgelöst wurde, beachtet werden. Auskunft hierüber geben zunächst die Beobachtungen bei der Einsetzung von *P. ovale*-Stämmen in der Malariatherapie bei Paralytikern. Einzelne Fallberichte liefern ebenfalls Eindrücke des klinischen Verlaufs. Außerdem gibt es Beobachtungen unter experimenteller Aufsicht. So untersucht die Forschergruppe um Percy Garnham das Verhalten des Parasiten 1955 bei gesunden Freiwilligen, indem sich die Mitglieder der Forschergruppe selbst freiwillig mit einem *ovale*-Stamm aus Liberia infizierten.⁷⁴¹

Eine wichtige Rolle bei der Untersuchung der klinischen Fälle stellt die bei jedem Fall angewandte Therapie dar. Diese ändert sich mit der Entwicklung neuer Medikamente über die Jahre hinweg. Eine Klärung ihrer Wirkungsweise ist notwendig, um zu entscheiden, welche Resultate sie hervorrufen und ob sie für den klinischen Fall relevant sind.

Schwerpunkt dieses Kapitels sind die Fallberichte, die über die Jahre hinweg, seit der Beschreibung von *P. ovale*, klinische und experimentelle Rückfälle beschreiben. Hinzu kommen Berichte über eine verlängerte Inkubationszeit, die ebenfalls ein gewisses Ruhen des Parasiten über einen längeren Zeitraum hinweg beschreiben.

5.1 Begriffsdefinitionen

Bereits im zweiten Kapitel ist die Begriffsvielfalt für die Rückfälle bei der Malaria deutlich geworden. Dort wurden vor allem die technisch-experimentellen Aufsätze behandelt. Zieht man nun die klinischen Fallberichte noch hinzu, ist eine nähere Beschäftigung mit den Begriffen, die den Rückfall bei der Malaria definieren, unumgänglich.

In den deutschen Berichten werden einheitlich die Begriffe *Rückfall* oder *Rezidiv* verwendet, ohne einen Unterschied in dem biologischen Auslösemechanismus zu sehen. Ähnlich ist es in den französisch-sprachigen Aufsätzen, wo sich die Begriffe *rechute* oder *récidive* finden, ähnlich in den italienisch-sprachigen Veröffentlichungen (*recidiva*, *recaduta*).

⁷⁴¹ Garnham et al. 1955

In der englisch-sprachigen Literatur wird das Phänomen des Rückfalls jedoch spezifiziert. *Recrudescence*, *relapse* und *recurrence* werden als Begrifflichkeiten genutzt, die unter anderem den biologischen Mechanismus des Rückfalls zu Grunde legen.

Abzuleiten ist die englische Bezeichnung *relapse* von dem lateinischen Begriff *re-labor* und bedeutet in erster Linie zurückgleiten, zurücksinken, zurückfallen, im übertragenen Sinn auch zurückkehren bzw. –kommen.⁷⁴² Eine Analogie besitzt *re-labor* in dem lateinischen Begriff *re-cido*, das mit zurückfallen, -schnellen oder in einem Zustand zurückfallen, zurückkommen übersetzt werden kann.⁷⁴³ Im deutschen wird dieser Begriff, wie oben bereits aufgeführt, mit *Rückfall* übersetzt, im Französischen mit *rechute*, im Italienischen mit *recidiva* oder *recaduta*, im Spanischen und Portugiesischen mit *recidiva* oder *recaída*, im Niederländischen mit *recidiv* oder *terugval*, im Russischen mit *recidiv* und im Griechischen mit *ipotropsi*.⁷⁴⁴

Die englische Bezeichnung *recrudescence* leitet sich vom lateinischen Begriff *recrudesco* ab und ist im Sinne von wieder aufbrechen, wieder schlimmer werden von Wunden z. B. oder im übertragenen Sinn mit wieder ausbrechen, von neuem entstehen zu übersetzen.⁷⁴⁵ Eine Entsprechung dieses Begriffs findet sich in den Texten, außer den englisch-sprachigen nicht. Von einem Wiederaufbrechen oder Wiederaufflammen ist in den deutsch-sprachigen Aufsätzen nichts zu lesen.

Die englische Bezeichnung *recurrence* basiert auf den lateinischen Begriff *re-curro* und bedeutet so viel wie zurücklaufen, -eilen, -kehren, wiederkehren.⁷⁴⁶ Auch dieser Begriff besitzt in den Texten, außer den Englischen, selten eine Analogie. In den deutschsprachigen Texten ist allerdings von einer Wiederkehr der Malaria die Rede.

Diese sprachliche Vielfalt erschwert die Einordnung der klinischen und experimentellen Berichte zu Rückfällen bei *P. ovale*. Wird der Begriff des Rückfalls in den meisten Sprachen einheitlich ohne eine Unterscheidung im biologischen Mechanismus gebraucht, erfolgt auf Grund der Verwendung der Bezeichnung Hypnozoit hauptsächlich in der englisch-sprachigen Fachliteratur eine Differenzierung zwischen *true relapse* – als Unterscheidung zum Begriff *relapse* – und *recrudescence*. Aber auch hier gibt es Ausnahmen. Als Beispiel soll hier nur der italienische Autor Augusto Corradetti angeführt werden, der auf Grund seiner Auffassung von Rückfällen in seinen englisch verfassten Aufsätzen stets den allgemeinen Begriff *relapse* benutzt und nicht vom biologischen Mechanismus ausgeht. Er sieht sich in einer 2000 jährigen Tradition, in der „for clinical characteristics of all recurrent malarial fevers“⁷⁴⁷ dieser Begriff eingesetzt wurde.

⁷⁴² siehe Übersetzung in: PONS Globalwörterbuch Lateinisch-Deutsch 1990, S. 885

⁷⁴³ siehe Übersetzung in: PONS Globalwörterbuch Lateinisch-Deutsch 1990, S. 872

⁷⁴⁴ Bruce-Chwatt 1984, S. 844

⁷⁴⁵ siehe Übersetzung in: PONS Globalwörterbuch Lateinisch-Deutsch 1990, S. 875

⁷⁴⁶ PONS Globalwörterbuch Lateinisch-Deutsch 1990, S. 876

⁷⁴⁷ Bruce-Chwatt 1984, S. 844

Neben der persönlichen Nutzung der Begriffe durch den jeweiligen Autor kommt hinzu, dass diese je nach Lage und Ergebnis der Lehrmeinung über die Jahre hinweg unterschiedlich definiert wurden, was eine Beurteilung ebenfalls erschwert. Dabei überschneiden sich die Definitionen der verschiedenen Begriffe auch noch. Daher können die Begriffe *relapse*, *recrudescence* und *recurrence* nicht einzeln diskutiert werden, sondern müssen im Zusammenhang in ihrer jeweiligen Auslegung betrachtet werden. Ergänzt wird diese terminologische Erklärung durch den Begriff der Inkubationszeit, die in den klinischen Berichten ebenfalls eine Rolle spielt, da es zu unterscheiden gilt, ob der Patient eine verlängerte Inkubation durchlaufen hat oder ob tatsächlich ein Rückfall vorliegt.

5.1.1 ‚*Recrudescence*‘, ‚*relapse*‘, ‚*recurrence*‘

Es ist der Engländer Sydney James, der 1931 eine genaue Definition der Begriffe *recrudescence*, *relapse*, *recurrence* bezogen auf die Rückfälle bei der *vivax*-Malaria in die Forschungsliteratur einführt. Dabei dient ihm die Zeitspanne von 8 Wochen und 24 Wochen als Definitionsgrundlage. In seinem Aufsatz wird jedoch nicht deutlich, warum er genau diese Wochenzahl als Trennstrich zwischen den einzelnen Begriffen zieht. Vermutlich dienen ihm seine Beobachtungen an Patienten mit Malariarückfällen im Horton Hospital als Grundlage. Im gleichen Aufsatz veröffentlicht James auch eine Grafik, in der die Häufigkeit der Rückfälle dargestellt wird. In ihr ist ein großer Block zu Beginn, in den ersten neun Wochen, zu beobachten, danach flacht die Kurve etwas ab. Nur wenige Rückfälle sind notiert, um dann in der 27. Woche wieder abrupt anzusteigen. James schreibt zur näheren Differenzierung der Begriffe: „For our own purposes, and quite arbitrarily, we distinguish between the returns of fever and parasites which may follow recovery from a primary attack, thus:

Recrudescence. – A return of fever and parasites at any time within eight weeks after recovery from the primary attack.

Relapse. – A return of fever and parasites later than eight weeks, but earlier than twenty-four weeks after recovery from the primary attack.

Recurrence. – A return of fever and parasite later than twenty-four weeks after recovery from the primary attack. This means as a rule than twenty-six weeks after the date of primary infection.⁷⁴⁸

Anzumerken bleibt, dass James diese Differenzierung nur auf die benigne Tertiana, in diesem Fall nur *P. vivax*, anwendet. *P. ovale* ist zu dieser Zeit noch kaum erforscht und in England kaum bekannt bzw. als Mittel bei Paralytikern eingesetzt, so dass hier keine Beispiele vorliegen, die ausgewertet werden können. Die Untersuchungen zu *P. ovale* durch James und York beginnen erst 1933 (siehe Ausführungen Kapitel 3.1). Dass James diese Definition nicht auch auf die anderen beiden Plasmodienarten bezieht, liegt vermutlich an der Art der Infizierung. Diese erfolgte bei *P. malariae* und

⁷⁴⁸ James 1931a, S. 500–501

P. falciparum hauptsächlich durch Blutinfektionen (nur drei werden in dieser Studie durch Mücken mit *P. falciparum* infiziert). Diese Klassifikation der unterschiedlichen, an ihrem zeitlichen Auftreten definierten Rückfälle werden von den meisten Malariologen akzeptiert, wobei allerdings der Begriff *recurrence* eher selten, und wenn dann von amerikanischen Forschern, verwendet wird.⁷⁴⁹

Eine Änderung des Gebrauchs der Begriffe *relapse* und *recrudescence* erfolgt nach der Entdeckung des exo-erythrozytären Zyklus. 1948 definieren G. Robert Coatney und W. Clark Cooper den *relapse* als Begriff, der „all reactions irrespective of the time in relation to exposure and treatment, regardless of whether the relapse is the result of surviving erythrocytic parasite or the result of reinvasion of the blood from an exo-erythrocytic reservoir“ einschließt.⁷⁵⁰ In der *recrudescence* als Begriff sehen sie den Typ von Rückfall „which can best be explained by the survival of erythrocytic parasite without the necessity of new parasite entering the circulation from a fixed-tissue reservoir“.⁷⁵¹

1953 definiert die WHO in einer kurzen Terminologie der Malaria den Begriff *relapse* in einer übergeordneten Weise. Er wird zu einem Oberbegriff, der alle Rückfälle bezeichnet. Nur vereinzelt sollte der Terminus *long-term relapse* in besonderen Ausnahmefällen bei *P. vivax* benutzt werden. Der Begriff *recrudescence* wird durch *reinfection* ersetzt, während der Begriff *recurrence* nicht auftaucht. „Clinically, there is an incubation period [] followed by onset of the primary attack. Even in the absence of any further contraction of infection, this first attack is frequently followed at intervals by others due to the same original infection. Such subsequent attacks have been variously designated by different authors in relation to their time of occurrence as recrudescences, recurrences, short-term relapses, or relapses [gemeint ist hier die Definition von James]. These terms, however, have been employed with such different significance by different authorities that, in the drafting committee's opinion, it would be advisable to use the term relapse for any renewal of clinical activity occurring after an interval from the primary attack greater than that due merely to periodicity. It is desirable, however, to reserve the name long-term relapse for the peculiar relapse occurring in some strains of *vivax* (and probably *ovale*) infection after a very long interval (i.e. commonly about nine months subsequent to infection). Attacks not due to the original infection, but resulting from subsequent fresh infection, are reinfections.“⁷⁵²

10 Jahre später sieht die WHO 1963 erneut Bedarf die Terminologie für das Phänomen der Rückfälle neu zu bestimmen. Der Begriff *relapse* bleibt als Oberbegriff erhalten. Er wird nun allerdings durch die Begriffe *recrudescence* und *recurrence* spezifiziert. *Recrudescence* beschreibt nun den *short-term relapse*, der durch persistierende Parasiten in Erythrozyten hervorgerufen wird, während *recurrence* für den *long-term*

⁷⁴⁹ Bruce-Chwatt 1984, S. 844

⁷⁵⁰ Coatney und Cooper 1948, S. 629

⁷⁵¹ Coatney und Cooper 1948, S. 630

⁷⁵² Covell et al. 1953, S. 20–21

relapse steht, der durch exo-erythrozytäre Parasiten entsteht. „Clinically, following the infection, there is an incubation period which comes to an end with the onset of the primary attack. This first attack is frequently followed at intervals by others due to the same original infection. A subsequent attack has been variously designated by different authors in relation to the time of its occurrence as a recrudescence (short-term) or a recurrence (long-term), or generally as a relapse. These terms, though not entirely satisfactory, are defined in the Glossary. There is often no reliable means for identifying the type of subsequent attack.

By attack, whether primary or subsequent, is meant the whole period of acute (overt) illness, which may consist of a number of separate paroxysms or short manifestations of malaria or of a single paroxysm only. It may also, however, consist of a period of irregular high fever extending over a number of days when the separate paroxysms are indistinguishable (as in falciparum malaria or at the onset of the first vivax infection), or of such a period followed by a succession of paroxysms.⁷⁵³

Kurz zusammengefasst definiert die WHO im anschließenden Glossar die Begriffe, wie folgt: “recrudescence. Renewed manifestation of infection (short-term relapse) believed due to survival of erythrocytic forms. Not to be confused with recurrence.

recurrence. Renewed manifestation of infection (long-term) believed due to reinfection of erythrocytes from exoerythrocytic forms. Not to be confused with recrudescence.

relapse. Renewed manifestation (of clinical symptoms and/or parasitaemia) of malarial infection separated from those previous manifestations of the same infection by an interval greater than those due to the normal periodicity of the paroxysms. Relapses are sometimes classified as recrudescences and recurrences; they can be either clinical or parasitic, the latter being evidenced only by the reappearance or increase in number of the parasites in the blood. The qualifications “short-term and “long-term may be used to designate relapses following the primary attack after intervals of less than two or more than six months, respectively.⁷⁵⁴

Anwendungsbeispiele dieser Begriffsdefinition finden sich in der Literatur. So schreiben 1964 Percy Shute und M. Maryon: „On the other hand, a person who had suffered from a primary attack due to *P. vivax* a few weeks before leaving the area and had been clinically cured and had not been reinfected, may develop a severe attack about a year later, and this would be called a recurrence.⁷⁵⁵ Bei Garnham heißt es 1967: „Long term relapses also occur after an interval of about 8-12 months, with a second wave around 24 months; such relapses are much more commonly seen in strains with a short incubation period, while short-term relapses are seen equally in both groups.⁷⁵⁶

Ganz im Sinne der WHO Definition sehen es 1969 A. Voller und R. N. Rossan, die auch die Unterscheidung zwischen den Auslösern der Blut- und Gewebeformen mit in

⁷⁵³ Gabaldón et al. 1963, S. 23

⁷⁵⁴ Gabaldón et al. 1963, S. 115

⁷⁵⁵ Shute und Maryon 1964, S. 19

⁷⁵⁶ Garnham 1967, S. 57

ihre Definition übernehmen: „When the elevations in parasitaemia stem from persisting erythrocytic parasites, the phenomenon is termed a recrudescence; when the elevations stem from blood forms released from exoerythrocytic forms, the relapse is termed a recurrence. “Relapse is used to cover both recrudescence and recurrence. It is generally believed that successive relapses reinforce the host's acquired defences (Immunity).⁷⁵⁷

Neben dem biologischen Mechanismus erfolgt auch immer häufiger eine Zuordnung zu den einzelnen Plasmodienarten. So werden mit dem Begriff *relapse* hauptsächlich die Spezies *P. vivax* und *P. cynomolgi* gesehen, während mit dem Begriff *recrudescence* die Arten *P. falciparum* und *P. malariae* in Verbindung gebracht werden. Dabei verliert der Begriff *relapse* immer mehr seine Funktion als Oberbegriff und wird als Gegenpart zu *recrudescence* etabliert. Dies wird beispielhaft an der Definition von Garnham deutlich, der 1977 festhält: „Positive conclusions on latency and the relapse phenomenon are two:

(i) Relapses in *P. vivax* and allied forms of malaria have an exoerythrocytic origin as schizonts in the liver. Such stages have been seen up to 9 months after inoculation of sporozoites, and in the absence of parasitaemia in the intervening period.

(ii) In other forms of malaria, including *P. falciparum* and *P. malariae* of man and various species in monkeys, exoerythrocytic stages do not persist in the liver, but a chronic parasitaemia at a lower level is interspersed by occasional recrudescences (up to 53 years) when premonition breaks down.⁷⁵⁸

In den folgenden Jahren tritt an die Stelle des Oberbegriffs *relapse* immer mehr der Begriff *true relapse*. Auch er ist nicht sofort mit einer Definition belegt, sondern erfährt eine Entwicklung. So beschreibt Lysenko den Begriff *true relapse* zunächst nur als “Relapses that take place after latency []. With the exception of *vivax* malaria, true relapses occur only in a few primate malarial, namely in *Plasmodium cynomolgi*, *P. fieldi*, *P. ovale*, *P. simiovale*, and *P. schwezi* infection.⁷⁵⁹ Bray sieht in dem Begriff *true relapse*, eine “renewed parasitaemia following a period on which the blood contains no detectable parasites.⁷⁶⁰ Spezifischer sieht Coatney den Begriff. Er definiert: “relapse in malaria as the reappearance of parasitemia in asporozoite-induced infection following adequate blood schizontocidal therapy. Dies sei der Rückfall, den er als *true relapse* definieren würde.⁷⁶¹

Zurückgreifend auf die WHO Definition von 1963 schlägt Bruce-Chwatt 1984, mitten in der Zeit, in der die Hypnozoiten-Theorie Fuß fasst, vor: „(i) to accept the general term *relapse* according to the first sentence of the WHO definition of 1963, [] (ii) to admit that in cases of *P. falciparum* and *P. malariae* the term relapse may be qualified by adding a bracketed term *recrudescence*, if any author wishes to stress the type of the

⁷⁵⁷ Voller und Rossan 1969d, S. 46

⁷⁵⁸ Garnham 1977, S. 9

⁷⁵⁹ Lysenko et al. 1977, S. 541

⁷⁶⁰ Bray und Garnham 1982, S. 120

⁷⁶¹ Coatney 1976, S. 3

biological mechanism of this renewed activity (iii) to allow the use of prefixes short-term or long-term for relapses, with the understanding that the relevant period of latency should be specified if possible; (iv) to abandon any specific use of the term recurrence, which may however, be employed as a general description of a repeated manifestation of any disease.⁷⁶²

Eine Verifizierung erfolgt zum einen während und nach der Etablierung der Hypnozoiten-Theorie und zum anderen durch die Initiatoren dieser Theorie. Ausschlaggebend für die Definition sind wie auch in den Jahren zuvor die unterschiedlichen biologischen Mechanismen, die zu einem Rückfall führen. So schreibt Krotoski in einem Übersichtsartikel von 1989: "To recapitulate, the principal difference between recrudescence and true (malarial) relapse, as currently understood, is the immediate source of the parasite producing the recurrence of parasitemia. In recrudescence, the source is a suppressed, pre-existing low-grade parasitemia. Treatment need be directed only against blood stages. In relapse, the immediate parasite source is the liver, and to prevent relapse, elimination of the residual liver stages is necessary. Currently, this is done by means of the 12-aminoquinoline, primaquine, whose anti-erythrocytic-stage usefulness, in contrast, is inadequate at nontoxic levels, and which has no place in the prevention of recrudescences.

The clinical importance of the distinction between recrudescences and relapses lies in the recognition that true relapses do not occur in malaria due to *P. falciparum* or *P. malariae*, and that treatment must only be directed against the blood stages to prevent recurrence in these infections. Although long-term recurrences are not uncommon in both species – especially in *P. malariae* infections, in which recrudescence has been documented after 45-53 years – only anti-blood-stage treatment is warranted. Similarly, because erythrocytic stages do not re-establish a hepatic phase, transfusion malaria due to any species requires only anti-blood-stage treatment. Conversely, true relapses due to mosquito (sporozoite)-transmitted *P. vivax* or *P. ovale* do require treatment against both blood and tissue stages as a matter of course (although care must be taken with primaquine treatment of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patients to avoid hemolysis).⁷⁶³

Trotz dieser klaren Definition der einzelnen Begriffe, die besonders nach der Entdeckung der Hypnozoiten in der Literatur Einzug gehalten hat, kommt es stellenweise zu einer anderweitigen Nutzung der Begriffe. So plädiert bereits Miles B. Markus 1984 in der Beschreibung der Rückfälle bei *P. falciparum* dafür, nicht den Begriff *relapse* sondern *recrudescence* zu verwenden.⁷⁶⁴ Schaut man in die jüngste Vergangenheit, wird der Begriff *relapse* auch noch bei *P. malariae*-Infektionen verwandt.⁷⁶⁵

⁷⁶² Bruce-Chwatt 1984, S. 845

⁷⁶³ Krotoski 1989, S. 5

⁷⁶⁴ Markus 1984, S. 164

⁷⁶⁵ Morovic et al. 2003

Andere Literaturhinweise geben jedoch Beispiel dafür, dass sich die Verwendung der Begriffe *relapse* und *recrudescence* aufgrund ihres unterschiedlichen Mechanismus etabliert haben. 2007 beschreibt William Collins die Begriffe *relapse* und *recrudescence* wie folgt: „Relapse is the result of the activation of quiescent liver-stage developmental forms, known as hypnozoites, which remain dormant within hepatocytes for varying intervals before spontaneously dividing and developing into schizonts and subsequently releasing invasive merozoites into the bloodstream to infect red blood cells. Relapse contrasts with recrudescence, which is the reappearance in peripheral blood of parasites derived from blood-stage parasites that had been at very low or undetectable levels.“⁷⁶⁶

2010 halten Jason Maguire und Kevin Baird fest, dass der Begriff *relapse* eine ganz spezifische Bedeutung besitzt: „the appearance of blood-stage parasite (and thus disease) originating from a liver stage of the parasite, called a hypnozoite. Even after appropriate treatment of the primary blood-stage infection, the hypnozoite may almost immediately yield another wave of blood-stage parasite, and do so repeatedly over a year or more. Sie bringen einen weiteren Gedanken mit in die Diskussion. Die Gefahr eines Rückfalls hängt für die beiden Autoren vor allem mit der geographischen Lokalisation der Infektion, d. h. mit dem auslösenden Stamm, zusammen.“⁷⁶⁷

Bereits früher wird die geographische Lage des auslösenden Stammes in die Diskussion um Rückfälle mit einbezogen. Hier soll nur auf einen Gedanken eingegangen werden, der jedoch nicht zum ersten Mal sondern wiederholt in der Literatur auftaucht und auf die Identifizierung von Regelmäßigkeiten bei den Rückfällen abzielt. Diese möglicherweise bestehenden Muster werden oft mit der geographischen Herkunft in Verbindung gebracht. So schreiben L. Molineaux et al., dass über die Rückfallmuster bei *P. ovale* nur wenig bekannt sei, „but in *P. vivax* short intervals between the relapses are a characteristic of the tropical strains, while relapses are wider spaced in the palearctic strains.“⁷⁶⁸ Eine Anwendung auf *P. ovale*-Stämme kann dies nicht haben, da *P. ovale* eher in tropischen Gebieten⁷⁶⁹ zu finden ist. Ein Vergleich zwischen Rückfallmustern und der geographischen Herkunft des *P. ovale*-Stammes, wie bei *P. vivax*, erfolgt in der Fachliteratur bisher nicht.

5.1.2 Inkubationszeit, ‚prepatent period‘, ‚long latency‘

„The prepatent period is the interval between sporozoite inoculation and the first detection of parasites in the peripheral blood.“⁷⁷⁰ Die Präpatenz beschreibt somit die Zeitspanne, die zwischen dem Stich der Mücke und der damit verbundenen Infizierung mit dem Parasiten und dem Nachweis des Parasiten im Blut vergeht. Diese Zeitspanne muss nicht mit der Inkubationszeit zusammenfallen. Die Inkubationszeit hingegen

⁷⁶⁶ Collins 2007, S. 919

⁷⁶⁷ Maguire und Baird 2010, S. 284

⁷⁶⁸ Molineaux et al. 1988, S. 1043

⁷⁶⁹ Carter und Mendis 2002, S. 578

⁷⁷⁰ Collins und Jeffery 2005, S. 571

beschreibt die Zeitspanne, die von der Inokulation des Parasiten bis zur ersten klinischen Symptomatik reicht.⁷⁷¹ White gibt die Inkubationszeit mit 14,1 Tagen an.⁷⁷² Eine Festlegung auf eine bestimmte Inkubationszeit ist jedoch nur schwer möglich. Dies zeigen Studien von J. A. Sinton et al. von 1939, bei denen ein Patient eine Inkubationszeit von 30 Tagen aufweist, während ein anderer Patient eine Inkubationszeit von 10 Tagen hatte.⁷⁷³

Die Schwierigkeit einer zeitlichen Festlegung soll auch anhand der Darlegung der Präpatenz gezeigt werden. Garnham gibt diese Zeit mit 9 Tagen an⁷⁷⁴, während White sie mit 12 Tagen⁷⁷⁵ veranschlagt. Eine genaue Zeitangabe kann somit in der Literatur nicht exakt auf den Tag genau bestimmt werden. In ihrem Reviewartikel über *P. ovale* aus dem Jahre 2005 geben William E. Collins und Geoffrey M. Jeffery einen Überblick über die in der Literatur zu findende Präpatenz.⁷⁷⁶ So gibt J. A. Sinton et al.⁷⁷⁷ beispielsweise 1939 eine Präpatenz von ca. 15 Tagen an, während Sydney James und Warrington York⁷⁷⁸ einige Jahre zuvor diese Zeit mit 13,6 Tagen angegeben haben. Eine unterschiedliche Präpatenz entdecken Garnham⁷⁷⁹ und Jeffery⁷⁸⁰ bei zwei verschiedenen Stämmen von *P. ovale*. Der Donaldson-Stamm weist im Durchschnitt eine Zeit von 15,3 Tagen auf, während bei einem Stamm aus Liberia die Präpatenz zwischen 13,5 und 15 Tagen nachgewiesen wird. Collins und Jeffery geben eine Zeitspanne der Präpatenz von 12 bis 20 Tagen an und errechnen einen Mittelwert von 14,5 Tagen.⁷⁸¹ Dies zeigt bereits: eine genaue zeitliche Eingrenzung in der der Parasit von der Inokulation bis zum Nachweis im Blut seinen Zyklus durchläuft, ist nicht festzulegen.

Diese zeitliche Problematik tritt bereits auf, wenn der Parasit kurz nach der Inokulation seinen Zyklus durchläuft. Jedoch sind auch Fälle bekannt, in dem eine längere Zeitspanne als die oben angegebene Inkubationszeit und Präpatenz vergeht, bevor die Malariaerkrankung klinisch erkennbar wird.

So wird eine verlängerte Latenzzeit, d.h. von der Infizierung bis hin zum Ausbruch der Krankheit, bei *P. ovale* vermutet.⁷⁸² Diesen Schluss lassen verschiedene Kommentare zu: „Latency of the primary attack is also a feature of *P. ovale*, and this may be as long as one year after infection.“⁷⁸³ Bereits 1949 schreibt Shute: „[] latent infections with

⁷⁷¹ Russell et al. 1963, S. 379

⁷⁷² White 2009, S. 1206

⁷⁷³ Sinton et al. 1939a, S. 756

⁷⁷⁴ Garnham 1988a, S. 65

⁷⁷⁵ White 2009, S. 1206

⁷⁷⁶ Collins und Jeffery 2005, S. 571

⁷⁷⁷ Sinton et al. 1939a

⁷⁷⁸ James und Yorke 1932

⁷⁷⁹ Garnham et al. 1954

⁷⁸⁰ Jeffery et al. 1955

⁷⁸¹ Collins und Jeffery 2005, S. 571

⁷⁸² Trager und Most 1963, S. 839

⁷⁸³ Shute und Maryon 1969, S. 783

P. ovale are quite frequent.“⁷⁸⁴ Und auch die WHO notiert über das *P. ovale*: „Prolonged incubation periods have been reported, and it is interesting to note that the well known Donaldson strain was recovered several years after the carrier had left the region where he had presumably acquired the infection.“⁷⁸⁵ Das hier angesprochene Fallbeispiel des Patienten Donaldson, nach dem der Donaldson-Stamm benannt ist, ist ein Beispiel im nachfolgenden Kapitel 5.4.4.2. Daher soll hier nicht auf die näheren Umstände eingegangen werden. Festzuhalten ist jedoch, dass es Beispiele gibt, in denen ein Patient lange nachdem er das malariaendemische Gebiete verlassen hat und dort nicht erkrankt ist, einen Malariaanfall durch *P. ovale* erleiden kann. Erschwert wird diese Problematik bei *P. ovale* noch durch seine klinischen Eigenschaften, so z. B. gilt *P. ovale* oft als eine milde Erkrankung, die als solche nicht erkannt wird. Näheres wird im nächsten Abschnitt dieses Kapitels besprochen.

5.2 Klinische Beobachtungen bei *P. ovale*

Der klinische Verlauf einer *P. ovale*-Infektion wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Zu meist als milde Erkrankung angesehen, sind jedoch auch schwere Verläufe in der Literatur beschrieben. Zudem gilt die Infektion als selbstlimitierend. Die Parasitemie wird oft als gering angegeben. In diesem Kapitel sollen nicht die Symptome einer Malariainfektion im Allgemeinen beschrieben werden. Diese sind beispielsweise ausführlich im Aufsatz Plasmodium ovale: Parasite and Disease von William E. Collins und Geoffrey M. Jeffery dargelegt.⁷⁸⁶ Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen⁷⁸⁷ sind Begleiterscheinungen, die bei allen Plasmodienarten auftreten können, also auch bei einer *P. ovale*-Infektionen. Sie sollen jedoch nicht Gegenstand der Diskussion sein. Hier sollen einige ausgewählte Punkte erörtert werden, die in der Literatur als typisch für eine *P. ovale*-Infektion angesehen werden.

Die Beurteilung der *P. ovale*-Infektion ist abhängig von den Umständen unter denen die Infektion zu Stande gekommen ist. So geben einige der Beschreibungen den Verlauf der Erkrankung bei Paralytikern wieder, die bereits eine andere Erkrankung haben. Man kann davon ausgehen, dass der Körper dieser Patienten bereits von der Syphilis geschwächt ist. Sinton et al.⁷⁸⁸ beschreiben beispielsweise den Infektionsverlauf einer *P. ovale*-Erkrankung bei einem Paralytiker, die einen heftigen Verlauf aufweist. Allerdings wurde dieser Patient zuvor mit *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. knowlesi* und *P. malariae* beimpft, eine bei einer natürlich erworbenen Infektion eher ungewöhnliche Konstellation, die allerdings nicht auszuschließen ist. Wie in Kapitel

⁷⁸⁴ James et al. 1949, S. 1048

⁷⁸⁵ World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 31–32

⁷⁸⁶ Collins und Jeffery 2005, S. 571–575

⁷⁸⁷ Holtz et al. 2001, S. 2

⁷⁸⁸ Sinton et al. 1939a, S. 753–756

3.5.2.2 aufgeführt, wiesen Ating Purnomo et al.⁷⁸⁹ durch PCR eine Infektion mit allen vier humanpathogenen (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) Parasitenarten nach.

5.2.1 *P. ovale*-Infektionen: eine milde Erkrankung?

Eine häufige Einschätzung zum Krankheitsverlauf ist die Aussage in der Literatur, dass *P. ovale* eine milde Krankheit initiiert.⁷⁹⁰ Auch Garnham bezeichnet in seinem bersichtswerk *Malaria Parasites and other Haemosporidia*, welches für die nachfolgenden Jahre zum Standard wurde, die *P. ovale*-Infektion als eine „mild form of malaria, and is never attended by a fatal outcome, []“.⁷⁹¹ Diesen Aussagen stehen aber auch Beobachtungen entgegen, die das Gegenteil berichten. So hält Peter Mühlens in seiner Beschreibung fest, dass bei künstlich und natürlich Infizierten auch sehr starke Infektionen auftreten.⁷⁹² Und auch Erich Bock stellt den leichten *P. ovale*-Infektionen solche gegenüber, die schwer und langandauernd sind.⁷⁹³ Der leichte Verlauf der Krankheit lässt D. Bagster Wilson und Margaret E. Wilson schlussfolgern: „May it be therefore that *P. ovale* is the oldest of all; that it is tending to become extinct; and that this is the explanation of its comparative harmless, its fleeting appearances in the blood in adult life, and its rarity?“⁷⁹⁴

Der Ansicht, dass *P. ovale* einen milden Krankheitsverlauf hervorruft, stehen unterstützende Aussagen zur Seite. So heißt es: Die Erkrankung durch *P. ovale* sei selbstlimitierend⁷⁹⁵ und die Infektion verläuft oft asymptomatisch⁷⁹⁶. Shute hält zum *P. ovale*-Anfall fest: „[] and usually clears up spontaneously after seven or eight attacks of fever, []. [] In 200 cases of general paresis infected with *P. ovale* by mosquito bites at this hospital the disease disappeared spontaneously, [].“⁷⁹⁷

Im Vergleich mit einer *P. vivax*-Infektion notieren James et al. 1949 bei ihrer klinischen Beschreibung, dass die *P. ovale*-Infektion zunächst mit einem irregulären Wechselfieber beginnt, welches selten in einem Quotidianfieber mündet. Ein typisches sich anschließendes Symptom, der Rigor, sei bei *P. ovale*, so James et al., selten. Die Dauer des ganzen Paroxysmus ist vergleichbar mit der *vivax*-Malaria; ähnlich ist der Fieberanstieg und der Fieberabfall. Unterschiede zu einer *P. vivax*-Infektion hingegen

⁷⁸⁹ Purnomo et al. 1999

⁷⁹⁰ Fairley 1933, S. 102; Wilson und Wilson 1935, S. 473–474; Manson-Bahr 1935, S. 4; Hauer 1937, S. 153; Alves 1939, S. 250; Manson-Bahr 1940, S. 55; Notter 1943, S. 16; Jackson 1944, S. 279; James et al. 1949, S. 1048; Manson-Bahr 1940, S. 41; Manson-Bahr 1951, S. 31; Manson-Bahr 1963, S. 33; Chin und Contacos 1966, S. 2; Manson-Bahr 1966, S. 36; Shute und Maryon 1969, S. 783

⁷⁹¹ Garnham 1966, S. 227

⁷⁹² Mühlens 1938, S. 89

⁷⁹³ Bock 1939b, S. 337–339

⁷⁹⁴ Wilson und Wilson 1935, S. 473–474

⁷⁹⁵ Bock 1939b, S. 337–339; Notter 1943, S. 16–17; Jeffery et al. 1955, S. 171–172; Chin und Contacos 1966, S. 2

⁷⁹⁶ Faye et al. 2002, S. 691

⁷⁹⁷ Shute und Maryon 1969, S. 783

gibt es bei der Höhe des Fiebers. Bei der Syphilistherapie sollten ca. 10 Fieberanfälle mit bis zu 103° F (gleich 39,4° Celsius) erreicht werden. Dies wird bei *P. vivax* erreicht, manchmal ist sogar ein höherer Fieberanfall vorhanden, wie z. B. beim Madagaskar-Stamm: bei *P. ovale* hingegen konnten nur 30 Neurosyphilispatienten von insgesamt 239 Patienten durch James et al. beobachtet werden, die ca. 10 Fieberanfälle von 103° F erreichten. „This being so it does not seem surprising that the subjective and objective symptoms of ovale malaria are often so benign that a correct diagnosis of the illness is not made until the parasite has been found in a blood film.“ Ein weiteres Charakteristikum einer *P. ovale*-Infektion ist der Beginn des Fiebers in den Abendstunden. Hinzu kommt die spontane Erholung einiger Patienten nach dem ersten Malariaanfall durch *P. ovale*, ohne dass medikamentös eingegriffen wurde. Dies tritt selten bei *P. vivax* ein.⁷⁹⁸ Dies ist nur eine Beschreibung einer *P. ovale*-Infektion, andere geben jedoch ein anderes Bild wieder.

Festzuhalten ist zudem, dass *P. ovale* oftmals keine Beschwerden bereitet, obwohl der Parasitennachweis im Blut gegeben ist.⁷⁹⁹ Aufgrund der milden Erkrankung und der Selbstlimitierung wird die *P. ovale*-Infektion gelegentlich nicht als Malariakrankheit erkannt, sondern als Erkältung angesehen. Dabei fällt sie dann oft in die Kategorie Fieber unbekannter Ursache.⁸⁰⁰

5.2.2 *P. ovale*-Infektionen: eine geringe Parasitämie?

Charakteristisch für manchen Forscher ist die geringe Parasitämie einer *P. ovale*-Infektion.⁸⁰¹ Percy Shute und M. Maryon notieren eine geringe Gametozytenzahl.⁸⁰² Die genetische Unterscheidung in einen klassischen Typ und einen varianten Typ führt zu einer differenzierten Sichtweise. U. a. sehen Thin Win et al. beim sog. varianten Typ eine hohe Parasitämie gegeben.⁸⁰³ In einem weiteren Aufsatz folgert die Forschergruppe um Win: „Moreover, the fact that human infections with variant-type *P. ovale* tend to be associated with higher levels of parasitemia, when compared with levels associated with classic-type parasite, may be the result of more dramatic biologic differences between these types, with possible clinical implications.“⁸⁰⁴ Eine Verbindung zwischen einem hohen Parasitenspiegel und der Wahrscheinlichkeit Fieber zu entwickeln, sehen Farba Faye et al. in ihrem Artikel von 2002 gegeben.⁸⁰⁵

Auch hier zeigt es sich, dass es viele Aussagen gibt, die sich anscheinend widersprechen. Jedoch sind sie nur im Zusammenhang ihrer jeweiligen Untersuchung

⁷⁹⁸ James et al. 1949, S. 1049

⁷⁹⁹ Alves et al. 1968, S. 494

⁸⁰⁰ Chin und Contacos 1966, S. 2

⁸⁰¹ Jeffery et al. 1955, S. 175; Shute und Maryon 1964, S. 22; Bottieau et al. 2006, S. 135; Duval et al. 2009, S. 1; Sutherland et al. 2010, S. 1545

⁸⁰² Shute und Maryon 1964, S. 22

⁸⁰³ Win et al. 2002, S. 237

⁸⁰⁴ Win et al. 2004, S. 1239

⁸⁰⁵ Faye et al. 2002, S. 691

zu sehen. Eine einheitliche Aussage zur Parasitämie bei einer *P. ovale*-Infektion kann so nicht getroffen werden.

5.2.3 *P. ovale*-Infektionen: bei Kindern häufig?

Wie bereits in Kapitel 3.5 angeführt, sieht die Literatur⁸⁰⁶ ein gehäuftes Vorkommen von *P. ovale*-Infektionen bei Kindern, während sie im Erwachsenenalter nicht mehr so häufig vorkommen sollen. So stellen Faye et al. fest, dass die meisten Attacken (57%) ausgelöst durch *P. ovale* bei Kindern zwischen 0-7 Jahren auftreten, nur 11 % sind bei Erwachsenen über 30 Jahren zu finden.⁸⁰⁷

Diese Aussage muss hinterfragt werden. Ist der Anteil bei Kindern beispielsweise so hoch, weil Kinder häufiger untersucht werden? Oder liegt es daran, dass Kinder dem Parasiten noch nichts entgegensetzen können, während Erwachsene einen teilweisen Immunschutz aufgebaut haben?

Festzuhalten ist: Malaria ist generell bei Kindern sehr häufig. In einer Studie von E. N. Brown et al. halten die Autoren in ihrer Untersuchung zur Malaria in Ghana bei Kindern zwischen 2 und 9 Jahren fest, dass diese generell sehr hoch ist, egal durch welchen Parasiten die Malaria hervorgerufen wird.⁸⁰⁸

Und die WHO resümiert in ihrem World Malaria Report 2012: „Globally, an estimated 3,3 billion people were at risk of malaria in 2011, with populations living in sub-Saharan Africa having the highest risk of acquiring malaria: approximately 80% of cases and 90% of deaths are estimated occur in the WHO African Region, with children under five years of age and pregnant women most severely affected.“⁸⁰⁹

Soweit wäre ein hohes Aufkommen von *P. ovale*-Infektionen bei Kindern keine Besonderheit von *P. ovale*, auch wenn Faye et al. das Alter (Kinder bis 7 Jahren) als besonders typisch für *P. ovale* herausstellen.⁸¹⁰

5.2.4 *P. ovale*-Infektionen: in Verbindung mit anderen Erkrankungen

Eine *P. ovale* Infektion führt, wie gezeigt, eher zu einer milden Erkrankung. Sie gilt als selbstlimitierend und ihr Verlauf ist oft asymptomatisch. Und doch zeigen verschiedene Fallberichte, dass dies nicht die Regel ist. So können *P. ovale*-Infektionen auch verschiedene nicht reguläre Symptome hervorrufen. Philip Manson-Bahr und W. Muggleton schreiben, dass sie bei drei ihrer Patienten eine Pseudo-Appendizitis beobachtet haben, sowie rheumatischen Schmerz vor allem in der Lumbalregion.⁸¹¹ Aber auch diese Symptome sind fallbezogen und können nicht als die Regel bei einer *P. ovale*-infektion gelten.

⁸⁰⁶ Masseguin und Palinacci 1955; Clyde 1967, S. 4; Onori 1967; Wolfe 1968, S. 948; World Health Organization und Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria 1969, S. 63; Björkman et al. 1985, S. 243; Afari et al. 1993, S. 39

⁸⁰⁷ Faye et al. 2002, S. 692

⁸⁰⁸ Browne et al. 2000, S. 15

⁸⁰⁹ Organization 2012, S. 1

⁸¹⁰ Faye et al. 2002, S. 693

⁸¹¹ Manson-Bahr und Muggleton 1937, S. 217

Des Weiteren gibt es Fallberichte von *P. ovale*-Infektionen, die eine weitere Erkrankung behandeln. Auch hier sollen nur einige wenige Beispiele angeführt werden, da weitere Erkrankungen auch bei anderen Malariainfektionen vorkommen und diese nicht als typisch für eine *P. ovale*-Infektion angesehen werden können.

Eine Hyper-reactive malarial splenomegaly (HMS früher tropical splenomegaly syndrom, TSS) beispielsweise ist eine mögliche Komplikation der chronischen Malaria, die bereits früher bei der Malaria beschrieben wird. Die meisten Fälle der Hyper-reactive malarial splenomegaly sind aparasitärmisch und die Diagnose wird nur aufgrund der massiven Splenomegalie gestellt.⁸¹² Nach Jason Maguire und Kevin Baird kommt ein Milzriss bei einer *P. ovale*-Infektion eher selten vor.⁸¹³

Außerdem werden eine Thrombozytopenie und eine erhöhte Konzentration von Fibrinabbauprodukten im Blut beobachtet.⁸¹⁴ Zum Thema Thrombozytopenie und einer *P. ovale*-Infektion bei einem Patienten schreiben Robert Cohn et al.: „His exceptionally profound thrombocytopenia was attributed to immunemediated thrombocytopenic purpura, which is a known complication of malaria (although more typically *P. falciparum* and, to lesser extent, *P. vivax*), and his platelet count rapidly normalized after treatment with intravenous immune globulin.“⁸¹⁵

Über den Zusammenhang zwischen *P. ovale*-Infektionen und der Sichelzellanämie halten Faye et al. beispielsweise fest: „Multivariate analysis indicated that sickle cell trait carriers were at significantly greater risk of *P. ovale* clinical attacks than were individuals with AA haemoglobin. This is a striking observation, because haemoglobin type AS is known to confer relative protection against *P. falciparum*.“⁸¹⁶

Tödlich endet eine *P. ovale*-Infektion eher selten, auch wenn das amerikanische CDC von zwei Todesfällen mit *P. ovale*-Infektionen berichtet. So bestand bei einem Senegalesen in der Anamnese eine mehrjährige kongestive Herzinsuffizienz. Er verstarb nach einem Herzstillstand.⁸¹⁷ Einen Herzstillstand erlitt auch eine weitere Patientin, die durch *P. ovale* infiziert war, die jedoch keine Vorerkrankung aufwies. Sie hatte über Jahre hinweg verschiedentlich Fieberanfälle. Eine Malaria wurde jedoch nicht diagnostiziert. Erst 2001 wurde bei ihr *P. ovale* nachgewiesen. Nach einem Herzstillstand konnte sie reanimiert werden. Jedoch war sie hypoxisch, azidotisch, hypotensiv und tachykard. Nachdem die Nieren versagten und sie stabilisiert werden konnte, erlitt sie eine Milzruptur und verstarb.⁸¹⁸ Dies wird wohl eine der wenigen Beispiele einer Milzruptur bei einer *P. ovale*-Infektion sein, wie Maguire und Baird oben anführen, mit tödlichem Ausgang. Ausschlaggebend war vermutlich die langjährige Malariaerkrankung, wobei nicht auszuschließen ist, dass die Patientin früher nicht auch

⁸¹² Maguire und Baird 2010, S. 289

⁸¹³ Maguire und Baird 2010, S. 288

⁸¹⁴ Miyashita et al. 1995

⁸¹⁵ Cohen et al. 2013, S. 505

⁸¹⁶ Faye et al. 2002, S. 694

⁸¹⁷ Causer et al. 2002, S. 18

⁸¹⁸ Filler et al. 2003, S. 9–10

durch andere Plasmodienarten als *P. ovale* infiziert war. Eine genaue Anamnese und Therapien sind in diesem Beispiel nicht bekannt.

5.3 Ausgewählte Medikamente bei der Therapie der Malaria

Die richtige Therapie ist ein wichtiger Bestandteil bei der Verhinderung von Rückfällen. Zurzeit gibt es nur ein einziges Medikament, das eine Wirkung gegen *Hypnozoiten* besitzt: Primaquin. Unabhängig davon, werden gerade in den frühen Jahren der in Kapitel 5.4 behandelten klinischen Fallbeispiele, weitere Medikamente zur Behandlung der *P. ovale*-Infektion eingesetzt. Dabei haben diese Mittel unterschiedliche Ansatzpunkte im Zyklus des Parasiten und werden dementsprechend Gewebeschizontozide, Hypnozoitozide, Blutschizontozide, Gametozide oder Sporontozide genannt. Letztere behindern die Entwicklung von Oozysten und Sporozoiten in der Mücke und sollen hier nicht behandelt werden.⁸¹⁹ Besprochen werden nur die Medikamente, die eine Relevanz für die im nachfolgenden Kapitel aufgeführten klinischen Fallbeispiele besitzen.

5.3.1 Chinin

Chinin wurde bereits von den peruanischen Eingeborenen als Heilmittel gegen Schüttelfrost eingesetzt.⁸²⁰ Um die Einführung der Chinarinde nach Europa, als Heilmittel gegen Malaria, rankt sich vor allem eine Legende: Juan de Vega (17. Jh.), der Leibarzt des spanischen Vizekönigs von Peru, soll die an Malaria erkrankte Ehefrau des Vizekönigs, Anna Condeza de Chinchon (1599-1640), durch die Chinarinde geheilt haben. Die Einführung der Chinarinde ist jedoch auf die Jesuiten zurückzuführen, allen voran auf Kardinal Juan de Lugo (1583-1660). Die Jesuiten vertrieben auch als erste die Chinarinde in Rom. Nur langsam setzte sich das Heilmittel durch. Im späten 18. Jahrhundert galt es jedoch als das Heilmittel gegen die Malaria. Die Chinarinde wuchs zur damaligen Zeit nur in den Anbaugebieten in Kolumbien, Ecuador, Peru, Chile und Bolivien. Um nicht weiter abhängig zu sein, versuchten die Engländer die Pflanze in Indien anzubauen, während die Holländer auf Java große Plantagen anlegten. Letztere bauten ein großes Chininkartell auf und beherrschten seit Ende des 19. Jahrhunderts den Markt.⁸²¹

Die Chinchonapflanze ist der wichtigste Lieferant des seit 1820 aus ihr isolierten Alkaloids, des Chinins.⁸²² Das Chinin wird im Laufe der Jahre zum Ausgangspunkt für weitere Medikamente, z. B. von Analgetika-Antipyretika und Antimalariamitteln wie Plasmochin und Atebrin.⁸²³

⁸¹⁹ Stock 2004, S. 262

⁸²⁰ Götz 2014, S. 32

⁸²¹ Friedrich und Müller-Jahncke 2005, S. 151–152; siehe zu diesem Thema auch: Lee 2002

⁸²² Friedrich und Müller-Jahncke 2005, S. 151–152

⁸²³ Friedrich und Müller-Jahncke 2005, S. 475

Chinin gilt heute als das älteste Malariamittel. Es wird zu den Medikamenten gezählt, die die Häm-Polymerase des Plasmodiums hemmen. „Die Häm-Polymerase ist ein Enzym der Plasmodien, das die Parasiten zur Entgiftung Membran-schädigender Häm-Metaboliten benötigen.“ Dabei ist der Wirkungsmechanismus dieses Inhibitors noch nicht vollständig geklärt.⁸²⁴ Es wirkt vor allem auf die Blutschizonten des Parasiten, sowie auf die Gameten von *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale* (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Wirkungsweise des Chinin⁸²⁵

Parasitenform	Aktivität
Sporozoit	keine Wirkung
Gewebeformen	keine Wirkung
Blutschizonten	starke Wirkung gegen Blutschizonten
Gameten	Wirkung gegen Gametozyten von <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> , und <i>P. ovale</i> , aber keine Wirkung gegen ausgereifte Gametozyten von <i>P. falciparum</i>
Dosierung	Loading dose: 20 mg/kg Körpergewicht danach 10 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden ⁸²⁶

Seit Einführung der Artemisinine findet Chinin heute in der Therapie der Malaria selten Anwendung. Da es in verschiedenen Regionen häufig zu Chloroquin-Resistenzen bei *P. falciparum*-Infektionen gekommen ist, hat Chinin wieder an Bedeutung gewonnen. Chinin wird nach der Einnahme rasch resorbiert, seine Metaboliten renal ausgeschieden. Als Nebenwirkungen sind bekannt: gastrointestinale Beschwerden, neurotoxische Reaktionen, hämatologische Störungen, Herz-Kreislauf-Reaktionen, Atemdepressionen und allergische Reaktionen. Da Chinin das älteste bekannte Antimalarium ist, bei dem fruchtschädigende Nebenwirkungen nicht beobachtet wurden, findet es v. a. während der Schwangerschaft Verwendung.⁸²⁷

5.3.2. Plasmochin

Plasmochin (engl. pamaquin) wurde im September 1926 auf der 89. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Düsseldorf zum ersten Mal vorgestellt. Entwickelt wurde dieses synthetische Chininderivat durch die Mitarbeiter der Farbenfabrik Bayer (Elberfeld), Vorläufer der heutigen Bayer AG, Wilhelm Röhl, Werner Schulemann, Fritz Schönhöfer und August Wingler. Ein Jahr später kam es in den Handel. In seiner Wirkung ist es dem Chinin gegenüber den Schizonten

⁸²⁴ Stock 2004, S. 264–265

⁸²⁵ Desjardins et al. 1988, S. 832

⁸²⁶ World Health Organization und ebrary, Inc 2010, S. 38

⁸²⁷ Stock 2004, S. 265

unterlegen, aber gegenüber den Gameten vor allem von *P. falciparum* überlegen (siehe Tabelle 25).⁸²⁸

Tabelle 25: Wirkungsweise des Plasmochin

Parasitenform	Aktivität
Sporozoit	keine Wirkung
Gewebeformen	bei der Vogel malaria, Nachweis einer Wirkung durch W. Kikuth und L. Mudrow; bei der Malaria des Menschen vermutet
Blutschizonten	keine Wirkung
Gameten	hohe Wirkung, vor allem bei <i>P. falciparum</i>
Dosierung	nach Franz Sioli: 50 mg drei Mal am Tag als Höchstgrenze ⁸²⁹

Neben dieser selektiven Wirkung wird eine weitere Eigenschaft des Plasmochin in der Literatur hervorgehoben: es gilt als Rezidiv verhütend,⁸³⁰ wobei der Mechanismus unklar bleibt. Im Modellversuch weisen Walter Kikuth und Lilly Mudrow-Reichenow nach, dass die Gewebsformen bei der Vogel malaria angegriffen werden.⁸³¹ Da Plasmochin kein Schizontenmittel war, fand es in der Behandlung einer akuten Malariainfektion kaum Verwendung. In Verbindung mit Chinin, dem sogenannten Chinoplasmin, wird ein Kombinationspräparat auf den Markt gebracht, das auch bei Rückfällen bei einer hartnäckigen Tertiana eingesetzt wurde.⁸³² Kikuth spricht sich dafür aus, dass es auch Spätrezidive verhindert.⁸³³ Hierzu auch L. M. Rodger und M. B. Witwatersrand: „The most resistant form of malaria, in my opinion, and contrary to the general view, is that due to *P. ovale*. All our early cases of this type relapsed until we decided to use quino-Plasmo in in this type of infection, after which they responded as satisfactorily as other forms. [] But *P. ovale* infections certainly seem to require a course of quino-plasmo in, [].“⁸³⁴

Auch in der Frage der Rückfälle wird Plasmochin in die Überlegung der Forscher miteinbezogen. So zieht Percy Shute 1946 in Erwägung: „A possible explanation is that plasmoquine kills all the sporozoites or x bodies in a M.T. [maligne tertian] infection, but not all in a B.T. [benigne tertian] infection.“⁸³⁵ Eine Wirkung auf die Sporozoit, wie Shute es anführt, hat Plasmochin nicht, jedoch sind die hier erwähnten x bodies eine

⁸²⁸ Dünschede 1971, S. 74–75

⁸²⁹ Götz 2014, S. 114

⁸³⁰ Kikuth 1942, S. 1026; Kikuth 1951/52, S. 14

⁸³¹ Kikuth 1954, S. 1403

⁸³² Kikuth 1951/52, S. 18

⁸³³ Kikuth 1954, S. 1403

⁸³⁴ Rodger und Witwatersrand 1944, S. 534

⁸³⁵ Shute 1946, S. 198

Vorläuferbezeichnung für die später als Hypnozoiten bezeichnete ruhende Parasitenform.

Auch die hier angeführten Zitate sollen nicht darüber hinweg täuschen, dass sich Plasmochin auf Grund seiner Toxizität bei höheren Dosen in anderen Ländern kaum durchsetzte.⁸³⁶ Allerdings wurde diese Toxizität in Verbindung mit Chinin in „eigenartiger Weise“ wesentlich herabgesetzt.⁸³⁷

Erwähnt werden muss auch, dass die von der Farbenfabrik Bayer erforschten Medikamente zwar an der Vogel malaria experimentell entwickelt, die Auswirkungen am Menschen aber experimentell durch Franz Sioli an Paralytikern der rheinischen Provinzial-Heilanstalt in Düsseldorf-Grafenberg getestet wurden. Dies gilt für Plasmochin wie auch für andere Malariamedikamente und soll bei den Ausführungen zu Atebrin zur Sprache kommen.

5.3.3 Atebrin

Atebrin (engl. mepacrine) ist das erste vollsynthetische Schizontenmittel. Es wurde ebenfalls durch Mitarbeiter der Farbenfabrik Bayer, Hans Mauss und Fritz Mietzsch, entwickelt und 1932 als Handelspräparat eingeführt.⁸³⁸ Wie das Plasmochin setzt sich Atebrin nur schwer durch.⁸³⁹ Dies ändert sich, als im Zweiten Weltkrieg das Chinin knapp wurde und man beispielsweise im Pazifik auf Atebrin zurückgriff. Das Atebrin ist ein Blutschizontenmittel ohne Wirkung auf die Gewebeformen (siehe Tabelle 26). Rückfälle verhindert dieses Mittel daher nicht und sollte, um dies zu erreichen, durch Plasmochin ergänzt werden, so Walter Kikuth.⁸⁴⁰ Die Ansicht, dass Atebrin Rückfälle nicht verhindert, ist eine späte Einschätzung in der Forschung. Zu Beginn der Forschung über Atebrin berichten Bernhardt Nocht und Martin Mayer 1936, dass Rückfälle durch eine Atebrinkur verhindert werden konnten.⁸⁴¹

Tabelle 26: Wirkungsweise des Atebrins

Parasitenform	Aktivität
Sporozoit	keine Wirkung
Gewebeformen	keine Wirkung
Blutschizonten	hohe Wirkung
Gameten	Wirkung bei Gameten von <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> und <i>P. malariae</i> ⁸⁴²
Dosierung	nach Franz Sioli: dreimal täglich 0,1 g über fünf Tage ⁸⁴³

⁸³⁶ Kikuth 1956, S. 727

⁸³⁷ Kikuth 1951/52, S. 18

⁸³⁸ Dünschede 1971, S. 76–77

⁸³⁹ Kikuth 1956, S. 727

⁸⁴⁰ Kikuth 1951/52, S. 14

⁸⁴¹ Winckel 1952-53, S. 114

⁸⁴² Winckel 1952-53, S. 113

⁸⁴³ Götz 2014, S. 190, 197

Die gleichzeitige Einnahme der beiden Mittel Atebrin und Plasmochin führt jedoch zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Daher rät Walter Kikuth zunächst Atebrin für den akuten Anfall einzusetzen und danach Plasmochin. Ein weiterer Hemmfaktor Atebrin einzusetzen, war die möglicherweise auftretende Gelbverfärbung der Haut und der Skleren.⁸⁴⁴ Als weitere Nebenwirkungen können auftreten: Psychosen, epileptiforme Konvulsionen bei intramuskulärer Gabe, der atypische Lichen planus und die aplastische Anämie mit Leberschädigung.⁸⁴⁵

Wie bereits beim Plasmochin erwähnt, wurden die Medikamente, die bei der Farbenfabrik Bayer in Elberfeld entwickelt wurden, in der rheinischen Provinzial-Heilanstalt in Düsseldorf-Grafenberg durch Franz Sioli getestet, bevor sie auf den Markt kamen. In erster Linie ist die von Julius Wagner-Jauregg entwickelte Beimpfung von Paralytikern mit Malaria, für die er 1927 den Nobelpreis erhielt, als Therapie gegen Syphilis gedacht. Sie öffnete jedoch dem Experiment an Menschen Tür und Tor, da sie es ermöglichte zum einen die Krankheit an Menschen zu studieren, zum anderen aber auch experimentelle Studien zu betreiben. 1942 schreibt Walter Kikuth zum Thema Medikamente und den Experimenten bei Menschen: „Die künstliche Malaria der Paralytiker war aber auch gleichzeitig eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Auffindung der neuen Malariaheilmittel, denn die Paralytiker waren die ersten Patienten, die mit den synthetisch hergestellten und bei der Vogel malaria als wirksam befundenen Mitteln behandelt wurden, welche dann auf Grund einer von Sioli erkannten Wirksamkeiten am Menschen der weiteren klinischen Prüfung zu geführt werden konnten.“⁸⁴⁶ An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass diese Malariatherapie bei Paralytikern keineswegs nur unter den Nationalsozialisten in Deutschland angewandt wurde. Auch in England (Tabelle 2, Kapitel 3.4.3) und in den USA (Tabelle 17, Kapitel 3.4.11) werden beispielsweise Syphilispatienten zur Therapie und zum Studium mit *P. ovale* infiziert. Diese als Therapie genutzte artifizielle Malariainfektion wurde vor und auch nach dem Zweiten Weltkrieg eingesetzt.

5.3.4 Chloroquin (4-Aminochinolin)

Auf der Suche nach einem wirksamen Malariaheilmittel finden Forscher der Firma Bayer in den 1930er Jahren verschiedene chemische Verbindungen, die vielversprechend aussahen, so z. B. das Resochin, welches heute unter dem Namen Chloroquin bekannt ist. Es wurde 1937 zum Patent angemeldet, welches 1939 erteilt wurde.⁸⁴⁷ Allerdings gaben die Forscher zunächst dem Sontochin den Vorzug⁸⁴⁸, welches im Zweiten Weltkrieg von der Deutschen Armee eingesetzt wurde. Nach der

⁸⁴⁴ Kikuth 1951/52, S. 14

⁸⁴⁵ Winckel 1952-53, S. 113

⁸⁴⁶ Kikuth 1942, S. 1025

⁸⁴⁷ Götz 2014, S. 232

⁸⁴⁸ Götz 2014, S. 218

Erbeutung des Sontochins durch die Amerikaner in Nordafrika 1943 wurden die USA aufmerksam auf diese chemische Gruppe der 4-Aminochinolinderivate zu denen Sontochin und Resochin gehören. Das Patent an diesen Malariamitteln besaß in den USA die Firma Winthrop. Sie wird von der US-Regierung mit der Untersuchung des Resochins beauftragt. Die Verträglichkeitsuntersuchung führt die Firma an Kriegsdienstverweigerern am Massachusetts General Hospital durch, während die Wirksamkeit gegen Malaria an Paralytikern der Bostoner Heilanstalt untersucht wird. Die Studien zeigen eine gute Verträglichkeit des Resochin, welches nach dem Zweiten Weltkrieg unter dem Namen Chloroquin vertrieben wurde.⁸⁴⁹ Chloroquin ist wie Chinin und Atebrin ein Blutschizontenmittel, wirkt auf die Gameten von *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale* und kann Rückfälle, die auf Gewebeparasiten zurückzuführen sind, nicht verhindern (siehe Tabelle 27).⁸⁵⁰

Tabelle 27: Wirkungsweise des Chloroquins⁸⁵¹

Parasitenform	Aktivität
Sporozoit	keine Wirkung
Gewebeformen	keine Wirkung
Blutschizonten	Hohe Wirkung bei Blutschizonten von <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> und verschiedenen Stämme von <i>P. falciparum</i> ; Resistenzen gegen Chloroquin sind u. a. bei <i>P. falciparum</i> bekannt.
Gameten	Wirkung gegen frühe Stadien der Gametozyten von <i>P. falciparum</i> (Stadium 1 und 2); keine Wirkung gegen ausgereifte Gametozyten. Wirkung gegen Gametozyten von <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> und <i>P. malariae</i> .
Dosierung	10 mg/kg am ersten Tag; 5 mg/kg an den folgenden zwei bis drei Tagen ⁸⁵² oder Initial 10 mg/kg/KG, am zweiten Tag ebenfalls 10 mg/kg/KG, am dritten Tag 5 mg/kg/KG (insgesamt 25 mg/kg/KG) ⁸⁵³

Chloroquin ist wie Chinin ein Hemmstoff der Häm-Polymerase des Plasmodienstoffwechsels (siehe Kapitel 5.2.1). Es wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert und in zahlreichen Organen und Geweben angereichert. Daher besitzt es

⁸⁴⁹ Götz 2014, S. 236–237

⁸⁵⁰ Kikuth 1951/52, S. 17; Winckel 1952-53, S. 113; Desjardins et al. 1988, S. 836

⁸⁵¹ Desjardins et al. 1988, S. 836

⁸⁵² Stock 2004, S. 264

⁸⁵³ World Health Organization und ebrary, Inc 2010, S. 49

eine lang anhaltende Wirksamkeit. Als Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen bekannt.⁸⁵⁴

Chloroquin-resistente *P. falciparum* Stämme sind vor allem in tropischen Regionen Afrikas zu finden, außerdem in bestimmten Regionen Asiens und Südamerikas. Resistente *P. vivax*-Stämme werden erstmals seit 1989 in Papua Neuginea und seit 1991 in Indonesien registriert. Auch in einigen Regionen Südamerika kommen sie vor.⁸⁵⁵

Eine Infektion durch *P. ovale* wird wie eine Chloroquin-sensitive *P. vivax*- Infektion (CSPV) therapiert. „The recommended therapy for acute malaria caused by *P. ovale* is the same as that previously described for CSPV. Although supporting data for this practice are exceedingly rare, reports indicating the failure of such treatment against *P. ovale* appear even more rarely. [] At the moment, chloroquine should be considered the therapy of choice for *P. ovale* infection acquired anywhere.“⁸⁵⁶

5.3.5 Primaquin

Primaquin ist das Mittel der Wahl bei der Therapie von Rückfällen, die durch Hypnozoiten ausgelöst werden.⁸⁵⁷ Allerdings ist es in Deutschland nicht im Handel.⁸⁵⁸ Wie Tabelle 28 zeigt, gibt es auch eine Wirkung auf Blutschizonten, jedoch in so hohen Dosen, dass es toxisch wirkt und daher nicht einsetzbar ist. Primaquin wird vor allem zur sogenannten radikalen Kur⁸⁵⁹ bei *P. vivax* verwandt und auch bei *P. ovale* eingesetzt.

Tabelle 28: Wirkung des Primaquins⁸⁶⁰

Parasitenform	Aktivität
Sporozoit	keine Wirkung; nicht als Prophylaktikum einsetzbar
Gewebeformen	hohe Aktivität gegen Hypnozoiten
Blutschizonten	Aktivität vorhanden, jedoch nur in hohen Dosen; daher nicht geeignet als ein Medikament gegen Blutschizonten
Gameten	hohe Aktivität
Dosierung	15 mg täglich für 14 Tage ⁸⁶¹ bei einer high dose therapy : 30 mg täglich für 14 Tage bei ca. 70 kg/Kg ⁸⁶²

⁸⁵⁴ Stock 2004, S. 264

⁸⁵⁵ Stock 2004, S. 264

⁸⁵⁶ Maguire und Baird 2010, S. 293

⁸⁵⁷ so beispielsweise: Mihaly et al. 1984, S. 49; Baird und Hoffman 2004, S. 1341; Rubinstein et al. 2005, S. 1232; Maguire und Baird 2010, S. 286; Townell et al. 2012, S. 1

⁸⁵⁸ Stock 2004, S. 261

⁸⁵⁹ Burgoine et al. 2010, S. 1

⁸⁶⁰ Desjardins et al. 1988, S. 847

⁸⁶¹ Desjardins et al. 1988, S. 848

⁸⁶² Townell et al. 2012, S. 2

Primaquin wurde durch eine amerikanische Forschergruppe um R. C. Elderfield⁸⁶³ 1946 entwickelt und basiert auf den durch die Elberfelder Forscher entwickelten Plasmochin. Hierzu schreibt Walter Kikuth 1954: „An Stelle des Plasmochin ist heute das Primaquine getreten, eine durch Vereinfachung des Plasmochin-Moleküls entwickelte Chinolinverbindung, die in der von den Amerikanern während des Krieges großzügig durchgeführten Nachprüfung aller als malariawirksam bekannten chemischen Verbindungen und ihrer Derivate als besonders gut verträglich befunden worden ist. [] Plasmochin und Prima uine haben dasselbe Grundgerüst. Es besteht aus einem Chinolinring, welcher in der 6-Stellung eine Methoxygruppe und in der 8-Stellung eine basisch alkylierte Seitenkette enthält; nur ist im Primaquine die tertiäre endständige Aminogruppe dieser Seitenkette durch eine primäre ersetzt.“⁸⁶⁴ Den ersten großen Einsatz erfährt Primaquin zur Bekämpfung von *P. vivax*-Rückfällen während des Koreakrieges.⁸⁶⁵

Die genaue Wirkungsweise von Primaquin ist nicht bekannt. Es wird vermutet, „dass die antiplasmodiale Wirkung [] auf einer Interaktion mit unterschiedlichen Zielstrukturen im Zytosol des Parasiten beruht []“, so Storck. Durch Prima uin wird außerdem der vesikuläre Transport in den Plasmodien gehemmt sowie die parasitäre Dihydroorotat-Dehydrogenase.⁸⁶⁶ Pharmakokinetisch wird Primaquin schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert und „concentrates in the liver, brain, heart, lungs, and skeletal muscle. It crosses the placenta.“⁸⁶⁷

Als Nebenwirkungen sind bekannt: mäßig abdominelle Krämpfe, epigastrische Beschwerden, leichte Anämien, Methämoglobinämie und Leukozytose. Bei einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, wie er bei Afrikanern auftreten kann, kann es zu einer schweren intravasalen Hämolyse kommen. Daher muss dieser Gendefekt zunächst ausgeschlossen werden, bevor Primaquin in voller Dosierung gegeben werden darf.⁸⁶⁸

Trotz Primaquingabe kann es bei *P. vivax* und *P. ovale* zu Rückfällen kommen. Vor allem bei *vivax*-Stämmen aus Südostasien ist ein geringeres Ansprechen auf das Medikament beobachtet worden. Bei diesen Fällen wird zu einer höheren Dosis geraten.⁸⁶⁹ „Finally, relapses after a standard primaquine therapy is widespread for *P. vivax* regardless of its geographic origin and also occurs occasionally with *P. ovale* infection. This is most likely due to underdosing, especially in heavier patients, rather than true resistance. Increasing the primaquine dosage regimen as recently recommended is therefore probably the best answer to these problems.“⁸⁷⁰ Die bei

⁸⁶³ Elderfield und Craig 1946; Elderfield und Gensler 1946a; Elderfield und Gensler 1946b

⁸⁶⁴ Kikuth 1954, S. 1403

⁸⁶⁵ Coatney und Getz 1962, S. 290

⁸⁶⁶ Stock 2004, S. 268

⁸⁶⁷ Baird und Hoffman 2004, S. 1338

⁸⁶⁸ Stock 2004, S. 269

⁸⁶⁹ Townell et al. 2012, S. 2; Chiang et al. 2012, S. E232

⁸⁷⁰ Bottieau et al. 2006, S. 137

P. ovale rückfällig gewordenen Fallbeispiele⁸⁷¹ sollen im nächsten Kapitel aufgeführt und angesprochen werden.

5.4 Klinische Fallbeispiele von *P. ovale*-Infektionen

„The question of whether *ovale* malaria is a relapsing type or non-relapsing type has never been conclusively resolved“⁸⁷², so schreiben William Chin und Peter G. Contacos noch 1966. Drei Jahre zuvor äußern sich Paul Russel et al. wie folgt: „Malaria due to *P. ovale* generally resembles that due to *P. vivax* but is often milder, with a tendency to early latency and with much less liability to relapse.“⁸⁷³ Charles Wilcocks äußert sich zu *P. ovale* und zum Thema Rückfälle im Standardwerk Manson's Tropical Diseases: „It is said not to relapse.“⁸⁷⁴ Einen Unterschied zwischen *P. ovale* und *P. vivax* vermuten bereits 1939 J. A. Sinton et al.: „Whether this apparent absence of prolonged primary latency and of longterm relapses in *ovale* infections is a specific characteristic of the human host to infection with it, it is difficult to say. It seems to us, however, to be probably a natural characteristic of *P. ovale*, and is thus another point of difference between the parasite and *P. vivax*.“⁸⁷⁵

Diese wenigen Aussagen zu *P. ovale* und der Frage, ob es Rückfälle bei dieser Plasmodienart gibt, zeigen, dass lange Zeit Unklarheit darüber bestand, ob *P. ovale* Rückfälle verursachen kann. Und doch zählt nach der Entdeckung der *Hypnozoiten* durch die Forschergruppe um Wojciech Krotoski Anfang der 80iger Jahre *P. ovale* zu den Parasiten, die Rückfälle auslösen können. Allerdings fehlt der biologische Nachweis von Hypnozoiten bei *P. ovale* (siehe Kapitel 4.4.7). Um das komplexe Thema, ob *P. ovale* Rückfälle hervorrufen kann, zu klären, müssen klinische Fallbeispiele vorgestellt und diskutiert werden.

Festzuhalten ist, dass der deutsche Begriff Rückfall hier immer als der englische Begriff *relapse* bzw. *true-relapse* zu verstehen ist. Dies setzt voraus, dass der Rückfall durch Gewebeparasiten hervorgerufen wird. Wenn ein Rückfall aufgrund von Blutparasiten zustande kommt, wird dies hervorgehoben oder der Begriff *recrudescence* verwandt.

In erster Linie geht es in diesem Kapitel um eine Materialsammlung von Fallbeispielen, die in Tabellenform wiedergegeben werden. Eine kurze Beurteilung im Anschluss an das Fallbeispiel dient der Erläuterung des Falls und der Tabelle. Eine Diskussion und die Einordnung der Fälle erfolgt erst in Kapitel 5.5.

Die hier angeführten Fallbeispiele betreffen sowohl klinische *P. ovale*-Infektionen, die eine lange Inkubationszeit aufweisen, wie auch *P. ovale*-Infektionen, die Rückfälle darstellen. Hinzu kommen Meinungen, die davon ausgehen, dass *P. ovale* keine

⁸⁷¹ z. B. Gleason et al. 1970, S. 399–400; Rombo et al. 1987; Bottieau et al. 2005, S. 1544; Bottieau et al. 2006, S. 136

⁸⁷² Chin und Contacos 1966, S. 1

⁸⁷³ Russell et al. 1963, S. 385

⁸⁷⁴ Wilcocks und Manson-Bahr 1972, S. 61

⁸⁷⁵ Sinton et al. 1939a, S. 757

Rückfälle hervorruft, die jedoch rar sind. Die hier besprochenen Fallbeispiele sind klinische Berichte, die über Jahre hinweg veröffentlicht wurden und die bereits in der Epidemiologie des 3. Kapitels mit eingeflossen sind. Sie sind zunächst thematisch geordnet und innerhalb der Thematik nach ihrer Veröffentlichung, angefangen mit den frühesten Fallbeispielen bis zu den jüngsten. Eine vollständige Darstellung der Rückfälle in der Literatur erfolgt hier nicht. Es wird aber eine größtmögliche Übersicht über die Fallbeispiele in der Literatur angestrebt.

5.4.1 Fallbeispiele für ‚*long latency*‘

Eine Studie über nach Israel und den USA importierte Malaria von Eli Schwartz et al. (2003) zeigt, dass es Infektionen von *P. ovale* gibt, die nicht nach einer Inkubationszeit von ca. 14 Tagen⁸⁷⁶ ausbrechen. In der ersten Tabelle dieser Studie von Schwartz et al. werden fünf *P. ovale*-Infektionen aufgeführt, die zwischen 1994 und 1999 in Israel registriert wurden. Von diesen fünf Fällen ist nur ein Fall innerhalb der ersten zwei Monate nach Rückkehr des Reisenden verzeichnet. Die anderen vier Fälle sind nach zwei Monaten aufgetreten, wobei alle vier Patienten eine Prophylaxe genommen haben, was einen verzögerten Ausbruch erklären kann.⁸⁷⁷ In der zweiten Tabelle listen die Autoren importierte Malariafälle in den USA zwischen 1992 und 1998 auf. Hier liegen 87 *P. ovale*-Infektionen der Auswertung zu Grunde. Von diesen 87 Fällen traten 66 Infektionen erst nach zwei Monaten nach Rückkehr in den USA auf. Von diesen 66 Erkrankten hatten 54 eine effektive Prophylaxe durchgeführt.⁸⁷⁸

Diese Übersichten zeigen, dass *P. ovale*-Infektionen nach einem gewissen Zeitraum auftreten können, die nicht allein durch eine verlängerte Inkubationszeit erklärt werden können. Die nun angeführten Fälle fallen unter den Aspekt der *long latency*. Es sind klinische Beispiele in denen der Parasit erst Wochen, sogar Monate nach möglicher Infektion im Blut auftritt und eine Malaria auslöst. Die Frage dabei ist, wo war der Aufenthaltsort des Parasiten seit Inokulation bis zum Ausbruch der Erkrankung? Zu berücksichtigen sind die in Kapitel 3.3.1 und Kapitel 5.2.2 angeführten Beobachtungen: *P. ovale* kann unter Umständen im Blut übersehen werden, z. B. auf Grund einer geringen Parasitämie; allerdings könnten dann klinische Symptome auf eine Erkrankung hinweisen; hinzu kommt aber, dass *P. ovale* eine leichte Klinik aufweisen kann, die möglicherweise als Erkältung oder Fieber unklarer Genese eingestuft wird. Wenn dies eintreffen würde, d. h. wenn die *P. ovale*-Infektion, aus welchen Gründen auch immer, nicht erkannt worden wäre, wäre das als *long latency* eingestufte klinische Fallbeispiel ein Rückfall. Dies ist jedoch nicht mit Bestimmtheit zu sagen und reine Spekulation, als Möglichkeit muss dies jedoch in Betracht gezogen werden.

⁸⁷⁶ White 2009, S. 1206

⁸⁷⁷ Schwartz et al. 2003, S. 1511

⁸⁷⁸ Schwartz et al. 2003, S. 1511–1512

5.4.1.1 Klinisches Beispiel bei Neurosyphilis

Fallbeispiel 1

12 Neurosyphilispatienten werden am Horton Hospital in Epsom durch Mücken mit einem Stamm aus Westafrika infiziert. Bei einem Patienten tritt die Infektion erst nach 85 Tagen nach Inokulation auf.

Fallbeispiel 1	
Patient	Patient mit Neurosyphilis am Horton Hospital in Epsom, der zur Therapie durch Mücken mit <i>P. ovale</i> infiziert wurde; 1 von 12 Patienten, die mit einem Stamm aus Westafrika infiziert wurden.
Ort der Ansteckung	England
erster Ausbruch	85 Tage nach Inokulation des Erregers durch Mücken
Erreger	<i>P. ovale</i> Stamm aus Westafrika, der zur Therapie genutzt wird
Beurteilung (Autor)	“Not infrequently the onset of the primary attack is delayed until from six to nine months after inoculation. Such cases are described as “latent infections”. One of the thirty-six patients who was intentionally infected with <i>P. ovale</i> by mosquito bites at Horton must be classed in this category, for the results of his infection did not become apparent either clinically or by blood examination until eighty-five days after he was bitten. He was one of the twelve patients infected with strain V (West Africa) of our series. (James et al. 1949, S. 1048)
Quelle	(James et al. 1949, S. 1048)

Beurteilung: Die Quelle sagt nichts über den Verlauf der Erkrankung aus. Einzige Angabe ist der Vermerk, dass der erste Ausbruch der Erkrankung bei einem Patienten nach 85 Tagen eintritt. Da keine Prophylaxe genommen wurde, kann diese eine verlängerte Inkubationszeit nicht erklären. Dieses Fallbeispiel ist somit als *long latency* einzustufen. Zu beachten ist noch, dass die Autoren diese latente Infektion bei ihren Untersuchungen an Neurosyphilispatienten nur bei einem Patienten beobachtet haben (siehe Zitat unter Beurteilung Autor des ersten Fallbeispiels).

5.4.1.2 Studien von importierten Fällen

Fallbeispiel 2

Marc Gentilini et al. berichten 1981 über 443 Fälle importierter Malaria nach Frankreich. Davon wurden 64 Fälle durch *P. ovale* ausgelöst. Der Ausbruch der *ovale*-Infektion erfolgte zwischen einem Monat und über 10 Monate.

Fallbeispiel 2	Studie: Importierte Malaria in Paris
Patient	443 Patienten mit importierter Malaria in einem Zeitraum von 1970 und 1979 durch das Parasitologische Laboratorium der Pitié-Salpêtrière Hospital Gruppe in Paris diagnostiziert; davon wurden 64 Fälle durch <i>P. ovale</i> hervorgerufen

Ort der Ansteckung	Afrika, Asien, Latein Amerika, Frankreich → keine genaue Zuordnung erfolgt
Ausbruch	1 Monat nach Rückkehr: 4 (12,1 %) 2 Monate nach Rückkehr: 3 (9,1 %) 3-6 Monate nach Rückkehr: 14 (42,4 %) 5-6 Monate nach Rückkehr: 5 (15,1 %) 7-8 Monate nach Rückkehr: 3 (9,1 %) 9-10 Monate nach Rückkehr: 2 (6,1 %) > 10 Monate nach Rückkehr: 2 (6,1 %)
Beurteilung (Autor)	“For <i>P. ovale</i> a period shorter than two months was observed in only 21,2 % of cases. The onset of symptoms took place in the third or fourth month in 42,4 % and later in 36, 4 %. The maximum period observed was 15 months. (Gentilini et al. 1981, S. 458)
Quelle	(Gentilini et al. 1981)

Beurteilung: Der Ausbruch der *ovale*-Infektion trat erst nach Rückkehr auf. Es gibt keine Angabe über eine Prophylaxe, die eventuell eine Verzögerung der Erkrankung hervorgerufen haben könnte. Prozentual am häufigsten ist der Ausbruch der Erkrankung nach 3-6 Monaten (42,4%). Es werden hiermit unterschiedliche Zeiträume der *long latency* präsentiert.

Fallbeispiel 3

1991 berichten Erwin van den Enden et al. über nach Holland importierte Malaria. Dabei tritt die Infektion bei 40 Patienten erst nach einem Zeitraum von über einem Monat auf.

Fallbeispiel 3	Bericht: 59 <i>P. ovale</i> Fälle Januar 1987 – November 1991
Patient	59 Patienten, vermutlich des Institutes für Tropenmedizin in Antwerpen
Ort der Ansteckung	unbekannt
erster Ausbruch	zwischen Januar 1987 – November 1991; bei 40 Patienten trat die Infektion länger als einen Monat nach ihrer Rückkehr aus einem malariaendemischen Gebiet auf
Prophylaxe	23 Patienten gaben Chemoprophylaxe an
Quelle	(Van den Enden et al. 1991)

Beurteilung: Auch diese Quelle gibt keine Auskunft über die Malariainfektion. 23 Patienten nahmen jedoch eine Prophylaxe ein, was zu einer Verzögerung des Ausbruchs der Krankheit führen kann. Bei 40 Patienten von 59 Fällen trat die Malariainfektion erst nach über einem Monat auf, was einer *long latency* entspricht.

5.4.1.3 Einzelfälle von importierter *P. ovale*-Malaria (keine Prophylaxe)

Fallbeispiel 4

Erich Bock führt 1939 20 *P. ovale*-Infektionen auf. Fall Nummer 17 handelt von einem Patienten E. B. , der sich in Kamerun mit *P. ovale* infiziert hat und bei dem die Infektion

nach seiner Rückkehr nach Deutschland ausbricht und in Hamburg als *P. ovale*-Infektion identifiziert wurde.

Fallbeispiel 4	
Patient	E. B. (Prot.-Nr. 958/38)
Ort der Ansteckung	Kamerun für 2 Jahre; Ø Fieber Rückkehr im Mai 1938 nach Deutschland: ambulante Untersuchung Ø Befund
erster Ausbruch	13.8.1938
Nachweis des Erregers	Dicker Tropfen: zunächst Ringe, die für Tropikaringe gehalten wurden, am nächsten Tag typische Parasiten von <i>P. ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 95%, Erythrozyten 4,8 Mill., Leukozyten 5600; Blutsenkung 1 h 10mm; Blutbild: 2 Eos., 4 Stabk., 52 Segmentk., 32 Lymphoz., 10 Monoz.
andere Symptome	Schüttelfrost; auch am 14.8.1938 16.8.1938: Krankenhausaufnahme: abendlicher Fieberanfall; Befund: Milz und Leber geschwollen 18.8.1938: erneutes Fieber mit abendlichem Beginn
Behandlung	Atebrin seit 16.8.1938
Kontrolle	Parasiten am 4. Behandlungstag aus Blut verschwunden
Quelle	(Bock 1939b, S. 333–334) (Fall 17)

Beurteilung: Der Patient hielt sich 2 Jahre in Kamerun auf. Seinen Angaben zu Folge hatte er dort kein Fieber. Er nahm keine Prophylaxe ein, die einen Ausbruch der Erkrankung verzögern könnte. Wann die *ovale*-Infektion genau stattfand, kann nicht eruiert werden. Erste Symptome treten erst drei Monate nach Rückkehr nach Deutschland auf. Daher ist dieses Fallbeispiel als *long latency* einzustufen.

Fallbeispiel 5

Max J. Miller et al. beschreiben 1965 den Fall einer 21-jährigen Studentin, die sich im Sommer 1963 für zwei Monate in Guinea aufhielt.

Fallbeispiel 5	
Patient	21jährige Studentin
Ort der Ansteckung	Guinea; Sommer 1963 für zwei Monate (Ende Juni bis Ende August)
erster Ausbruch	Juni/Juli 1964
Nachweis des Erregers	Blutausstriche zeigen <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber alle zwei Tage, Übelkeit und Erbrechen; Milz tastbar; Sinustachykardie
Behandlung	Chloroquin zunächst 600 mg; nach 6 Stunden 300 mg, sowie 300mg an den beiden nachfolgenden Tagen; Primaquin 15 mg für 14 Tage
Beurteilung (Autor)	“Information in this regard on <i>P. ovale</i> is sparse, but there is accumulating evidence that it too may persist as a latent infection for extended periods of time.” (Miller et al. 1965, S. 1244–1245)
Quelle	(Miller et al. 1965, S. 1242–1243) Fall Nr. 1

Beurteilung: Bis Ende August 1963 hielt sich die Studentin in Guinea auf. Im Juni 1964 gibt es die ersten Anzeichen einer Malariainfektion mit *P. ovale*, die einen Monat später nachgewiesen wird. Es ist nicht bekannt, dass die Studentin eine Prophylaxe eingenommen hat. Einschätzung als *long latency* über einen Zeitraum von ca. 10 Monaten ist daher angezeigt.

Fallbeispiel 6

Ein weiteres Beispiel von Max J. Miller et al. betrifft einen 25-jährigen Patienten, bei dem ebenfalls ein zweimonatiger Aufenthalt in Guinea vorliegt.

Fallbeispiel 6	
Patient	25jähriger
Ort der Ansteckung	Guinea; Sommer 1963 für zwei Monate (Ende Juni bis Ende August)
erster Ausbruch	Juli 1964
Nachweis des Erregers	Blutausstriche zeigen <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost; Muskelschmerzen
Behandlung	Chloroquin zunächst 600 mg; nach 6 Stunden 300 mg, sowie 300mg an den beiden nachfolgenden Tagen; Primaquin 15 mg für 14 Tage
Kontrolle	23. Juli 1964 zeigt nur degenerierte Parasiten
Beurteilung (Autor)	“Information in this regard on <i>P. ovale</i> is sparse, but there is accumulating evidence that it too may persist as a latent infection for extended periods of time.“ (Miller et al. 1965, S. 1244–1245)
Quelle	(Miller et al. 1965, S. 1243) Fall Nr. 2

Beurteilung: Auch dieser Patient hat keine Prophylaxe eingenommen, die eine Verzögerung des Ausbruchs einer Malaria hervorrufen könnte. Er kehrt Ende August 1963 aus Guinea zurück. Erste Anzeichen der Infektion gibt es im Juli 1964. Damit liegt eine *long latency* von ca. 11 Monaten vor.

Fallbeispiel 7

Als Beispiel führen H. Baufine-Ducrocq et al. den Fall eines 25-jährigen Portugiesen an. Seine *P. ovale*-Infektion wird in Frankreich diagnostiziert.

Fallbeispiel 7	
Patient	25 jähriger , Portugiese Januar 1966 – November 1967 Aufenthalt in Guinea, dann Rückkehr nach Portugal, seit Februar 1968 in Frankreich
Ort der Ansteckung	Guinea
erster Ausbruch	6. Mai 1968
andere Symptome	Fieber
Prophylaxe	keine
Behandlung	Nivaquine (Chloroquin) 2 g für 5 Tage, 1,5 g für weitere 5 Tage
Beurteilung (Autor)	„ l aspect des protozoaires et des h maties parasit es est caractéristique de <i>P. ovale</i> .“ (Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 538)

Quelle

(Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 538)

Beurteilung: Es ist nicht bekannt, ob während des Aufenthaltes in Guinea schon einmal Fieber aufgetreten ist. Der Patient hat keine Prophylaxe während seines Aufenthaltes in Afrika eingenommen, die die *ovale*-Malaria unterdrücken konnte. Auch dieser Fall muss als *long latency* eingestuft werden, bei der der genaue Zeitraum nicht eruiert werden kann, da nicht bekannt ist, wann die Infektion stattfand.

Fallbeispiel 8

1970 führen N. N. Gleason et al. vier *P. ovale*-Infektionen bei amerikanischen Soldaten an, die in Vietnam stationiert waren. Fall 3 ist ein Beispiel eines 21-jährigen, der zunächst in Deutschland und Japan stationiert war, bevor er sich von 1967-1968 in Vietnam aufhielt.

Fallbeispiel 8	
Patient	21 jähriger amerikanischer Soldat
Ort der Ansteckung	Vietnam 31. Okt 1966 Abflug nach Deutschland; 10 Monate Aufenthalt in Deutschland, Frankreich und Holland 3. Aug 1967 Rückkehr in die USA 16. Sept 1967 Abflug nach Vietnam, Zwischenstopp in Hawaii und Okinawa Mai 1968 5tägiger Aufenthalt in Thailand, Bangkok (gilt als Malaria frei) 16. Dez 1968 Rückkehr in die USA aus Vietnam mit 1stündigem Aufenthalt in Okinawa und Hawaii keine bekannte Malariaerkrankung oder Fieberepisode
erster Ausbruch	1. Feb 1969
Nachweis des Erregers	Ausstriche: <i>P. ovale</i> ; bestätigt durch National Malaria Repository
Blutwerte	Immunfluoreszenztest: 1:256 <i>P. ovale</i> und <i>P. vivax</i> ; 1:64 <i>P. malariae</i> ; 1:16 <i>P. falciparum</i>
andere Symptome	Fieber
Quelle	(Gleason et al. 1970, S. 400) Fall 3

Beurteilung: Die Quelle gibt keine Angaben zum Verlauf der Erkrankung. Hauptaugenmerk gilt dem Ansteckungsort. Daher wird akribisch aufgeführt, wo der Soldat stationiert war, um Vietnam eindeutig als Ort der Ansteckung zu identifizieren. Der Nachweis des Erregers erfolgt nicht nur durch Blutausstriche, sondern auch durch die Immunfluoreszenztechnik. Dabei kann wie in Kapitel 4.4.3 aufgeführt, eine eindeutige Identifizierung zwischen *P. ovale* und *P. vivax* nicht erfolgen. Wann genau die Infektion in Vietnam stattfand, ist nicht zu eruieren. Erste Symptome treten erst nach Rückkehr in die USA auf. Daher muss dieses Beispiel als *long latency* eingestuft werden.

Fallbeispiel 9

Ein weiteres Beispiel, das von N. N. Gleason et al. aufgeführt wird, ist der Fall eines weiteren 22-jährigen Soldaten, der ebenfalls für einige Zeit in Vietnam stationiert war.

Fallbeispiel 9	
Patient	22 jähriger amerikanischer Soldat
Ort der Ansteckung	Vietnam verlässt USA 1967 mit Zwischenstopp auf den Philippinen (kein Malariagebiet) Mitte Feb 1968 Rückkehr in die USA über Tokyo keine Anzeichen von Malaria
erster Ausbruch	16. März 1969
Nachweis des Erregers	Spezies zunächst nicht zu identifizieren National Malaria Repository: <i>P. ovale</i>
Blutwerte	IFA: 1:1024 <i>P. ovale</i> ; 1:256 <i>P. malariae</i> ; 1: 64 <i>P. vivax</i> und <i>P. falciparum</i>
andere Symptome	Schüttelfrost und Fieber
Quelle	(Gleason et al. 1970, S. 400) Fall 4

Beurteilung: Die Autoren geben keine Angaben zur Prophylaxe. Daher muss davon ausgegangen werden, dass keine genommen wurde. Außerdem gibt es keine Angaben, ob während des Aufenthaltes in Vietnam Fieber aufgetreten ist. Zwischen der Rückkehr in die USA im Februar 1968 und der ersten Fieberattacke im März 1969 liegen ca. 13 Monate. Schlussfolgernd, da kein Hinweis auf einen früheren Malariaanfall vorliegt, muss dieser Fall als *long latency* eingestuft werden.

Fallbeispiel 10

Amado Diaz Hernández et al. berichten 1984 von Malariafällen, die nach Kuba importiert wurden. Der erste Fall berichtet über einen 34-jährigen Mann, der für 26 Monaten in Angola gewesen ist.

Fallbeispiel 10	
Patient	E. C. J. (Nr. 3183); 34-jähriger für 26 Monate in Angola gewesen; Rückkehr nach Kuba 17.10.1979
Ort der Ansteckung	Angola
erster Ausbruch	7.8.82; Aufnahme ins Krankenhaus 21.8.82
Nachweis des Erregers	Dicker Tropfen: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber 40-41° C; Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein; Splenomegalie
Quelle	(Diaz Hernández et al. 1984, S. 13) Fall 1

Beurteilung: Es gibt keine Angaben einer Malaria in Angola, keine Angaben über eine dortige Behandlung oder einer Prophylaxe. Der erste bekannte Fieberanfall fand im August 1982 in Kuba statt. Auch wenn der Dicke Tropfen eine eher schlechte Identifikation für eine *P. ovale*-Infektion erbringt, kann davon ausgegangen werden, dass diese hier auch vorliegt. Zwischen der Rückkehr nach Kuba im Oktober 1979 und dem ersten Ausbruch im August 1982 liegt ein Zeitraum von ca. 34 Monaten, so dass hier von einer *long latency* ausgegangen werden kann.

Fallbeispiel 11

Ein zweiter Fall, den Amado Diaz Hernández et al. präsentieren, betrifft einen 59-jährigen Patienten, der ebenfalls nach einem 12-monatigem Aufenthalt aus Angola nach Kuba zurückkehrt.

Fallbeispiel 11	
Patient	C. P. C. 59-jähriger ; befand sich 12 Monate in Angola; kehrte am 14.1.1982 nach Kuba zurück
Ort der Ansteckung	Angola
erster Ausbruch	8.3.1982; kam am 15.3.1982 ins Krankenhaus
Nachweis des Erregers	1. Dicker Tropfen: negativ 2. Dicker Tropfen: <i>P. ovale</i> (3000mm ³)
andere Symptome	Fieber 39-40° C; Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen
Behandlung	radikale Malariatherapie
Kontrolle	zwei Tage nach Behandlung: Dicker Tropfen: negativ
Quelle	(Diaz Hernández et al. 1984, S. 13–14) Fall 02

Beurteilung: Auch hier gibt es keine Angaben über eine Malariaerkrankung in Angola, sowie keine Angaben über eine Prophylaxe oder eine Malariabehandlung. Wie bei Fallbeispiel 8 wird hier der Dicke Tropfen als Nachweis für eine *P. ovale*-Infektion durchgeführt, was zwar eine unsichere Methode ist, hier aber als gegeben angenommen werden muss. Zwischen der Rückkehr und der ersten Malariaattacke liegen ca. zwei Monate. Der Fall kann als *long latency* eingestuft werden.

Fallbeispiel 12

David Tordrup et al. berichten 2011 über ein klinisches Beispiel eines 59-jährigen Patienten, der sich zwei Monate in Ghana aufhielt.

Fallbeispiel 12	
Patient	59 Jahre aus Dänemark zweiwöchiger Aufenthalt in Ghana (Accra, Volta River, Cape Coast) im November 2008
Ort der Ansteckung	Ghana
erster Ausbruch	März 2009
Nachweis des Erregers	Blutausstrich, Dicker Tropfen → <i>P. ovale</i> (Parasitämie 0,5 %); PCR zeigt Variant-Typ
Blutwerte	Leukozytose; Thrombozytopenie
andere Symptome	Fieber
Prophylaxe	keine genommen
Behandlung	Chloroquin Phosphat über drei Tage mit anschließender Primaquintherapie mit 15 mg tgl. für 2 Wochen
Kontrolle	Beobachtung über 18 Monate, kein Rückfall
Quelle	(Tordrup et al. 2011)

Beurteilung: Beispiel kann als *long latency* (ca. 4 Monate) eingestuft werden, da keine Erkrankung in Ghana bekannt ist und die Rückkehr aus dem afrikanischen Land im November 2008 erfolgt, der erste Ausbruch aber im März 2009 registriert wird.

Fallbeispiel 13

2013 beschäftigen sich Yunjung Kang und Jinyoung Yang mit dem Fall einer 24-jährigen Patientin, die sich von August bis Dezember 2010 in Ghana aufhielt.

Fallbeispiel 13	
Patient	24-jährige ; lebt seit 6 Monaten in Korea
Ort der Ansteckung	Ghana, Aufenthalt für 5 Monate von August- Dezember 2010; hier keine Anzeichen einer Malariainfektion;
erster Ausbruch	ca. 19 nach Aufenthalt
Nachweis des Erregers	Ausstrich, Giemsa-Färbung → <i>P. ovale</i> PCR → <i>P. ovale</i>
Blutwerte	Leukozyten 3,240/μl; Thrombozyten 138.000/μl; Hämoglobin 13,2 g/dl
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost
Prophylaxe	keine
Behandlung	Hydroxychloroquin Sulfat (Initial 800 mg; danach 400 mg 6, 12, 18 und 24 Stunden Abstand); Primaquin (15 mg/Tag für 2 Wochen)
Quelle	(Kang und Yang 2013)

Beurteilung: Die ersten Infektionszeichen treten ca. 19 Monate nach dem Aufenthalt in Ghana auf. Daher hier als *long latency* einzustufen. Wann genau die Inokulation des Parasiten während des ca. 4-monatigen Aufenthaltes stattfand ist nicht zu eruieren. Die Patientin nahm auch keine Prophylaxe während ihres Aufenthaltes, die einen verzögerten Ausbruch erklären könnte.

5.4.1.4 Einzelfälle von importierter *P. ovale*-Malaria (Prophylaxe eingenommen)

Durch eine Prophylaxe kann eine Malariainfektion unterdrückt und verzögert werden, sodass eine Infektion erst nach Absetzen der Prophylaxe ausbricht. Von einer *long latency* kann in diesen Fällen nicht direkt gesprochen werden, da es durch die Prophylaxe zu einer Verzögerung der Krankheit gekommen ist. Als Beispiel hierfür können die Fälle 10-12, 14 und 20 von Erich Bock⁸⁷⁹ gelten, die er in seinem Aufsatz über *P. ovale* beschreibt. Etwas anderes ist es mit Beispielen, die eine Prophylaxe aufweisen und deren Erkrankungen ähnlich wie unter Punkt 5.4.1.3 aufgeführt einige Monate nach Aufenthalt in einem malariaendemischen Gebiet auftreten.

Fallbeispiel 14

Dieses Beispiel eines Patienten, der sich in den verschiedenen Regionen von Afrika aufgehalten hat, ist ein weiterer Fall, den Bock in seinem Aufsatz über das *P. ovale* behandelt.

⁸⁷⁹ Bock 1939b, S. 330–334

Fallbeispiel 14	
Patient	H. D. (Prot.-Nr. 1660/37)
Ort der Ansteckung	seit Ende 1933 in Fernando Po; bis März 1934 Kogo am Rio Muni bis zur Heimkehr in Bata und Rio Benito (bis März 1937 Spanisch Guinea)
erster Ausbruch	5.3.1938 (1 Jahr nach Rückkehr)
Nachweis des Erregers	Dicker Tropfen: spärliche Parasiten von <i>Plasmodium ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 70 %, Erythrozyten 3,31 Mill, Leukozyten 5000. Blutsenkung nach 1 h 8 mm; Blutbild: 15 Eos., 7 Stabk., 57 Segmentk., 15 Lymphoz., 6 Monoz.
andere Symptome	abends gegen 19 Uhr heftiger Fieberanfall mit starkem Schüttelfrost, von da an jeden zweiten Abend; Anfälle dauerten 4-5 h; bis dahin nie ernstlich krank; litt in Spanisch Guinea in halbjährigen Zwischenräumen etwa 3-4 mal an Schmerzen in der linken Hüftgegend. Einmal Magenkolik; seid Rückkehr fühlte er sich schlapp und müde 9.3.1938 Krankenhausaufnahme: Fieberanfall; keine Milz- und Leberschwellung nach Atebringabe: noch ein Fieberanfall mit abendlichem Beginn, dann Fieberfreiheit und Verschwinden der Parasiten; fühlt sich wieder vollständig kräftig und gesund. vorhandene Eosinophilie ist wahrscheinlich auf eine überstandene Filarienerkrankung zurückzuführen.
Prophylaxe	Chinin tgl. 0,4 g bis zur Heimreise im März 1937 in Las Palmas; anschließend prophylaktische 5tägige Atebrinkur
Behandlung	Atebrin
Quelle	(Bock 1939b, S. 332) (Fall 8)

Beurteilung: Der Patient klagt während seines Aufenthalts in Afrika und ein Jahr nach seiner Rückkehr nicht über Fieber. Durch die Länge des Zeitraums des Ausbruchs der Infektion kann dieser Fall als *long latency* eingestuft werden.

Fallbeispiel 15

F. Murgatroyd et al. berichten 1939 von einem Patienten, der vier Monate durch West Afrika gereist ist und sich dort mit *P. ovale* infiziert hat.

Fallbeispiel 15	
Patient	; viermonatige Reise durch West-Afrika; erhielt acht Monate nach Rückkehr eine Impfung gegen Gelbfieber
Ort der Ansteckung	West-Afrika
erster Ausbruch	15. November 1938 (= 8 Monate nach Rückkehr)
Nachweis des Erregers	Blutausstrich: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost; Erbrechen; Milz vergrößert
Prophylaxe	Chinin bis zwei Monate nach Rückkehr
Behandlung	Chinin
Beurteilung (Autor)	"It was a little surprising to find the patient suffering from malaria as he had never before had the disease and had been in England for the last eight months. Until the present attack he had never suffered from the slightest indisposition either while in Africa or subsequently, so that it is reasonable to consider the long-latent period as a protracted incubation period rather than an interval between

	a primary attack and a relapse. [] An antimalarial drug may somewhat delay the onset of a primary attack but in this case, however, six months had elapsed since the patient had taken quinine, and the part played by the drug in determining the long incubation is a matter of speculation. (Murgatroyd et al. 1939, S. 1262)
Quelle	(Murgatroyd et al. 1939)

Beurteilung: Der Patient nahm die Chininprophylaxe bis zwei Monate nach seiner Rückkehr in sein Heimatland ein. Sechs Monate nach Absetzen des Chinins erfolgte der erste Ausbruch der *P. ovale*-Infektion. Es ist nicht bekannt, dass er während seines Aufenthaltes in Afrika Fieber oder Schüttelfrost hatte. Vermutlich war dies auf Grund der Prophylaxe nicht der Fall. Daher kann hier von einer *long latency* ausgegangen werden.

Fallbeispiel 16

Dieses Beispiel ist der Fall des Patienten W. C. der zwischen 1961 und 1963 als Arzt in Ghana und Togo tätig war. W. C. sind die Initialen des Malariologen William Chin. Die *P. ovale*-Infektion wird erst in Amerika diagnostiziert. Der von diesem Patienten isolierte Stamm wird bei verschiedenen Experimenten von Chin und seinen Mitarbeitern als westafrikanischer Stamm bezeichnet und in der Forschung genutzt.

Fallbeispiel 16	
Patient	W. C. Arzt
Ort der Ansteckung	Ghana oder Togo 09.1961 - 07.1963; Erkrankung während Aufenthalt ein Jahr nach Ankunft in Ghana: geringes Fieber, Unwohlsein und Durchfall
erster Ausbruch	17. Oktober 1964
Erreger	19. Oktober 1964 Dicker Tropfen: drei Malariaparasiten → Schimpansen mit Blut nicht infiziert 20. Oktober 1964 typische ovale Zellen, Erythrozyten ausgefranst, Schüffner Tüpfelung → <i>P. ovale</i> 21. Oktober 1964 Inokulation in einen Freiwilligen → Infektion mit <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Kopfschmerzen, Fieber 101,4° F
Prophylaxe	Chloroquine diphosphate 300 mg wöchentlich bis drei Wochen nach seiner Rückkehr aus Ghana
Behandlung	Chlorguanide Hydrochlorid 100 mg 3 x d für 5 Tage
Kontrolle	ab dem zweiten Tag Kontrolle negativ und weitere vier Monate
Beurteilung (Autor)	„The delayed primary attack occurred 1,3 years after his return to a non-malarious area and 3,3 years after his first possible exposure. [] The infection reported here [] must, by definition, be termed delayed primary attacks since these were the first experiences of acute illness due to malarial infection. (Chin und Contacos 1966, S. 1) “In our opinion, the delayed primary attacks truly represent late tissue parasite activity. [] the fact that <i>ovale</i> malaria is generally a mild disease and tends to be self-terminating, some of the infections may never have come to medical attention. Instead, these may have been regarded by the

	patient as “colds or “flu . [] most of the <i>P. ovale</i> infections coming to medical attention were probably discarded into the waste basket category of “fever of unknown origin . (Chin und Contacos 1966, S. 2)
Quelle	(Chin und Contacos 1966)

Beurteilung: Die Infizierung fand entweder in Ghana oder Togo statt. Während dieses Aufenthaltes, bei dem der Patient eine Prophylaxe mit Chloroquin durchführte, gab es vermutlich keine Malariainfektion. Obwohl die Autoren eine Fieberepisode in Afrika erwähnen, wird diese nicht als Malariainfektion angesehen. Sie führen selber die Einschränkung an, dass eine *P. ovale*-Infektion eine leichte Infektion darstellen und so leicht als Erkältung missinterpretiert werden kann. Allerdings ziehen sie diese Möglichkeit hier nicht in Erwägung. Vermutlich hat die Prophylaxe die Malariainfektion in Afrika unterdrückt. Die Autoren des Artikels geben Auskunft über die *P. ovale*-Infektion in den USA. Wenn das Unwohlsein in Afrika mit Fieber und Durchfall keine Malariainfektion war, muss der Ausbruch in den USA als erster Malariaanfall gedeutet werden und ist somit in die Kategorie *long latency* einzustufen, die zwischen 1,3 und 3,3 Jahren liegt.

Fallbeispiel 17

Dieses Fallbeispiel ist ein Bericht über eine 21-jährige Patientin, die seit ihrem 4. Lebensjahr in Kamerun lebt und die 1964 nach Frankreich zurückkehrt.

Fallbeispiel 17	
Patient	21 jährige lebte in Kamerun seit ihrem 4. Lebensjahr; Rückkehr nach Frankreich Februar 1964
Ort der Ansteckung	Kamerun
erster Ausbruch	1965, 4. Juni
andere Symptome	Fieber
Prophylaxe	unregelmäßig
Behandlung	Nivaquine (Chloroquin) 0,10 g
Beurteilung (Autor)	„Une recherche de paludisme est pratiquée en urgence : les frottis de sang ne montrent que des trophozoites annulaires et des schizontes à quelques noyaux ; les hématies parasitées sont de taille normale, déformées, à bords frangés, bourrées de gros grains de Schüffner. L'aspect des plasmodiums et des hématies parasitées chez une malade qui a séjourné en Afrique Equatoriale seize mois plus tôt permet le diagnostic de paludisme à <i>P. ovale</i> .“ (Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 537)
Quelle	(Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 537) (Fall Nr. 1)

Beurteilung: Über den Aufenthalt in Kamerun ist kaum etwas bekannt. Die Prophylaxe wurde unregelmäßig eingenommen. Ob eine Malariaerkrankung in Kamerun bereits vorlag, wird nicht erwähnt. Sie kann zwar nicht ganz ausgeschlossen werden, kann hier aber nicht mit in die Überlegung mit einbezogen werden. Seit ihrem Aufenthalt in Frankreich konnte keine Malaria beobachtet werden. Die ersten Anzeichen treten im

Juni 1965 auf, also ca. 16 Monaten nach ihrer Rückkehr. Dieses Beispiel kann daher hier als *long latency* angesehen werden.

Fallbeispiel 18

Ein weiteres Beispiel führen H. Baufine-Ducrocq et al. in ihrem Artikel auf. Ein 21-jähriger Patient hielt sich von Juni 1966 – Oktober 1967 in Gabun auf. Nach seiner Rückkehr treten die ersten Anzeichen einer Malaria auf.

Fallbeispiel 18	
Patient	21-jähriger ; Aufenthalt in Gabun Juni 1966 – Oktober 1967
Ort der Ansteckung	Gabun
erster Ausbruch	21. Januar 1969
andere Symptome	Fieber
Prophylaxe	korrekt genommen bis November 1967
Behandlung	Nivaquine (Chloroquin) 0,30 g für 10 Tage und Rodopréquine 0,03 g für 15 Tage
Beurteilung (Autor)	„ les h-maties parasites sont peu nombreuses, mais leur aspect et celui des protozoaires est caractéristique de <i>P. ovale</i> “ (Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 538)
Quelle	(Baufine-Ducrocq et al. 1970, S. 538) (Fall Nr. 3)

Beurteilung: Über einen Fieberanfall während des Aufenthaltes in Gabun ist nichts bekannt. Erst nach seiner Rückkehr treten nach ca. 15 Monaten erste Anzeichen auf. Daher ist auch dieses Beispiel als *long latency* zu bewerten.

Fallbeispiel 19

1999 beschreiben Eduard Y. Lee und James H. Maguire den Fall einer 31-jährigen Patientin, die sich 10 Monate in Ghana aufhielt. Im Vordergrund der Beschreibung dieser *P. ovale*-Infektion stehen die Lungenprobleme der Patientin. Diese werden hier jedoch vernachlässigt.

Fallbeispiel 19	
Patient	31-jährige ; stellt sich mit seit 5 Tagen auftretendem intermittierendem Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit vor
Ort der Ansteckung	Ghana; dreimonatiger Aufenthalt; seit 10 Monaten zurück
erster Ausbruch	1999 (?)
Nachweis des Erregers	Blutausstrich zeigt <i>P. ovale</i> (Parasitämie 0,1%)
Blutwerte	Hämatokrit 33%; Leukozyten 5.800/mm ³ (Granulozyten 59%, Lymphozyten 3 %); Thrombozyten 75.000/mm ³ ;
Prophylaxe	Mefloquin
Behandlung	Chloroquin; Primaquin für 14 Tage
Quelle	(Lee und Maguire 1999)

Beurteilung: Der Artikel gibt keine näheren Angaben zur Anamnese und zur Person. Er konzentriert sich auf die respiratorischen Schwierigkeiten, die aufgetreten sind. Die Patientin ist seit 10 Monaten aus Ghana zurück. Dort hat sie vermutlich keine Fieberattacken oder Malariasymptome gehabt. Daher ist dieser Fall als *long latency* anzusehen.

Fallbeispiel 20

Auch in diesem Beispiel steht eine Folgeerkrankung der Malariainfektion im Vordergrund. Gael Cinquetti et al. berichten 2010 in erster Linie über einen Milzinfarkt, der bei einer *P. ovale*-Infektion aufgetreten ist.

Fallbeispiel 20	
Patient	34-jähriger Soldat; stellt sich im Militärkrankenhaus in Metz vor
Ort der Ansteckung	Senegal 2002 (Aufenthalt für vier Monate) oder Elfenbeinküste 2004 (Aufenthalt für vier Monate)
erster Ausbruch	2008
Nachweis des Erregers	Blutausstrich: Parasitämie von 0,001 % mit <i>P. ovale</i> PCR Nachweis, die auch eine Mischinfektion mit <i>P. falciparum</i> und <i>P. vivax</i> ausschloss
Blutwerte	Hb 11,8 g/dl; Thrombozyten $117 \times 10^9 / \text{mm}^3$; Leukozyten $3250 / \text{mm}^3$; Lymphozyten $839 / \text{mm}^3$
andere Symptome	Fieber; Kopfschmerzen; Myalgesie; Übelkeit und Erbrechen; Kraftlosigkeit; Splenomegalie (14 cm)
Prophylaxe	200 g/Tag Doxycyclin
Behandlung	intravenös Chinin (8 mg/kg drei Mal tgl.)
Quelle	(Cinquetti et al. 2010)

Beurteilung: Ein 34-Jähriger Soldat stellt sich 2008 mit Fieber, Kopfschmerzen etc. (siehe andere Symptome) im Krankenhaus vor. Er war 2002 vier Monate im Senegal und für weitere vier Monate 2004 an der Elfenbeinküste gewesen. Da der Schwerpunkt der Arbeit in der Darstellung des Milzinfarktes liegt, gibt es kaum Auskünfte über diese beiden Aufenthalte. Der Artikel gibt jedoch an, dass kein Malariaausbruch vor 2008 beobachtet wurde. Jedoch ist bei dem Patienten eine vergrößerte Milz diagnostiziert worden. Eine vergrößerte Milz ist ein Hinweis auf eine chronische Malaria.⁸⁸⁰ Diese liegt hier vor. Obwohl eine Malariainfektion vor 2008 nicht beobachtet wurde, kann sie nicht ganz ausgeschlossen werden, da *P. ovale* von seiner Klinik her eine leichte Infektion hervorrufen kann, die nicht als Malariainfektion gedeutet worden ist. Da dies jedoch nicht mit Sicherheit angenommen werden kann, muss dieses Beispiel als *long latency* eingestuft werden.

Fallbeispiel 21

Im März 2010 stellt sich ein 36-jähriger Soldat mit Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen in einem Krankenhaus vor. Er war 2004 an der Elfenbeinküste und hatte dort eine nachgewiesene *P. falciparum*-Infektion. Als Prophylaxe hatte er Doxycyclin genommen.

Fallbeispiel 21	
Patient	36-jähriger Soldat; Juni 2004 Malaria mit <i>P. falciparum</i> ; Aufenthalt an der Elfenbeinküste; seitdem nicht mehr in einem Malariagebiet gewesen
Ort der Ansteckung	Elfenbeinküste

⁸⁸⁰ Maguire und Baird 2010, S. 289

Ausbruch	März 2010
Nachweis des Erregers	Blutausstriche zeigen <i>P. ovale</i> mit einer Parasitämie von 0,02%; bestätigt durch PCR (französische National Reference Center für Importierte Malaria)
Blutwerte	Thrombozyten 46000 pro mm ³ (normal 150000-400000 pro mm ³); Hämoglobin 12,4 g/dL (normal 14-16 g/dL); Bilirubin total 49 µmol/L (normal < 5 µmol/L); C-Reaktives Protein 112 mg/L (normal <10 mg/L)
andere Symptome	Fieber im Tertian-Rhythmus, Schüttelfrost und Kopfschmerzen
Prophylaxe	Doxycyclin 100 mg pro Tag
Behandlung	Chloroquin 10 mg pro kg zur Stunde 0 und nach 24 Stunden, dann 5 mg pro kg nach 48 Stunden → insgesamt 25 mg/kg; Primaquin 15 mg/pro Tag über 14 Tage
Kontrolle	bis heute kein neuer Ausbruch
Beurteilung (Autor)	“In the absence of new malaria exposure, the infection was imputed to his 2004 stay in Côte d'Ivoire. [] We assume here, despite the biological existence of hypnozoites of <i>P. ovale</i> not yet having been proven, a reactivation of hypnozoites to explain such a long interval between infection and <i>P. ovale</i> malaria attack. (Mellon et al. 2014, S. 53)
Quelle	(Mellon et al. 2014) (Fall Nr. 1)

Beurteilung: In dem hier vorgestellten Fall gibt es verschiedene Möglichkeiten der Infektionen, die nicht ausgeschlossen werden können. Zum einen kann sich der Patient mit *P. ovale* nach seiner *P. falciparum*-Infektion infiziert haben. Zum anderen besteht die Möglichkeit einer Mischinfektion mit *P. falciparum* und *P. ovale*, die nicht diagnostiziert wurde. Bei beiden Möglichkeiten ist eine *P. ovale*-Infektion 2004 anscheinend nicht festgestellt worden. Bei einer Mischinfektion besteht die Möglichkeit, dass *P. falciparum* als dominanter Keim eine *P. ovale*-Infektion unterdrückt hat (siehe Kapitel 3.3.4) und diese daher nicht zum Ausbruch kam. Andererseits kann sie aber aufgrund einer geringen Parasitämie übersehen worden sein. Wie diese *P. falciparum*-Infektion behandelt wurde, ist nicht bekannt. Jedenfalls war sie erfolgreich, da keine weitere *P. falciparum*-Infektion bekannt ist. Einfluss auf die *P. ovale*-Infektion hatte die Therapie jedoch nicht, da es im März 2010 zur hier dargelegten *P. ovale*-Infektion kommt. Da nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, dass die in Afrika festgestellte *P. falciparum*-Infektion eine Mischinfektion mit *P. ovale* war und eine *P. ovale*-Infektion vor 2010 auch nicht diagnostiziert wurde, muss hier von einem ersten Ausbruch einer *P. ovale*-Infektion ausgegangen werden, wobei nicht gesagt werden kann, wann die Infizierung mit diesem Parasiten stattfand. Damit gehört dieses Fallbeispiel in die Kategorie *long latency*.

Fallbeispiel 22

Dieses ist der Fall eines 36jährigen Soldaten, der zwischen 2003 und 2004, sowie im Jahr 2005 zweimal an der Elfenbeinküste war.

Fallbeispiel 22	
Patient	36jähriger Soldat; Aufenthalt an der Elfenbeinküste von Dezember 2003 bis Mai 2004 und April bis Juli 2005
Ort der Ansteckung	Elfenbeinküste
erster Ausbruch	Juni 2009
Nachweis des Erregers	Blutausstrich zeigt <i>P. ovale</i> mit einer Parasitämie von 0,02 %; bestätigt durch PCR
Blutwerte	Leukozyten 3560 per mm ³ ; Thrombozyten 72000 per mm ³ (normal 150000-400000 pro mm ³); Hämoglobin 14,4 g/dL (normal 14-16 g/dL); C-Reaktives Protein 96,6 mg/L (normal <10 mg/L); Lactatdehydrogenase 557 IU (normal <390 IU)
andere Symptome	Fieber seit 7 Tagen alle 48 Stunden; vergrößerte Leber und Milz
Prophylaxe	Doxycyclin 100 mg pro Tag
Behandlung	Chloroquin 10 mg pro kg zur Stunde 0 und nach 24 Stunden, dann 5 mg pro kg nach 48 Stunden → insgesamt 25 mg/kg; Primaquin 15 mg/pro Tag über 14 Tage
Beurteilung (Autor)	“In the absence of new malaria exposure since July 2005, the infection was linked to his stay in Côte d'Ivoire. [] We assume here, despite the biological existence of hypnozoites of <i>P. ovale</i> not yet having been proven, a reactivation of hypnozoites to explain such a long interval between infection and <i>P. ovale</i> malaria attack. (Mellon et al. 2014, S. 53)
Quelle	(Mellon et al. 2014)

Beurteilung: Über eine Malariainfektion während der beiden Aufenthalte an der Elfenbeinküste ist nichts bekannt. Der Soldat nahm eine Prophylaxe mit Doxycyclin ein. Wann die Infektion mit *P. ovale* während der beiden Aufenthalte stattfand, kann nicht eruiert werden. Der Ausbruch der *P. ovale*-Infektion im Juni 2009 muss als erste Manifestation der Erkrankung angesehen werden. Daher gehört dieses Beispiel in die Kategorie *long latency*.

5.4.2 Gibt es Fallbeispiele, die eine Aussage darüber zulassen, dass *P. ovale* keine Rückfälle hervorruft?

Es gibt viele Fallbeschreibungen, die keine Rückfälle erwähnen. Sie hier als Beispiel für den Sachverhalt, dass *P. ovale* keine Rückfälle produziert, darzustellen wäre falsch. Denn bei diesen Fällen steht der Rückfall an sich nicht im Vordergrund und wird somit nicht thematisiert. In den ersten Jahren nach der Identifizierung von *P. ovale* als vierte humanpathogene Plasmodienart gibt es verschiedene Beschreibungen zur Untermauerung der Existenz von *P. ovale* (siehe Kapitel 3.1.7). Sie verfolgen die Infektion nach einer Beschreibung des Erstausbruchs der *P. ovale*-Infektion nicht weiter. Daher können diese Artikel und Fallbeschreibungen nicht als Beispiel für die These, dass *P. ovale* keine Rückfälle produziert herangezogen werden.

Ein Hauptgrund für die Schwierigkeit, Beispiele für die hier zu bearbeitende Kategorie Fallbeispiele für keine Rückfälle zu finden, liegt darin, dass nicht jeder Fall über einen

längeren Zeitraum beobachtet werden kann, so dass keine Aussage über ein Nicht-Stattfinden oder ein Stattfinden eines Rückfalls getroffen werden kann.

Anders ist das mit den Beobachtungen, die bei Experimenten gemacht werden können. Dies zeigen Aussagen englischer Wissenschaftler die in Horton Syphilispatienten mit *P. ovale* als Therapie beimpften. Bei den Studien von James et al. über den klinischen Verlauf der *P. ovale*-Infektion, die zur Neurosyphilistherapie am Horton Hospital in Epsom induziert wurden, wurden von den insgesamt 239 Patienten 36 Patienten durch Mücken mit *P. ovale* infiziert. Dabei halten die Autoren fest, dass keine Rückfälle beobachtet wurden, vierzehn der 36 Patienten erhielten noch nicht einmal eine Therapie. „But in stating our conclusion that *ovale* malaria is a disease that does not relapse, we do not mean to imply that it is a disease in which “recrudescences“ of the primary attack may not occur. In this form of malaria, as in all other forms, it is quite necessary to make a distinction between “recrudescences and true “relapses and “recurrences . Als Beispiel führen sie einen Fall an, der durch Bagster Wilson beobachtet wurde und bei dem es zu einem erneuten Wiederaufflammen der Infektion kommt. Da das Kind allerdings nicht behandelt wurde, sprechen sie von „recrudescences“ oder ziehen auch eine Reinfektion in Betracht. Allerdings sind sie der Meinung, dass dieses Kind keinen Rückfall erlitt.⁸⁸¹

Dass es schwer ist, eine definitive Aussage, ob Rückfälle oder keine Rückfälle auftreten, zu treffen, zeigt der Artikel von Charmot et al. In ihrem Artikel beschreiben die Autoren *P. ovale* als einen Parasiten, der eine benigne Malaria hervorruft und sprechen auch „l'absence habituelle de rechutes“ an. Dies begründen sie: „Un caractère monoclonal habituel de ces infections pourrait expliquer la quasi absence des rechutes.“⁸⁸² In einer Tabelle führen die Autoren einen Rückfall bei einem Patienten auf, der sich an der Elfenbeinküste infiziert hat. Bei vier Fällen ist es fraglich, ob es Rückfälle sind (Fälle aus Niger, Gabun, Elfenbeinküste, Kamerun).⁸⁸³ Diese Diskussion bei Charmot et al. zeigt, dass die Einordnung von *P. ovale* als Rückfall produzierendes Plasmodium noch bis in die 70iger Jahre schwierig war.

Die Problematik spricht bereits 1966 Percy Garnham in seinem Buch *Malaria Parasites and other Haemosporidia* an. „ et prolonged latency in induced infections is rare or absent, [].⁸⁸⁴ Garnham bezieht sich bei seinem Beispiel auf die Veröffentlichung zu *P. ovale* von James et al. in dem zweibändigen Werk *Malariology* von Mark Boyd (s. o.).⁸⁸⁵ Der zweite bibliographische Hinweis den Garnham anspricht und der bei 38 *P. ovale*-Infektionen zwei Rückfälle aufweist, sind die Aufsätze von Jeffery et al. über einen *P. ovale* Stamm aus Asien, den Donaldson strain .⁸⁸⁶ Aber so

⁸⁸¹ James et al. 1949, S. 1050

⁸⁸² Charmot et al. 1979, S. 35

⁸⁸³ Charmot et al. 1979, S. 36

⁸⁸⁴ Garnham 1966, S. 225

⁸⁸⁵ James et al. 1949

⁸⁸⁶ Jeffery et al. 1954; Wilcox et al. 1954; Jeffery 1954; Jeffery und Young 1954

führt Garnham aus: „[], but relapses are common in the writer s experience, [].⁸⁸⁷
 Zu erwähnen ist der Vollständigkeit halber auch der Rückfall, den Sinton et al. 1939 bei 22 Sporozoit-induzierten *P. ovale*-Infektionen aufgeführt hat.⁸⁸⁸

Bei dem Einsatz von *P. ovale* in der Syphilis-Therapie zeigt sich nach Garnham somit, dass *P. ovale* wenige Rückfälle produziert, während immer öfter klinische Fälle natürlicher Infektionen veröffentlicht werden, die Rückfälle aufführen. Es gibt aber auch wenige Beispiele, die darauf hinweisen, dass es keine Rückfälle bei *P. ovale* gibt, die hier angeführt werden sollen. Zunächst sollen jedoch Beispiele bei Neurosyphilispatienten aufzeigen, dass nur selten bei einer *P. ovale*-Infektion Rückfälle auftreten.

5.4.2.1 Klinische Beispiele für *P. ovale*-Infektionen bei Neurosyphilispatienten

Fallbeispiel 23

Dieses Beispiel basiert auf einer Studie in den USA, bei der 38 Patienten durch Mücken mit *P. ovale* infiziert wurden.

Fallbeispiel 23	Studie: Donaldson Stamm Neurosyphilispatienten
Patient	125 Neurosyphilispatienten die zwischen 1949 und 1954 mit dem Donaldson Stamm beimpft wurden → davon 38 durch Mücken infiziert → von diesen 38 Patienten erlitten 2 Patienten einen Rückfall; Neurosyphilispatienten wurden unterschiedlich behandelt: z. B. Natriumbismutthioglycollat, Chinin Sulfat, Chloroquin, Chlorguanid
Ort der Ansteckung	USA
erster Ausbruch	ein Patient → zeitliche Infizierung unklar zweiter Patient → zeitliche Infizierung unklar
Behandlung	Chloroquin
1. relapse	Patient → 148 d Patient → 235 d
andere Symptome	mild, spontane begrenzte symptomatische Rückfälle
Behandlung	ein Patient wurde mit Chloroquin und Primaquin behandelt, der zweite Patient mit Chloroquin → letzterer wies noch 152 Tage später eine geringe asymptomatische Parasitämie auf
Beurteilung (Autor)	„The infrequency of symptomatic relapses in the Donaldson strain is in contrast to the almost invariable occurrence of such relapses in sporozoite induced cases of <i>St. Elizabeth</i> and <i>Chesson vivax</i> not treated with curative drugs. (Jeffery et al. 1954, S. 633)
Quelle	(Jeffery et al. 1954, S. 633)

Beurteilung: Insgesamt werden 125 Patienten, die an Neurosyphilis erkrankt sind, mit *P. ovale* infiziert. Allerdings werden nur 38 Patienten durch Mückenstiche infiziert, so dass bei diesen Patienten der normale Verlauf eines Parasitenzyklus – und damit die

⁸⁸⁷ Garnham 1966, S. 225

⁸⁸⁸ Sinton et al. 1939b

Bildung von Gewebeparasiten – erfolgen kann. Von diesen 38 Patienten haben zwei Patienten einen Rückfall. Nach der ersten Infektion werden beide Patienten, wie vermutlich auch die übrigen, mit Chloroquin behandelt. Erst nach dem Rückfall wird ein Patient auch mit Primaquin behandelt.

Fallbeispiel 24

In einer Veröffentlichung von 1969 geben Percy Shute und M. Maryon eine Übersicht über Syphilispatienten, die mit *P. ovale* artifiziell infiziert wurden.

Fallbeispiel 24	Impfmalaria: Malaria Reference Laboratory, Horton Hospital, Epsom, Surrey
Patient	200 Patienten mit <i>P. ovale</i> zur Therapie der Neurosyphilis beimpft
Ort der Ansteckung	England
erster Ausbruch	200 Patienten
1. relapse	1 Patient
Beurteilung (Autor)	“In 200 cases of general paresis infected with <i>P. ovale</i> by mosquito bites at this hospital [] there was only one relapse. (Shute und Maryon 1969, S. 783)
Quelle	(Shute und Maryon 1969)

Beurteilung: Bei 200 Patienten, die mit *P. ovale* artifiziell infiziert wurden, gibt es nur einen Patienten bei dem ein Rückfall aufgetreten ist. Die Autoren geben keine näheren Informationen über die Patienten und die Infektion. Die Frage ist, über welchen Zeitraum die Patienten beobachtet wurden. Vermutlich über einen längeren Zeitraum, wenn auch Entlassung oder Tod der Patienten, vermutlich den beobachtbaren Zeitraum verkürzt haben.

5.4.2.2 Natürliche Infektionen mit *P. ovale* ohne Rückfälle

Fallbeispiel 25

Fallbericht über eine *P. ovale*-Infektion bei einer Patientin, die sich 1933 in Uganda infiziert hat.

Fallbeispiel 25	
Patient	
Ort der Ansteckung	Uganda
erster Ausbruch	22. Oktober 1933
Nachweis des Erregers	Ausstrich: jugendliche Formen und Gametozyten von <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieberattacke; Rückenschmerzen; Schmerzen in Appendixgegend → Operation erneuter Fieberanfall am 31. Oktober, Temperatur 103° F; 1.11.1933 kein Fieber, Milz war tastbar
Prophylaxe	Chinin, reguläre Dosis
Behandlung	zunächst keine; dann Chinin
Kontrolle	2.11.1933: nur wenige Parasiten nachweisbar
Beurteilung (Autor)	(Manson-Bahr und Muggleton 1937, S. 218): Sie hatte

	keinen weiteren Rückfall und keine weiteren Parasiten wurden gefunden
Quelle	(Manson-Bahr und Muggleton 1937, S. 217–218) (Fall 01)

Beurteilung: Zwischen der Infizierung mit *P. ovale* (1933) und der Fallbeschreibung (1937) liegen ca. vier Jahre. Es wird nicht explizit erwähnt, dass die Patientin über diesen Zeitraum beobachtet wurde. Jedoch legen die Autoren Wert darauf, dass zwischen dem erstem Ausbruch und der Veröffentlichung des Aufsatzes kein Rückfall stattgefunden hat. Der hier diagnostizierte *P. ovale*-Parasit wurde mittels Blut an Sydney James nach Epsom geschickt und dort am Horton hospital als Stamm zur Therapie von Syphilispatienten verwendet.⁸⁸⁹

Fallbeispiel 26

Erich Bock führt bei seinen insgesamt 20 Fällen unter Beispiel 1 den Fall des Patienten R. H. auf, der sich auf der Insel Bioko mit *P. ovale* infiziert hat. Er kehrte im Mai 1934 nach Deutschland zurück. Der erste Fieberanfall ereignete sich Ende Juli 1934.

Fallbeispiel 26	
Patient	R. H. (Prot.-Nr. 385/34)
Ort der Ansteckung	Bioko (früher Fernando Póo) 1930-1934
erster Ausbruch	Ende Juli 1934 (kam im Mai 1934 zurück nach Deutschland)
Nachweis des Erregers	Im Blut spärlich Teilungsformen und zahlreiche Ringe von <i>Plasmodium ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 85 %, Erythrozyten 4,2 Mill, Leukozyten 4000; Blutbild: 6 Eos., 5 Stabk., 36 Segmentk., 47 Lymphoz., 6 Monoz., Polychromasie spärlich
andere Symptome	schwerer Fieberanfall mit Schüttelfrost 10 Tage vor der Krankenhausaufnahme, der sich jede zweite Nacht wiederholte; kein Erbrechen, kein Durchfall Aufnahme: 1.8.1934; gegen 19 Uhr Fieber bis 41,3° C; organisch kein Befund; Milz tastbar
Prophylaxe	Chinin tgl. 0,4 g
Behandlung	Atebrin
Kontrolle	am 4. Tag parasitenfrei
Beurteilung (Autor)	„Kein Rückfall bekannt geworden.“ (Bock 1939b, S. 330)
Quelle	(Bock 1939b, S. 330) (Fall 1)

Beurteilung: Der Patient nahm während seines Aufenthaltes in Westafrika eine Chinin-Prophylaxe von täglich 0,4 g Chinin. Währenddessen ist keine Malariaattacke bekannt. Die Prophylaxe hat er vermutlich nach seiner Rückkehr nach Deutschland abgesetzt, sodass ein erster Fieberanfall im Juli stattfand. Die Prophylaxe verzögerte vermutlich die Malariaerkrankung. Damit liegt hier ein Beispiel für die Kategorie *long latency* vor. Hervorzuheben ist jedoch, dass der Autor betont, dass kein Rückfall bekannt geworden ist. Da die wissenschaftliche Aufarbeitung des Falls im Jahre 1939 liegt, wäre zu

⁸⁸⁹ Manson-Bahr und Muggleton 1937, S. 217

vermuten, dass ein Rückfall bis zu diesem Zeitpunkt bekannt geworden wäre. Daher soll dies ein Beispiel für die Kategorie kein Rückfall festgestellt sein

Fallbeispiel 27

Fallbeschreibung einer 34-jährigen Patientin, die sich in Simbabwe mit *P. ovale* infiziert hat.

Fallbeispiel 27	
Patient	Miss C. 34 Jahre
Ort der Ansteckung	Southern Rhodesia/Simbabwe (Pietersburg, Messina, Bulawayo, Victoria Falls, Zimbabwe, Louis Trichardt)
erster Ausbruch	Erste Attacke: 5. Juni 1939 Vorstellung: Johannesburg Hospital 14. Juni 1939
Nachweis des Erregers	Blutausstriche 15. Juni 1939: Trophozoiten und Schizonten von <i>Plasmodium ovale</i>
andere Symptome	Fieber 103-105° F, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit
Prophylaxe	1 Tablette Chinin (5 grains) an zwei Tagen (Victoria Falls)
Behandlung	Chinin alle vier Stunden über zwei Tage, dann dreimal täglich für 14 Tage
Beurteilung (Autor)	kein Rückfall bis zum 9. November 1939 (Meillon und Gear 1940, S. 598–599)
Quelle	(Meillon und Gear 1940, S. 598–599)

Beurteilung: Obwohl die Patientin nur über einen kurzen Zeitraum beobachtet wurde (Juni-November 1939), betonen die Autoren, dass kein Rückfall stattgefunden hat. Behandelt wurde die Patientin über vierzehn Tagen mit Chinin. Chinin hat jedoch keinen Einfluss auf die Gewebeparasiten, so dass hier keine Behandlung von möglichen *Hypnozoiten* stattfindet.

Fallbeispiel 28

Ein 26 Jahre alter Soldat, der vorher nur in Australien gelebt hat, kommt im Februar 1943 nach Neu Guinea. Dort infiziert er sich mit *P. ovale*.

Fallbeispiel 28	
Patient	Private P. (Soldat), 26 Jahre
Ort der Ansteckung	Neu Guinea, Februar 1943
erster Ausbruch	30. Dezember 1943
Nachweis des Erregers	Port Moresby (Papua-Neuguinea), „general hospital“ Blutuntersuchung zeigt <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Übelkeit, Kopfschmerzen; Schmerzen in den Extremitäten, Schüttelfrost, am 1. Januar liegt Temperatur bei 103° F, am nächsten Tag kein Fieber
Behandlung	Chinin, Atebrin, Plasmochin
relapse	kein Rückfall bis zum Bericht des Falls September 1944
Beurteilung (Autor)	„For three months before admission to hospital he was camped near a rubber plantation about twenty-five miles from Port Moresby. Prior to this he was in the Markham Valley. His infection may have been contracted in either area, both of which were malarious. (Jackson 1944, S. 279)

Quelle

(Jackson 1944, S. 279) (Fall2)

Beurteilung: Der erste Ausbruch der *P. ovale*-Infektion ist im Dezember 1943. Der Autor berichtet 1944 über diesen Fall und betont, dass bis zum September 1944 kein Rückfall stattgefunden hat. Behandelt wird der Patient mit Chinin, Atebrin und Plasmochin, wobei Plasmochin nach Vermutung von Kikuth und Mudrow (siehe Kapitel 5.2.2.) als Rezidiv-verhütend gilt.

5.4.3 Fallbeispiele für unsichere Rückfälle

In der Fachliteratur finden sich zahlreiche Beschreibungen von *P. ovale*-Infektionen, die ein oder mehrere unsichere Kriterien für Rückfälle bei *P. ovale* beinhalten. Da diese nicht mit Sicherheit als Rückfälle bei *P. ovale* aufgelistet werden können, werden sie hier unter einem separaten Abschnitt aufgeführt.

5.4.3.1 *P. ovale* als Auslöser der ersten Malariainfektionen?*Fallbeispiel 29*

Das Fallbeispiel eines Patienten aus dem Hamburger Tropeninstitut ist einer von 20 Fällen, den Erich Bock 1939 in seinem Aufsatz über das *P. ovale* beschreibt.

Fallbeispiel 29	
Patient	F. J. (Prot.-Nr. 866/34)
Ort der Ansteckung	Westküste Afrikas bis Lagos; Nigeria angelaufen
erster Ausbruch	auf Heimreise an Bord 1 Tag vor Monrovia
andere Symptome	nächtliches Fieber, das 3 Tage anhält bei erstem Ausbruch
Prophylaxe	Chinin von Freetown ab
Behandlung	Chinin: 6 Tage mit 2 x tgl. 0,4 g Chinin danach wieder arbeitsfähig
relapse ?	16.5.1935 abends Fieberanfall mit Schüttelfrost 19.5.1935 dritter Anfall, Aufnahme ins Krankenhaus, Fieber gegen 18.30 Uhr
Nachweis	Dicker Tropfen: zahlreiche Parasiten von <i>Plasmodium ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 95 %, Erythrozyten 4,7 Mill., Leukozyten 6200; Blutbild: 4 Eos., 1 Stabkerniger, 53 Segmentkernige, 18 Lymphozyten, 14 Monozyten
andere Symptome	Fieber bis 40,1° C; Milz 2 querfingerbreit vergrößert, Leber tastbar, sonst organisch kein Befund; im weiteren Verlauf abendliche Fieberanfälle im einfachen Tertianarrhythmus. Parasiten erst am 7. Tag aus dem Blut verschwunden
Behandlung	Atebrin
Quelle	(Bock 1939b, S. 330) (Fall 3)

Beurteilung: Unklar an diesem Beispiel ist der Zeitpunkt des ersten Ausbruchs und welcher Parasit diesen Ausbruch ausgelöst hat. So könnte es sich rein theoretisch bei dem ersten Anfall an Bord des Schiffes auch um eine andere Parasitenart, z. B. *P. falciparum*, gehandelt haben. Damit wäre dann der zweite Anfall in Hamburg, bei dem *P. ovale* nachgewiesen wurde, kein Rückfall. Handelte es sich aber an Bord des

Schiffes doch um eine *P. ovale*-Infektion ist die Frage, wann dieser Ausbruch stattgefunden hat nicht genau zu klären und eine nicht ausgeheilte *P. ovale*-Infektion durchaus möglich. Festzuhalten ist, dass eine Malariainfektion an Bord mit Chinin behandelt wurde. Geht man davon aus, dass dies eine *P. ovale*-Infektion war, die nur mit einem Blutschizontenmittel behandelt wurde, könnte der Ausbruch im Mai 1935 wohl einen Rückfall darstellen.

Fallbeispiel 30

Dies ist ein weiterer von Bock aufgeführter Fall am Hamburger Tropeninstitut. Ansteckungsort ist diesmal Kamerun.

Fallbeispiel 30	
Patient	A. B. (Prot.-Nr. 780/36)
Ort der Ansteckung	Kamerun; seit 1933 Daueraufenthalt in Duala
erster Ausbruch	mehrmals heftige Fieberanfälle, die nur kurz dauerten; letzter Anfall 3 Monate vor Krankenhausaufenthalt = [ca. 12.07.1936]
andere Symptome	Schüttelfrost und Erbrechen
relapse	15.10.1936
Nachweis	Dicker Tropfen zu Beginn des Aufenthalts keine Malariaparasiten; nach Fieberanfall spärliche Parasiten von <i>P. ovale</i> im Blut
Blutwerte	Hämoglobin 80 %, Erythrozyten 5,1 Mill.; Leukozyten 8600; Blutsenkung nach 1 h 10 mm, Blutbild: 1 Eosinophile, 2 Stabkernige, 54 Segmentkernige, 42., Lymphozyten, 1 Monozyten
andere Symptome	Krankenhausaufnahme 12.10.1936 zur Behandlung einer 5 Monate alten chronischen Gonorrhoe; kein Fieber, keine Leber- und Milzschwellung; keine Malariaparasiten im Dicken Tropfen 3. Krankheitstag ca. 20 Uhr Fieberanfall bis 39,5° C unter Frösteln und Kopfschmerzen; seitdem Milzschwellung; Fieber im einfachen Tertianarrhythmus, zweiter Anfall am 5. Krankheitstag abends stärker, bis 40° C; Parasiten am 5. Tag aus dem Blut verschwunden
Behandlung	Atebrin
Quelle	(Bock 1939b, S. 331) (Fall 6)

Beurteilung: Die Beschreibung der Fieberanfälle einige Monate vor dem Krankenhausaufenthalt können als Grundlage eine *P. ovale*-Infektion haben, jedoch auch eine andere Parasitenart als Ursache aufweisen, da kein Nachweis der auslösenden Plasmodienspezies vorliegt. Sie könnte aber auch ganz anderen Ursprungs sein, da keine Behandlung angesprochen wird. Überlagert wird die Malariainfektion durch eine Gonorrhoe.

Hypothese 1: Bei den ersten Ausbrüchen 1936 handelt es sich um *P. ovale*-Infektionen, die nicht behandelt wurden, dann würde der nachgewiesene *P. ovale*-Fall im Oktober 1936 eine nicht ausgeheilte Malaria darstellen.

Hypothese 2: Die ersten Fieberattacken 1936 sind *P. ovale*-Infektionen und wurden behandelt; dann kann der Ausbruch im Oktober 1936 als Rückfall angesehen werden.

Fallbeispiel 31

Philip Manson-Bahr und W. J. Muggleton beschreiben 1937 eine *P. ovale*-Infektion bei einem Ingenieur, der sich in Sierra Leone infiziert hat.

Fallbeispiel 31	
Patient	, Ingenieur
Ort der Ansteckung	Sierra Leone (1 ½ Jahre) während dieser Zeit gelegentlich milde Fieberattacken; 09.1935 Appendizitisoperation; 03.04.1936 erste Untersuchung: Schmerzen in Gallenblasen-Gegend, Milz nicht vergrößert; keine Parasiten gefunden
erster Ausbruch	27.05.1936
Nachweis des Erregers	Ausstrich: schwere Infektion, Halberwachsene und Gametozyten von <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieberattacken zur Abendzeit, Schmerzen in Knochen und Lumbalgegend
Behandlung	Atebrin
Kontrolle	28.8.1936 keine Parasiten
Quelle	(Manson-Bahr und Muggleton 1937, S. 218) (Fall 04)

Beurteilung: Fraglicher Punkt in diesem Fallbeispiel sind die milden Fieberattacken die während des Aufenthaltes in Sierra Leone stattgefunden haben. Diese Fieberattacken können von einer *P. ovale*-Infektion herrühren, da, wie in Kapitel 5.2.1 beschreiben, *P. ovale* eine milde Erkrankung hervorruft und leicht Fieberanfälle auslösen kann.

Hypothese 1: Fieberanfälle in Afrika haben einen anderen Ursprung als eine *P. ovale*-infektion; dann tritt die *P. ovale*-Infektion zum ersten Mal im Mai 1936 zutage.

Hypothese 2: Fieberanfälle in Afrika haben ihren Ursprung in einer *P. ovale*-Infektion wurden aber nicht behandelt; dann liegt eine nicht ausgeheilte *P. ovale*-Infektion zu Grunde.

Hypothese 3: Fieberanfälle in Afrika auf Grund von *P. ovale*, die Infektion wurde behandelt; dann könnte hier ein Rückfall vorliegen.

Fallbeispiel 32

Dieses Beispiel beschreibt den Fall einer Patientin, die sich für zwei Jahre in Belgisch-Kongo aufgehalten hat.

Fallbeispiel 32	
Patient	
Ort der Ansteckung	Stanleyville (Belgisch-Kongo) für zwei Jahre, Rückkehr nach England 14.7.1936
erster Ausbruch	1935, März
Malariaattacke	1935, Dezember
Behandlung	im Krankenhaus behandelt

Malariaattacke	22.7.1936 (8 Tage nach Rückkehr)
Nachweis	Ausstrich: Halberwachsene Parasiten von <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieberattacke mit Schüttelfrost, Beginn 18.30 Uhr, Schmerzen im Abdomen 26.7.1936: erneuter Fieberanfall 103° F; Erbrechen und Schmerzen im Rücken; Milz vergrößert
Behandlung	Atebrin, abgesetzt wegen Appendizitisoperation am 24.7.1936 Atebrin erneut seit 26.7.1936
Quelle	(Manson-Bahr und Muggleton 1937, S. 218) (Fall 03)

Beurteilung: Die Erstinfektion mit Malaria fand vermutlich im März 1935 statt. Eine weitere Malariaattacke wurde für Dezember 1935 festgehalten, die im Krankenhaus behandelt wurde. Nach der Rückkehr der Patientin wurde im August, acht Tage nach Rückkehr aus Afrika, eine *P. ovale*-Infektion diagnostiziert.

Hypothese 1: Die Malariainfektion in Afrika wurde nicht durch *P. ovale* ausgelöst und die Infektion in England ist die erste Infektion, die durch *P. ovale* hervorgerufen wird; dann ist dies kein Rückfall.

Hypothese 2: Die Erstinfektion ist auf *P. ovale* zurückzuführen und auch die Infektion von Dezember 1939; es ist nur bekannt, dass diese zweite Infektion therapiert wurde; nach dieser zweiten Infektion vergehen sieben Monate bis der dritte Ausbruch erfolgt; diese dritte Infektion kann als Rückfall angesehen werden.

Fallbeispiel 33

Der Arzt P.-M. H. hielt sich seit Dezember 1935 in Kamerun auf, wo er vermutlich eine *P. falciparum*-Infektion hatte. In Deutschland konnte im April 1938 nach erneuten Symptomen eine *P. ovale*-Infektion diagnostiziert werden.

Fallbeispiel 33	
Patient	Dr. H. P.-M.
Ort der Ansteckung	Tiko (Kamerun) Daueraufenthalt seit Dezember 1935 einmal Malaria tropica gehabt
erster Ausbruch	April 1938
Nachweis des Erregers	Tropeninstitut Hamburg: spärliche Parasiten: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	zwei leichte Fieberanfälle von 3-4 Stunden, begannen gegen Abend
Prophylaxe	Atebrin 1 x wöchentlich 0,5 g
Behandlung	Atebrin
relapse	16.5.1938
Nachweis	Blutpräparat (sehr dünner Tropfen): keine Parasiten
andere Symptome	nachmittags erneut Fieber bis 40° C
Behandlung	Atebrin
Beurteilung (Autor)	(Bock 1939b, S. 333): „Trotzdem im eingeschickten Blutpräparat (sehr dünner Tropfen) keine Parasiten gefunden wurden, kann dieses Fieber mit Wahrscheinlichkeit als Malariarückfall gewertet werden.“
Quelle	(Bock 1939b, S. 333) (Fall 13)

Beurteilung: Die Malariainfektion, die im April 1948 durch *P. ovale* hervorgerufen wurde, wurde mit Atebrin behandelt. Einen Monat später traten erneut Symptome auf. Ein Parasit kann nicht nachgewiesen werden. Diese Symptome werden jedoch als Malariaanfall angesehen und erneut mit Atebrin therapiert. Dies kann zutreffen, da bei *P. ovale* eine geringe Parasitämie bekannt ist und diese vermutlich übersehen wurde. Ob man die Zeitspanne von einem Monat als Rückfall werten kann, ist fraglich. Eine nicht ausgeheilte Malaria kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Fallbeispiel 34

Dies ist ein weiteres Beispiel aus dem Hamburger Tropeninstitut, welches durch Bock vorgestellt wird. Ein 30jähriger Pflanzer infiziert sich in Kamerun mit *P. ovale*, welche in Hamburg diagnostiziert wird.

Fallbeispiel 34	
Patient	H. M. (Prot.-Nr. 923/38) 30 Jahre; Pflanzer
Ort der Ansteckung	Tiko (Kamerun), seit 1936
erster Ausbruch	½ Jahr nach Ankunft
Prophylaxe	Chinin und Atebrin
Behandlung	Atebrin
relapse	nach einem weiteren ½ Jahr [= 1937]
relapse	08.08.1938; seit 3 ½ Monaten wieder in Deutschland
Nachweis	Dicker Tropfen: Halberwachsene und beginnende Teilungsformen von <i>P. ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 86 %, Erythrozyten 4,9 Mill., Leukozyten 16000; Blutsenkung nach 1 h 10 mm; Blutbild: 2 Eosinophile, 2 Stabkernige, 70 Segmentkernige, 14 Lymphozyten, 12 Monozyten
andere Symptome	Fieberanfall mit Schüttelfrost, der sich am 10.8.1938 wiederholt 12.8.1938: Krankenhausaufnahme: Fieberanfall Beginn am späten Nachmittag; Befund: keine Leber- und Milzschwellung
Behandlung	Atebrin
Kontrolle	4. Behandlungstag: Parasiten aus Blut verschwunden
Quelle	(Bock 1939b, S. 333) (Fall 16)

Beurteilung: Problematisch ist, dass die Plasmodienart, die die Anfälle in Kamerun auslöste, nicht näher bekannt ist. So könnte der erste Malariaanfall ein halbes Jahr nach seiner Ankunft in Tiko durch eine andere Plasmodienspezies, z. B. *P. falciparum*, ausgelöst worden sein. Gleiches gilt für den Malariaanfall ein weiteres halbes Jahr später.

Hypothese 1: Malariainfektionen in Afrika sind nicht auf *P. ovale* zurückzuführen; dann erster Nachweis von *P. ovale* in Hamburg im August 1938, dreieinhalb Monate nach seiner Rückkehr; hier läge dann durch eine Prophylaxe und Behandlung mit Atebrin und Chinin eine *long latency* vor.

Hypothese 2: Die Infektionen in Afrika sind auf *P. ovale* zurückzuführen und wurden durch Atebrin behandelt; Patient nahm außerdem eine Prophylaxe mit Chinin und

Atebrin ein; dann wäre der erste Ausbruch nach einem halben Jahr zu verzeichnen, ein weiteres halbes Jahr später erfolgte der erste Rückfall mit *P. ovale* und nach Rückkehr nach Deutschland der zweite Rückfall.

Fallbeispiel 35

Ebenfalls aus dem Aufsatz von Bock ist dieses Beispiel eines 31jährigen Pflanzers, der von 1935-1938 in Kamerun war und sich dort mit *P. ovale* infizierte.

Fallbeispiel 35	
Patient	A. K. (Prot.-Nr. 1423/38); 31 Jahre, Pflanze
Ort der Ansteckung	Kamerun April 1935 – Juli 1938
erster Ausbruch	1935
Prophylaxe	Chinin tgl. 0,4 g
Behandlung	Atebrin
Malariaanfall	1936 Malariaanfall
Malariaanfall	1937 wiederholt Anfälle
Malariaanfall	30.10.1938
Nachweis	Dicker Tropfen: spärliche Parasiten von <i>P. ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 78 %, Erythrozyten 4,2 Mill., Leukozyten 3100; Blutbild: 3 Stabkernige, 59 Segmentkernige, 28 Lymphozyten, 10 Monozyten, spärliche Polychromasie und Anisozytose; Blutsenkung nach 1 h 17 mm
andere Symptome	Fieber und Schüttelfrost; erneuter Anfall 1.11.1938 Anfall gegen 18 Uhr → Krankenhausaufnahme: Leber und Milz geschwollen, Gesichtsfarbe etwas fahl gelblich Krankheitsverlauf nicht weiter verfolgbar, da Patient auf eigenen Wunsch Krankenhaus verließ
Behandlung	Atebrin
Quelle	(Bock 1939b, S. 334) (Fall 18)

Beurteilung: Der Parasit wurde in Afrika nicht bestimmt, daher kann zu diesem Zeitpunkt bei den Malariaanfällen nicht mit Sicherheit von *P. ovale* ausgegangen werden. Es könnte beispielsweise auch *P. falciparum* gewesen sein. Rein theoretisch könnten die Infektionen auch von einer Mischinfektion herrühren. Die Malariainfektionen traten trotz einer Chininprophylaxe ein, wobei nicht klar wird, ob diese regelmäßig eingenommen wurde.

Hypothese 1: Die wiederholten Malariainfektionen in Kamerun wurden durch eine andere Plasmodienspezies als *P. ovale* ausgelöst. *P. ovale* überlebte dabei, so dass es nach Rückkehr nach Deutschland im Oktober 1938 zur Erkrankung führen konnte.

Hypothese 2: Die wiederholten Malariainfektionen in Kamerun wurden durch *P. ovale* ausgelöst. Dann liegen hier mehrere Rückfallepisoden vor: die erste von 1935 bis 1936 würde eine Zeitspanne von ca. 12 Monate betragen (ca. da nicht sicher ist, wann die einzelnen Infektionen vorlagen); das gleiche würde für die zweite Episode gelten (1936-1937); sowie für die dritte Episode (1937 bis Oktober 1938).

Fallbeispiel 36

A. V. Jackson führt 1944 Beispiele von Soldaten an, die sich in Neu Guinea mit *P. ovale* infiziert haben.

Fallbeispiel 36	
Patient	Private D. (Soldat), 21 Jahre
Ort der Ansteckung	Neu Guinea seit Januar 1942
erster Ausbruch	August 1942, „malaria not confirmed“
Nachweis des Erregers	Port Moresby (Papua-Neuguinea), „general hospital“
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Chinin
relapse	28. Juni 1943; mildes Fieber
Nachweis	Dicker Tropfen: einige Malariaparasiten
andere Symptome	Temperatur wurde normal; Symptomfrei für 12 Tage;
Behandlung	Chinin (10 Gram oral)
erneuter Ausbruch	13. Juli 1943
Nachweis	Blutuntersuchung; zeigt alle Charakteristika von <i>P. ovale</i> ; keine anderen Spezies wurden gefunden
Behandlung	keine spezielle Therapie „the parasites never became numerous“
erneuter Ausbruch	22. Juli 1943 „they were diminishing in numbers, the symptoms (which at no stage amounted to more than mild headache and chilliness without any real rigors) were lessening and the attack appeared to be subsiding without treatment. (Jackson 1944, S. 279)
Behandlung	Atebrin und Plasmochin; im Juni 1944 keine Anzeichen für Malaria
Beurteilung (Autor)	„In August, 1942, he had a fever which was diagnosed as malaria not confirmed and treated with quinine. He then remained well until June 28, 1942, when he developed a mild fever. On July 1, 1943, he was admitted to hospital.“ (Jackson 1944, S. 279)
Quelle	(Jackson 1944, S. 279) (Fall1)

Beurteilung: Der Soldat berichtet von einem ersten Fieberanfall im August 1942. Unklar bleibt, was diesen Fieberanfall ausgelöst hat. Obwohl kein Nachweis von Plasmodien erfolgte, wurde er mit Chinin behandelt. 1943 folgten erneut verschiedene Fieberanfälle in kurzen Abständen. Beim zweiten Fieberanfall wurde *P. ovale* nachgewiesen. Diese Fieberanfälle können als eine nicht ausgeheilte Malaria gedeutet werden.

Hypothese 1: Der erste Fieberanfall im August 1942 ist nicht auf Malaria zurückzuführen oder ist durch eine andere Art als *P. ovale* ausgelöst worden; dann erfolgte die erste nachweisbare Infektion mit *P. ovale* im Juli 1943; die Infektion wurde mit Atebrin und Plasmochin behandelt, so dass im Juni 1944 kein Anzeichen einer Malaria zu finden ist.

Hypothese 2: Der erste Fieberanfall 1942 ist auf eine andere Spezies von Plasmodien als *P. ovale* zurückzuführen (rein theoretisch kann hier auch eine Mischinfektion

vorgelegen haben), die durch das Chinin behandelt wurde; dann liegt im Jahr 1943 eine Neuinfektion (bei Mischinfektion, ein Hervortreten der *P. ovale*-Infektion) vor.

Hypothese 3: Der erste Fieberanfall 1942 ist auf *P. ovale* zurückzuführen; dann läge im Jahr 1943 ein Rückfall vor; diese Infektion wurde durch Atebrin und Plasmochin, das wie erwähnt als Rezidiv verhütend galt, behandelt.

Fallbeispiel 37

1958 berichtet M. B. Dixit über den Fall eines 31jährigen Soldaten, der sich von Juli 1951 bis Februar 1953 in Nigeria aufhielt.

Fallbericht 37	
Patient	31 Jahre , Engländer, britische Streitkräfte in Nigeria (Kaduna) Juli 1951 – Februar 1953
Ort der Ansteckung	Kaduna, Nigeria
Ausbruch	September 1952
Prophylaxe	Proguanil bis Februar 1953
Ausbruch	1957, 24. Juni
Nachweis	Blutausstrich: <i>P. ovale</i> → einige Blutzellen mit zwei oder drei Ringformen; Schüffner Tüpfelung; 8-10 Merozoiten (Diagnose durch P. C. C. Garnham bestätigt)
andere Symptome	Kopfschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Fieber
Behandlung	Chloroquin-Phosphat
Beurteilung (Autor)	„The patient s history excludes any possibility of reinfection with malaria during the 52 months be lived in the British Isles. (Dixit 1958)
Quelle	(Dixit 1958)

Beurteilung: Der Soldat hatte während seines Aufenthalts in Afrika einen Fieberanfall unter Prophylaxe. Es ist nicht bekannt, welche Spezies diesen Fieberanfall ausgelöst hat oder ob dieser Fieberanfall sich überhaupt auf eine Malaria zurückführen lässt. Im Juni 1957 – der Patient kehrte 1953 nach England zurück – erfolgt ein weiterer Fieberanfall. Hier konnte *P. ovale* eindeutig nachgewiesen werden.

Hypothese 1: Der Fieberanfall während des Afrikaaufenthalts wurde durch eine andere Spezies als *P. ovale* ausgelöst (Mischinfektion nicht ausgeschlossen) oder der Fieberanfall ist auf eine andere Erkrankung zurückzuführen; dann tritt die *P. ovale*-Infektion im Juni 1957 zum ersten Mal auf.

Hypothese 2: Der Fieberanfall in Afrika ist auf *P. ovale* zurückzuführen; dann liegt hier ein Rückfall vor, der in einem Zeitraum von 4 Jahre und 9 Monate (September 1952 – Juni 1957) berechnen lässt.

Fallbeispiel 38

Der Patient dieses Beispiels hat sich vermutlich in Nigeria mit *P. ovale* infiziert, wo er sich vom September 1958 bis März 1959 aufhielt.

Fallbeispiel 38	
Patient	W. T. ; Aufenthalt in Neu Guinea 1944-1945; September 1958- März 1959 in Nigeria
Ort der Ansteckung	vermutlich Nigeria
Malariaattacke?	August 1959
andere Symptome	leichtes Fieber
Prophylaxe	Neu-Guinea: 0,1 g Atebrin tgl.; bis ein Monat nach Rückkehr Nigeria: 0,5 g Chloroquin Posphat einmal wöchentlich; bis vier Wochen nach Rückkehr
erster registrierter Ausbruch	30. November 1962
Nachweis	Ausstriche zunächst negativ Dicker Tropfen 5. Dezember 1962: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost
Beurteilung (Autor)	“Since leaving Nigeria, W. T. has not had a remote chance of exposure to malaria. [] The conclusion is therefore unavoidable that the infection was acquired some time during the 6 months in Nigeria, that it was suppressed by the regular dosage of chloroquine, and that furthermore it then remained latent for over 3,5 years (from April 1959, when chloroquine suppression was stopped, until December 1962). In retrospect it now seems possible that a mild fever in August of 1959 might have been an abortive primary attack. This was not accompanied by the usual signs of a cold, but neither did it have any characteristics suggesting malaria. It receded without specific treatment after about a week. Certainly the primary attack which could be diagnosed as malaria occurred over 3,5 years after infection. (Trager und Most 1963, S. 838)
Quelle	(Trager und Most 1963)

Beurteilung: Der Patient hatte während seines Aufenthaltes in Afrika, bei der eine Prophylaxe einnahm, keine Fieberanfälle. Berichtet wird von ersten Anzeichen von Fieber im August 1959 nach seiner Rückkehr aus Nigeria. Diese Anzeichen werden aber nicht mit einer Malaria in Verbindung gebracht. Der erste Malarianachweis mit *P. ovale* erfolgte 1962.

Hypothese 1: Das leichte Fieber 1959 ist nicht auf eine Malariaerkrankung zurückzuführen; der erste Ausbruch mit *P. ovale* erfolgt 1962 (würde dann für eine *long latency* sprechen).

Hypothese 2: Das leichte Fieber 1959 ist auf *P. ovale* zurückzuführen (siehe Kapitel 5.2.1: *P. ovale* kann eine milde Erkrankung hervorrufen); dann läge mit dem Ausbruch von 1962 ein Rückfall vor, der nach über 3 Jahre und 3 Monate erfolgt.

Fallbeispiel 39

Der Ort der Ansteckung ist in diesem Beispiel nicht sicher zu identifizieren. Zum einem könnte sich der 47jährige Ingenieur in Ghana infiziert haben, wo er jedoch eine Prophylaxe eingenommen hat, oder er hat sich in Guinea infiziert, wo er keine Prophylaxe eingenommen hat.

Fallbeispiel 39	
Patient	; 47 Jahre; Ingenieur
Ort der Ansteckung	Ghana (Oktober 1978 – Januar 1980) Guinea (Januar 1980 – Juli 1981): ein Jahr in Kankan (landwirtschaftliches Anwesen); Kobane und andere Orte an der Grenze zum Senegal; Trinidad (seit August 1981): Trinidad ist Malaria frei
Vermutete Ausbruch	1981 Januar: Kankan, leichtes Fieber
Prophylaxe	Ghana: Nivaquin (Chloroquin-Sulfat) bis drei Wochen nach verlassen von Ghana Guinea: ∅ Prophylaxe
Behandlung	Chloroquin wegen Malariaverdacht
relapse	1982, 14. Februar
Nachweis	Dicker Tropfen und Ausstriche entnommen während Attacke am 25. Februar 1982 → Dicker Tropfen: Schüffner Tüpfelungen Parasitendichte 2 20 <i>P. ovale</i> Parasiten pro Feld; Ausstriche: Parasit mit groben Ringen, kompakten Trophozoiten, vergrößerte Wirtszellen, deutliche Schüffner Tüpfelungen und ausgefranste Wirtszellen → Merkmale deuten auf <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Kopfschmerzen, Fieber, Unwohlsein → Virus-screening; Vermutung einer bakteriellen Infektion (21. Februar) Fieber bleibt bestehen → 38,5° -40° C → 25. Februar Arzt überweist ihn zur Insect Vector Control Division zum Malaria Ausschluss; dort fest gestellt: Fieber (Rhythmus: Tertian); Anämie, Haemoglobinurie
Behandlung	1982, 21. Februar: Cephradine da Verdacht auf eine bakterielle Infektion 1982, 26. Februar: Chloroquin-Phosphat 600 mg + Primaquin 15/mg für 11 Tage
Kontrolle	Blutabnahme nach zwei Tagen nach Therapie zeigen keine Parasiten, blieb auch so noch 9 Monate später
Beurteilung (Autor)	„It is interesting to note that his first experience of acute illness due to malaria occurred 2 years after he returned from Guinea and approximately 3 years after his first possible exposure in Ghana. It seems evident that the infection was acquired sometime between October, 1978 and July, 1981 in Guinea or in Ghana and that it was suppressed by the regular dosages of chloroquine. It is quite possible that the mild fever experienced in January, 1981 may have been the primary attack. In a primary attack of <i>P. ovale</i> malaria, cell enlargement appears to be less than in <i>P. vivax</i> malaria (Trager and Most, 1963; Jeffery et al, 1954). However, in relapse cases, cellular enlargement was less prevalent than one would expect in <i>P. vivax</i> infection, thus suggesting a primary attack of <i>P. ovale</i> malaria. <i>P. ovale</i> infections are generally mild and, as a result, cases may have gone undiagnosed because mild headache and fever are sometimes regarded as symptoms of the common cold (Chin and Contacos, 1966; Trager and Most, 1963). However, the severity of <i>P. ovale</i> infection is usually due to the individual reaction to the disease (Chin and Contacos, 1966) and to the particular geographical

	strain of <i>P. ovale</i> parasite (Jefferey et al, 1954). (Chadee et al. 1983, S. 57)
Quelle	(Chadee et al. 1983)

Beurteilung: Im Januar 1981 trat bei dem Patienten leichtes Fieber auf, welches als Malariainfektion gewertet wurde. Der Patient nahm daraufhin Chloroquin ein. Im Februar 1982 erneut Anzeichen einer Malariainfektion. Hier erfolgt der Nachweis von *P. ovale*.

Hypothese 1: Das Fieber im Jahr 1981 ist nicht auf eine Malariainfektion zurückzuführen oder auf eine andere Art von Plasmodium als *P. ovale*; dann erfolgte beim Ausbruch 1982 zum ersten Mal der Nachweis von *P. ovale*, das zum ersten Mal für eine Infektion verantwortlich war.

Hypothese 2: Das Fieber im Jahr 1981 kann auf *P. ovale* zurückgeführt werden, so dass die Infektion 1982 einen Rückfall nach 1 Jahr und 1 Monat darstellt.

Fallbeispiel 40

Die 36jährige Patientin hielt sich für fast 10 Jahre in West- und Ostafrika auf. Dort traten verschiedene Malariaepisoden auf, wobei die letzte im April 2004 diagnostiziert wurde.

Fallbeispiel 40	
Patient	36- Jährige, 27. Schwangerschaftswoche; arbeitete ca. 10 Jahre in West- und Ostafrika; zuletzt in Kenia; in Afrika verschiedene Malariaepisoden, letzte im April 2004;
Ort der Ansteckung	West- oder Ostafrika
Ausbruch	April 2004
Nachweis des Erregers	<i>P. falciparum</i>
Prophylaxe	ja; kein Primaquin
relapse	Oktober 2005
Nachweis	Mikroskop: zunächst keine Parasitämie feststellbar eine Woche später durch Mikroskopie und PCR: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerzen
Behandlung	Initialdosis 600 mg Chloroquin; nach 6 h weitere 300 mg und für 2 d 300 mg; im Anschluss 300 mg wöchentlich bis zum Ende der Schwangerschaft; danach für 14 Tage 15 mg Primaquin
Beurteilung (Autor)	„[], given the initially negative malaria smear, the long latency between presumed initial infection and relapse, lack of a previous diagnosis of <i>P. ovale</i> , and the patient s current residence in an area with a very low incidence of <i>P. ovale</i> , []. Although <i>P. ovale</i> is known to be present in East Africa, it is not commonly diagnosed outside West Africa. In fact, it is most often recognized only as a co-infection with <i>P. falciparum</i> . (Coldren et al. 2007, S. 993)
Quelle	(Coldren et al. 2007)

Beurteilung: bei der letzten Malariainfektion, die im April 2004 diagnostiziert wurde, konnte *P. falciparum* nachgewiesen werden. Im Oktober 2005 traten erneut Symptome

einer Malariainfektion auf, bei der durch Mikroskopie und PCR *P. ovale* als Auslöser festgestellt wurde. Eine Mischinfektion 2004 wurde nicht diagnostiziert.

Hypothese 1: Die früheren Malariaepisoden wurden durch *P. falciparum* ausgelöst; danach erfolgte die Infizierung mit *P. ovale* kurz bevor diese 2005 zu Tage tritt; dann liegt hier eine ganz normale Infektion von *P. ovale* vor.

Hypothese 2: Die früheren Malariaepisoden können auf eine Mischinfektion mit *P. falciparum* und *P. ovale* zurückgeführt werden (siehe Kapitel 3.3.4), wobei *P. ovale* übersehen wurde oder durch *P. falciparum* unterdrückt wurde.

Hypothese 3: Die früheren Malariaepisoden sind zum Teil auch auf *P. ovale* zurückzuführen, so dass nach der Behandlung der *P. falciparum*-Infektion bei der Malariaerkrankung im Oktober 2005 *P. ovale* festgestellt wurde; jetzt wird die Malariaerkrankung auch mit Primaquin behandelt; somit kann diese Infektion von 2005 einen Rückfall darstellen.

Fallbeispiel 41

Tae Han et al. beschreiben 2006 den Fall eines Holzfällers der von Mai 1995 bis Januar 2004 sich an der der Elfenbeinküste aufhielt.

Fallbeispiel 41	
Patient	44-jähriger Holzfäller an der Elfenbeinküste von Mai 1995 bis Januar 2004; kehrt im Januar nach Korea zurück
Ort der Ansteckung	Elfenbeinküste
erster Ausbruch	Oktober 2002
Nachweis des Erregers	kann sich nicht mehr daran erinnern
Behandlung	Antimalariamittel
relapse	Oktober 2004
Nachweis	Blutausstrich Wright-Giemsa-Färbung und PCR: <i>P. ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 12,3 g/dl; Thrombozyten 44.000/µL
andere Symptome	Fieber seit drei Tagen
Behandlung	Hydroxychloroquin für 3 Tage; Primaquin für 14 Tage
Kontrolle	ein Monat später; keine Parasiten
Quelle	(Han et al. 2006)

Beurteilung: Im Oktober 2002 hatte der Patient einen ersten Malariaanfall, wobei er sich nicht mehr an die Spezies erinnert. Er wurde mit einem Antimalariamittel behandelt. Erneut tritt im Oktober 2004 eine Malariainfektion auf, wobei diesmal *P. ovale* durch Blutausstrich und PCR nachgewiesen wurde.

Hypothese 1: Der erste Malariaanfall 2002 wurde durch eine andere Spezies als *P. ovale* ausgelöst; danach erfolgte die Infizierung mit *P. ovale*, die im Oktober 2004 zu einer weiteren Erkrankung führt; dieser Fall würde in den Bereich *long latency* fallen

Hypothese 2: Der erste Malariaanfall 2002 wurde durch *P. ovale* ausgelöst, dieser nicht adäquat behandelt, so dass es im Oktober 2004 zu einem Rückfall nach 2 Jahren kommt.

5.4.3.2 *P. ovale*-Infektionen trotz Primaquin

Fallbeispiel 42

N. N. Gleason et al. berichten 1970 von amerikanischen Soldaten, die sich in Vietnam mit *P. ovale* infiziert haben. Unter ihnen befindet sich auch ein 21-jähriger Soldat, der von 1966 - 1967 in Vietnam stationiert war.

Fallbeispiel 42	
Patient	21 jähriger amerikanischer Soldat
Ort der Ansteckung	Vietnam 16. Nov. 1966 verlässt USA Richtung Vietnam Kurzer Aufenthalt in Japan 21. Aug. 1967 Verletzung durch Schrapnel → Bluttransfusion 28. Sep. 1967 Krankenhaus in Japan 8. Okt. 1967 Rückkehr in die USA
erster Ausbruch	?; Juli 1967 Krankenhausaufenthalt
Nachweis des Erregers	keine Malaria Diagnose
andere Symptome	Fieber
Prophylaxe	300 mg Chloroquin + 45 mg Primaquin in einer Tablette 1x wöchentlich; setzte sie nach seiner Rückkehr aus Vietnam ab
relapse	??? 10. Nov. 1967
Nachweis	Blutausstriche → zunächst als <i>P. vivax</i> identifiziert, dann durch National Malaria Repository als <i>P. ovale</i> identifiziert;
Blutwerte	indirect fluorescent antibody (IFA): 1:256 <i>P. ovale</i> und <i>P. vivax</i> ; 1:64 <i>P. malariae</i> ; 1:16 <i>P. falciparum</i>
andere Symptome	Fieber und Schüttelfrost
Quelle	(Gleason et al. 1970, S. 399–400) Fall 01

Beurteilung: Der Patient erhielt eine Prophylaxe mit Chloroquin und Primaquin. Er hatte eine Fieberepisode im Juli 1967, ohne dass Malaria diagnostiziert wurde.

Hypothese 1: Die Fieberepisode im Juli 1967 ist auf *P. ovale* zurückzuführen; Primaquin hat hier als Prophylaxe nicht gewirkt; dann kann der Nachweis von *P. ovale* im November 1967 als Rückfall angesehen werden.

Hypothese 2: Die Fieberepisode im Juli 1967 ist nicht auf eine Malariainfektion zurückzuführen, dann ist der Nachweis von *P. ovale* im November 1967 der erste Ausbruch der Erkrankung, die trotz einer Prophylaxe mit Primaquin erfolgte.

Fallbeispiel 43

Der zweite Fall von Gleason et al. ist ebenfalls eine Beschreibung einer *P. ovale*-Infektion eines 21-jährigen Soldaten in Vietnam.

Fallbeispiel 43	
Patient	21 jähriger amerikanischer Soldat
Ort der Ansteckung	Vietnam verlässt USA April 1968 Richtung Vietnam mit Zwischenstopp in Japan August 1968 5-tägiger Aufenthalt in Taiwan

	3. Jan. 1969 Rückkehr in die USA, Zwischenstopp in Japan
erster Ausbruch	??? Oktober 1968
Nachweis des Erregers	??? <i>P. vivax</i>
Behandlung	Behandlung einer <i>vivax</i> -infektion in einem Evakuierungs-Krankenhaus
relapse	??? 13. Januar 1969
Nachweis	Ausstriche, Parasit kann nicht identifiziert werden National Malaria Repository identifiziert <i>P. ovale</i>
Blutwerte	IFA: 1:64 <i>P. ovale</i> und <i>P. vivax</i> ; 1:16 <i>P. malariae</i> ; 1:4 <i>P. falciparum</i>
andere Symptome	Schüttelfrost und Fieber
Quelle	(Gleason et al. 1970, S. 400) Fall 02

Beurteilung: Es wird nicht deutlich, warum der Patient im Oktober 1968 eine Behandlung gegen *P. vivax* erhält. Wie diese Behandlung aussieht ist nicht klar. Zu dieser Zeit wird bei einer *P. vivax*-Infektion vermutlich auch Primaquin gegeben.

Hypothese 1: Die Malariainfektion von Oktober 1968 war eine *P. vivax*-Infektion, die erfolgreich therapiert wurde; danach erfolgte eine Neuinfektion mit *P. ovale*, die im Januar nach Rückkehr in die USA ausbricht.

Hypothese 2: Die Malariainfektion von Oktober 1968 ist keine *P. vivax*-Infektion sondern eine *P. ovale*-Infektion gewesen; dann wäre die Erkrankung von Januar 1969 ein Rückfall, wobei die hypothetische Behandlung mit Primaquin nicht gewirkt hat.

5.4.4 Rückfälle bei *P. ovale*-Infektionen

Rückfälle bei *P. ovale* sind selten, so lautet noch 1964 die Aussage von Percy Shute und M. Maryon.⁸⁹⁰ Zu erinnern ist auch an die Aussage von Garnham „[], but relapses are common in the writer s experience, []⁸⁹¹, die bereits in Kapitel 5.4.2 angeführt wurde. Es stellt sich die Frage, wann der erste als sicher zu bezeichnende Rückfall bei einer *P. ovale*-Infektion diagnostiziert werden kann. Hinzu kommt die Frage wie sich die Festlegung, dass *P. ovale* ein Rückfallparasit ist, entwickelte. Basiert diese Feststellung beispielsweise auf Studien und Experimenten oder auf Fallbeispielen, die in der Fachliteratur beschrieben werden. Dabei werden einige Fallbeispiele ausführlich besprochen und können hier ausgewertet werden. Andere Angaben sind nicht für eine systematische Auswertung geeignet. So geben 2002 N. Perez et al. beispielsweise in einer Liste acht *P. ovale*-Infektion an, von denen bei einer Infektion ein Rückfall festgestellt wurde, nähere Angaben hingegen fehlen.⁸⁹²

In diesem Abschnitt der Arbeit wird verstärkt auf den Unterschied zwischen *recrudescence* und *relapse* eingegangen. Dabei wird die *recrudescence* als durch Blutparasiten hervorgerufene Erkrankung verstanden, während ein *relapse* durch Gewebeparasiten hervorgerufen wird. Dabei spielt die Therapie eine große Rolle. Fand keine Therapie statt, ist die Möglichkeit, dass die Blutparasiten nicht vollständig

⁸⁹⁰ Shute und Maryon 1964, S. 22

⁸⁹¹ Garnham 1966, S. 225

⁸⁹² Perez et al. 2002, S. 374

eliminiert wurden, nicht ausgeschlossen. Daher wird die *recrudescence* mit einer nicht durchgeführten Therapie verbunden, während der *relapse* durch eine vorhergegangene adäquate Therapie bewiesen wäre.

5.4.4.1 Rückfälle bei *P. ovale* in Studien, Experimentalserien und retrospektiven Analysen

Fallbeispiel 44

Dieses Beispiel basiert auf einer fünf-Jahres Studie in Simbabwe. Dabei wurden 1619 Fälle zwischen November 1937 und Oktober 1942 ausgewertet.

Fallbeispiel 44	Studie: Fünf-Jahres-Studie mit 1619 Malariainfektionen in Simbabwe
Patient	1619 Patienten zwischen November 1937 und Oktober 1942 davon: 27 <i>P. ovale</i> Infektionen
Ort der Ansteckung	Simbabwe
erster Ausbruch	27 Patienten
Nachweis des Erregers	<i>P. ovale</i>
1. relapse	4 Fälle
2. relapse	1 Fall, eventuell 1 weiterer Fall = 2 Fälle
3. relapse	1 Fall, eventuell 1 weiterer Fall = 2 Fälle
Beurteilung (Autor)	“The most resistant form of malaria, in my opinion, and contrary to the general view, is that due to <i>P. ovale</i> . All our early cases of this type relapsed until we decided to use uino-Plasmo uin in this type of infection, after which they responded as satisfactorily as other forms. (Rodger und Witwatersrand 1944, S. 534)
Quelle	(Rodger und Witwatersrand 1944)

Beurteilung: Von diesen 1619 Patienten wiesen 27 Patienten eine *P. ovale*-Infektion auf. Insgesamt fand bei vier Patienten von diesen 27 Patienten ein Rückfall statt, wobei bei einem Patient mit Sicherheit auch weitere Rückfälle auftraten. Wie diese Patienten und ob diese Patienten therapiert wurden ist nicht bekannt. Die Autoren L. Rodger und M. Witwatersrand bezeichnen die erneuten Ausbrüche jedenfalls als Rückfall.

Fallbeispiel 45

Diese Experimentalserie ist der Ausgangspunkt zum Nachweis von Leberparasiten bei *P. ovale*, die bereits in Kapitel 4.2.3.4 erörtert wurde. Freiwillige sind die Forscher des Fachartikels selber, die an sich selbst eine *P. ovale*-Infektion untersuchen.

Fallbeispiel 45	Experimentalserie mit Stamm aus Liberia: infiziert 6 Freiwillige
Patient	1. Freiwilliger: P. C. C. G. 2. Freiwilliger: R. L.

	3. Freiwilliger: R. S. B. 4. Freiwilliger: F. I. A 5. Freiwilliger: J. W. 6. Freiwilliger: W. C.
Ort der Ansteckung	England; Experiment mit <i>P. ovale</i> ; Stamm am 09.06.1953 von A. R. D. Adams an der Liverpool School of Tropical Medicine aus dem Blut eines katholischen Priesters isoliert, der in Liberia war.
erster Ausbruch	F. I. A.: infiziert am 04.08.1953 erstes Fieber 14 Tage später J. W.: infiziert am 29.10.1953 erstes Fieber 15 Tage später
Nachweis des Erregers	Blutausstrich bei anderen Teilnehmer des Experiments bei J. W. nach 13 Tage
andere Symptome	F. I. A. und J. W: Fieber
Behandlung	F. I. A.: Chloroquin
1. relapse	F. I. A.: 103 Tage J. W: 98 Tage
andere Symptome	J. W: Fieber bis 38,9° C
2. relapse	F. I. A.: 68 Tage J. W: 101 Tage (nach erstem Rückfall)
Nachweis	F. I. A.: Blutausstrich: Schizont weist 12-16 Merozoiten auf; Aussehen wie beim ersten Ausbruch
andere Symptome	J. W: Fieber bis 38,9° C
Beurteilung (Autor)	„It is usually stated that <i>P. ovale</i> give rise to a very mild form of malaria; we did not find this to be so, and though finally the paroxysms were fairly rapidly checked by administration of chloroquine, relapses followed in several of the sporozoite-induced infections. (Garnham et al. 1955, S. 159)
Quelle	(Garnham et al. 1955, S. 159, 161)

Beurteilung: Der Artikel gibt nur wenige Informationen zu den einzelnen Infektionen wieder. Nach dem Ausbruch der Infektion wurden vermutlich alle Freiwilligen mit einer Chloroquingabe therapiert. Danach treten bei zwei Freiwilligen jeweils zwei Rückfälle auf. Dabei muss festgehalten werden, dass bei den Freiwilligen P. C. C. G, R. L. und R. S. B. nur infiziertes Blut als Infektionsweg genommen wurde. Somit konnten hier keine Rückfälle auftreten. Dem Freiwilligen W. C. wurde später eine Leberbiopsie entnommen und so der Gewebeparasit bei *P. ovale* nachgewiesen. Die beiden Freiwilligen F. I. A. und J. W. wurden jeweils durch Mücken infiziert. Dabei wurde F. I. A. den Stichen von 500 Mücken ausgesetzt (von denen 15,5 % mit *P. ovale* infiziert waren), während es bei J. W. 18 Mücken waren, die ihn infizierten. Beide wiesen vermutlich aufgrund einer hohen Anzahl von übertragenen Sporozoiten die Rückfälle auf.

Fallbeispiel 46

Diese Experimentalserie wurde an fünf Freiwilligen durchgeführt, die mit einem *P. ovale*-Stamm aus Westafrika infiziert wurden. Wann genau diese Experimentalserie stattfand ist durch den Fachartikel nicht genau belegt.

Fallbeispiel 46	Experiment: West Afrika-Stamm fünf Freiwillige
Patient	1. C. A. 2. D. A. 3. J. O. 4. E. V. 5. B. A.
Ort der Ansteckung	Atlanta, Georgia, USA (Stamm aus Ghana oder Togo)
erster Ausbruch	1970 (?)
Nachweis des Erregers	Blutausstriche (Giemsa-Färbung)
Behandlung	am 3. bzw. 4. Tag nach Infektion mit Chinin Sulfat (10 g alle 8 Stunden für fünf Tage); Freiwilliger Nr. 2 Einzeldosis 600 mg Chloroquin
1. relapse	Nr. 1 → ca. 32 Tage später Nr. 2 → ca. 60 Tage später Nr. 3 → 17 Tage später Nr. 4 → 255 Tage später Nr. 5 → ca. 190 Tage später
2. relapse	Nr. 1 → ca. 82 Tage Nr. 2 → ca. 160 Tage Nr. 3 → ca. 225 Tage Nr. 5 → ca. 250 Tage
3. relapse	Nr. 1 → ca. 210 Tage
Behandlung	zum Abschluss des Experiments: 15 mg Primaquin tgl. für 14 Tage
Kontrolle	Freiwillige 1, 3-5 wurden von Tag 315 bis Tag 592 überwacht.
Beurteilung (Autor)	„The noteworthy happening in this series of sporozoites-induced, <i>P. ovale</i> infections was that each volunteer experienced at least one relapse, one had three, and the remaining three each had two, for a total of 10 relapses.“ (Chin und Coatney 1971, S. 826)
Quelle	(Chin und Coatney 1971)

Beurteilung: Alle fünf Freiwilligen hatten Rückfälle. Während der vierte Freiwillige nur einen Rückfall aufweist, hat Freiwilliger Nr. 1 gleich drei Rückfälle. Angaben zu dem Verlauf der Infektionen werden nicht angegeben. Es geht rein um die Feststellung der Rückfälle bei *P. ovale*. Unklar ist auch, wie vielen Mücken die Freiwilligen ausgesetzt wurden. Damit verbunden ist die Frage, wie viele Sporoziten den Freiwilligen injiziert wurden. Wie in Kapitel 4.4.2 dargelegt, scheint die Anzahl der Sporoziten auf die Häufigkeit und den Zeitraum, in dem die Rückfälle stattfinden, Einfluss zu nehmen. Hier kann jedoch darüber keine Aussage getroffen werden, da diese Information fehlt.

Fallbeispiel 47

Dieses Fallbeispiel ist eine retrospektive Analyse, die William Collins und Geoffrey Jeffery 2002 durchführen. Die Patienten in dieser Studie wurden aufgrund ihrer Grunderkrankung, der Neurosyphilis, entweder mit *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* oder mit *P. ovale* infiziert. Ein Hauptaugenmerk liegt auf den Patienten, die mit *P. ovale* infiziert wurden. Ein Teilbereich dieser Studie betrifft das Thema der Rückfälle bei *P. ovale*, die hier in diesem Fallbeispiel dargelegt werden soll. In dieser Analyse wurden 35 von 177 Patienten mit dem Donaldson-Stamm und acht Patienten mit dem Stamm aus Liberia infiziert. Dabei wurden einmal Sporozoiten überimpft, zum anderen wurden die Patienten Mücken ausgesetzt, so dass bei allen die Bildung von Gewebeparasiten möglich war. Das Patientenkollektiv, welches hier untersucht wird, wurde zwischen 1949 und 1963 im South Carolina State Hospital in Columbia (South Carolina) [abgekürzt mit S; finden hier keine Erwähnung, da für Auswertung nicht wichtig] und dem Georgia State Hospital in Milledgeville (Georgia) [abgekürzt mit G] behandelt. Die Patienten selbst wurden durch eine Nummerierung gekennzeichnet, so dass in der nachfolgenden Tabelle eine Patientenbezeichnung beispielsweise mit G-335 aufgeführt wird.

Fallbeispiel 47	Experiment: Retrospektive Studie mit Sporozoiten und Trophozoiten induzierter <i>P. ovale</i> Infektion
Patient	Studie mit 177 Neurosyphilispatienten, die zwischen 1949 und 1963 mit Malaria (<i>P. ovale</i>) therapiert wurden; Erstellung einer Datenbank mit verschiedenen Parametern wie klinische Symptome, Therapie etc. Übertragung durch Sporozoiten (43) und Trophozoiten von den insgesamt 43 mit Sporozoiten infizierten Patienten weisen 8 Patienten Rückfälle auf, bei 15 weiteren Patienten erfolgte keine Therapie, so dass man nicht zwischen recrudescence und relapse unterscheiden kann
Ort der Ansteckung	South Carolina State Hospital in Columbia, South Carolina Georgia State Hospital in Milledgeville, Georgia
erster Ausbruch	G-335 G-346 an Tag 30 G-329 an Tag 35 G-472 an Tag 57 G-190 an Tag 45 G-354 an Tag 5 G-332 an Tag 27 G-267 an Tag 44 G-418 G-331 G-386 G-340 G-449 G-467 G-306 G-481 G-344 G-148

	G-91 T-402 [zusätzlicher Patient] T-460 [zusätzlicher Patient] T-484 [zusätzlicher Patient]
Nachweis des Erregers	1. Donaldson Stamm, der 1949 von einem Soldaten isoliert wurde und danach durch Jeffery genutzt wurde; Herkunft vermutlich Philippinen oder Admiralitätsinseln 2. Liberia Stamm, der von einem Patienten in Liverpool isoliert wurde und danach von P. C. C. Garnham genutzt wurde
Behandlung	G-335: Spontanheilung des ersten Malariaanfalls; keine Therapie G-346: 1500 mg Chloroquin G-329: 1500 mg Chloroquin G-472: 1500 mg Chloroquin G-190: 1500 mg Chloroquin G-354: Chloroquin G-332: Chloroquin G-267: Chloroquin G-418: keine Therapie G-331: keine Therapie G-386: keine Therapie G-340: keine Therapie G-449: keine Therapie G-467: keine Therapie G-306: keine Therapie G-481: keine Therapie G-344: keine Therapie G-148: keine Therapie G-91: keine Therapie T-402: keine Therapie T-460: keine Therapie T-484: keine Therapie
1. relapse/recrudescence	G-335: am 240. Tag später = recrudescence G-346: am 100. Tag später G-329: am 142. Tag später G-472: am 224. Tag später G-190: am 186. Tag später G-354: am 240. Tag später G-332: am 273. Tag später G-267: am 409. Tag später G-418: am 155. Tag später = recrudescence G-331: am 159. Tag später = recrudescence G-386: am 122. Tag später = recrudescence G-340: am 140. Tag später = recrudescence G-449: am 152. Tag später = recrudescence G-467: am 210. Tag später = recrudescence G-306: am 100. Tag später = recrudescence G-481: am 107. Tag später = recrudescence G-344: am 187. Tag später = recrudescence G-148: am 148. Tag später = recrudescence G-91: am 126. Tag später = recrudescence T-402: am 168. Tag später = recrudescence

	T-460: am 473. Tag später = recrudescence T-484: am 128. Tag später = recrudescence
Behandlung	G-335: Chloroquin G-346: ? G-329: ? G-472: ? G-190: ? G-354: ? G-332: ? G-267: ? G-418: ? G-331: ? G-386: ? G-340: ? G-449: ? G-467: ? G-306: ? G-481: ? G-344: ? G-148: ? G-91: ? T-402: ? T-460: ? T-484: ?
1. relapse	G-335: am 397. Tag = 1. relapse
Behandlung	G-335: Chloroquin
2. relapse	G-335: am 517. Tag = 2. relapse
Behandlung	G-335: Chloroquin
Kontrolle	G-335: keine Parasiten bis zum 1.067 Tag
Beurteilung (Autor)	„Infections were characterized by short primary clinical attack (8.1 paroxysms per attack) and a mean maximum parasitemia of 8,314/ μ L. The tendency to produce multiple broods resulted in frequent quotidian periodicity. (Jeffery /Young/Wilcox 1954) Clinical relapses generally terminated spontaneously after only a few febrile episodes. [] <i>Plasmodium ovale</i> is a relapsing malaria in that parasitemia arising from resting stages in the liver (hypnozoites) results in the reappearance of parasitemia following treatment with schizonticidal drugs such as chloroquine. (Collins und Jeffery 2002, S. 492)
Quelle	(Collins und Jeffery 2002)

Beurteilung: Ausschlaggebend für diese Studie und die Festlegung, ob ein Rückfall im Sinne eines *relapse* stattfand oder ob eher eine *recrudescence* vorliegt, ist die Frage nach der Therapie der Patienten. Wurden die Patienten nicht therapiert, wird dies eher als *recrudescence* eingestuft, werden die Patienten therapiert, liegt ein Rückfall im Sinne eines *relapse* vor. Letzteres ist bei den Patienten G-346, G-329, G-472, G-190, G-354, G-332 und G-267 der Fall. Alle diese Patienten, insgesamt sieben, weisen in einem unterschiedlichen Zeitraum einen Rückfall auf. Hinzu kommt Patient G-335: bei ihm tritt zunächst eine Spontanheilung ein; er wird nicht therapiert; nach 240 Tagen hat

er erneut einen Malariaanfall, den man als *recrudescence* eingruppiert, da er eben nicht therapiert wurde; nach diesem zweiten Anfall wird er mit Chloroquin therapiert; am 397. Tag tritt bei ihm ein Rückfall auf; dieser wird mit Chloroquin therapiert; erneut hat dieser Patient am 517. Tag einen Rückfall, den zweiten, der wiederum mit Chloroquin therapiert wird; der Patient wird bis zum Tag 1067 beobachtet, es treten keine weiteren Rückfälle auf. Unklar bleibt in dieser Studie, wie die Therapie bei den übrigen oben aufgeführten Patienten aussieht oder ob sie überhaupt therapiert wurden. Dies kann in diesem Beispiel nur durch ein Fragezeichen gekennzeichnet werden und muss offen bleiben.

Die Autoren beurteilen *P. ovale* vor dem Hintergrund ihrer Untersuchung als einen Rückfallparasiten. Zusammenfassend kann festgehalten werden: insgesamt werden 43 Patienten durch Sporoziten infiziert; von diesen führen die Autoren insgesamt 19 Patienten mit weiteren drei zusätzlichen nicht näher definierten Patienten unter der Rubrik *relapse* auf von diesen 22 Patienten erhalten 15 keine Therapie, so dass selbst die Autoren nicht zwischen *recrudescence* und *relapse* unterscheiden, auch wenn das zeitliche Intervall sie veranlasst diese Fälle als *relapse* anzusehen eine zeitliche Begründung kann hier jedoch nicht für eine Einordnung als *relapse* sprechen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Blutparasiten ganz verschwunden sind; damit verbleiben von den 22 Patienten 8, die eine Therapie mit Chloroquin erhielten; bei 4 Patienten ist keine genaue Menge des Medikaments angegeben; vier weitere wurden mit 1500 mg Chloroquin therapiert; damit weisen von den 43 mit *P. ovale* infizierten Patienten 8 einen Rückfall auf.

Fallbeispiel 48

Diesem Fallbeispiel liegt eine prospektive Studie zugrunde, die zwischen 2000 und 2005 in Antwerpen durchgeführt wurde. Schwerpunkt der Studie war die Erfassung aller *non-falciparum* Infektionen, ihrer Symptome, Parasitämien etc. Die Studie beinhaltet die Erfassung von 98 Patienten, von diesen 98 konnte bei 34 Patienten eine *P. ovale*-Infektion festgestellt werden.

Fallbeispiel 48	Prospektive Studie über 5 Jahre (2000-2005): importierte non-falciparum Malaria
Patient	98 Patienten, die sich im Institut für Tropenmedizin in Antwerpen und im Universitätsklinikum Antwerpen mit Fieber gemeldet haben und bei denen eine Malaria diagnostiziert wurde; davon waren 34 (35%) mit <i>P. ovale</i> infiziert
Ort der Ansteckung	20 Patienten aus Westafrika (Ghana, Senegal, Elfenbeinküste, Mali, Benin, Sierra Leone, Mauretanien, Burkina Faso, Gambia, Gabun, Tschad) 12 Patienten aus Zentralafrika (Republik Kongo, Kamerun, Burundi, Rwanda, Zentralafrikanische Republik) 2 Patienten aus Ostafrika (Uganda, Sudan, Kenia)
erster Ausbruch	34 Patienten zwischen 2000-2005 → drei erlitten Rückfälle s. u.

Nachweis des Erregers	Blutausstrich, Dicker Tropfen
Behandlung	erster Patient: bekam kein Primaquin nach erster Attacke zweiter und dritter Patient: Chinin/Doxycyclin und Primaquin (Standardtherapie)
1. relapse	3/34 Patienten wiesen einen Rückfall auf
Behandlung	hohe Dosis Primaquin
Beurteilung (Autor)	“Nearly 20 (18 of 98) of all malaria episodes were due to relapses. None of the 16 <i>P. malariae</i> episodes was considered a recrudescence, []. Three [] of the 34 <i>P. ovale</i> episodes were diagnoses as relapses: one in a patient non-adherent to the primaquine regimen, and two in two patients who received adequate treatment (quinine/Doxycycline and a standard primaquine regimen). The latter two patients then received primaquine dosage without further relapse. [] Relapses of <i>P. vivax</i> malaria despite primaquine therapy occurred in patients infected in Indonesia, India, Surinam, Myanmar und Rwanda. No predictive factors for relapses [] could be identified. (Bottieau et al. 2006, S. 136)
Quelle	(Bottieau et al. 2006)

Beurteilung: Ein Nebenprodukt dieser Studie ist die Feststellung von drei Rückfällen bei Patienten, die mit *P. ovale* infiziert waren. Sie werden nicht näher erläutert. Die Studie gibt keine Auskunft über Ort und Zeitraum dieser Infektionen. Festzuhalten ist, dass ein Patient kein Primaquin nach der Erstinfektion erhielt, während die beiden anderen Patienten direkt nach Erstinfektion mit Primaquin behandelt wurden. Hier ist somit ein Versagen der Primaquin-Therapie festzuhalten. Alle drei Patienten erhielten bei ihrem Rückfall eine hohe Dosis Primaquin, wobei nicht festgehalten wurde, wie diese aussah.

5.4.4.2 Rückfälle bei *P. ovale* an Einzelbeispielen

Fallbeispiel 49

Der Patient dieses Fallbeispiels befindet sich seit Mai 1935 in Kamerun und infiziert sich dort mit Malaria.

Fallbeispiel 49	
Patient	H. H. (Prot.-Nr. 399/38)
Ort der Ansteckung	Mbonge (Kamerun) Daueraufenthalt seit Mai 1935
erster Ausbruch	nach ½ Jahr
andere Symptome	leichtes Fieber
Prophylaxe	Chinin abwechselnd 0,2 und 0,4 g 2 Atebrinkuren
1. relapse	Ende Februar 1938 Urlaubsreise nach Deutschland
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Atebrin
2. relapse	April 1938 (Militärzeit zwischen März und Mai 1938)

Nachweis	Dicker Tropfen: spärliche Parasiten von <i>Plasmodium ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 86 %; Erythrozyten 4,4 Mill., Leukozyten 6600; Blutsenkung nach 1 Stunde: 6 mm
andere Symptome	ein kurz dauernder nächtlicher Fieberanfall 5 Tage vor Krankenhausaufenthalt erster Fieberanfall, dem jeden zweiten Abend ein weiterer folgte; Beginn gegen 18 Uhr, Ende gegen 24 Uhr; während leichter Anfälle Kopfschmerzen und leichtes Erbrechen, Gelenkschmerzen, auch rheumatische stechende Schmerzen 03.05.1938 Krankenhausaufenthalt; Befund: keine Milz- und Leberschwellung; Abends Fieber 40,3° C 25.5.1938: erneuter leichter Anfall, danach fieber- und parasitenfrei
Behandlung	Atebrin
Quelle	(Bock 1939b, S. 332) (Fall 9)

Beurteilung: Der Patient hat nach einem halben Jahr nach Ankunft in Kamerun 1935 seine erste Malariaattacke, obwohl er Chinin als Prophylaxe einnimmt. Nach seiner Rückkehr nach Deutschland hat er dort erneut im Februar 1938 einen Malariaanfall. Im April 1938 wird nachdem erneut Symptome auftreten *P. ovale* als Auslöser festgestellt. Es ist nicht festgehalten, welche Plasmodienspezies die Infektion 1935 auslöst. Da er bei der Feststellung von *P. ovale* im April 1938 sich seit Februar nicht mehr in Afrika aufhielt, kann davon ausgegangen werden, dass die Infektion im Februar ebenfalls durch *P. ovale* ausgelöst wurde. Da diese Infektion im Februar 1938 mit Atebrin behandelt wurde, liegt hier keine *recrudescence* vor, sondern ein Rückfall.

Fallbeispiel 50

Der 42-jährige Landwirt, den Gustav Notter 1943 in seiner Dissertation vorstellt, war seit 1926 in Kamerun ansässig. Dort traten trotz Prophylaxe immer wieder Malariainfektionen auf. Diese Infektionen können durch die verschiedenen humanpathogenen Spezies ausgelöst worden sein und sind nicht mehr nachzuvollziehen. Für die Diagnose der *P. ovale*-Infektion nach seiner Rückkehr nach Deutschland sind die letzten Infektionen wichtig.

Fallbeispiel 50	
Patient	42 Jahre, Koloniallandwirt in Kamerun, seit 1926 dort ansässig
Ort der Ansteckung	Kamerun
erster Ausbruch	1927
Prophylaxe	regelmäßig; Chininum hydrochloricum 0,3 g
Behandlung	Chinin und Atebrin
erneuter Ausbruch	1928
andere Symptome	Rücken- und Gelenkschmerzen, Leber- und Milzschmerzen; nach Behandlung: Kopfschmerzen, leichtes Fieber und Mattigkeit
erneuter Ausbruch	1929 in Deutschland
Behandlung	Atebrin, Plasmochin

erneuter Ausbruch	1931 - 1934 wiederholt Anfälle
Behandlung	Atebrin und Chininkuren → Patient fühlte sich während der ganzen Jahre nie recht wohl; Leber- und Herzschmerzen → hohe Chinindosis von 2,0 g pro Tag
erneuter Ausbruch	1939 Behandlung durch englischen Sanitätsoffizier → chronische Malaria, die mit einer Angina einhergeht
andere Symptome	seit langer Zeit: erhöhte Temperaturen, Herzklopfen, Müdigkeit, an der Herzspitze gespaltener erster Ton
erneuter Ausbruch	1939 Oktober
andere Symptome	Anfälle schwanken zwischen 10 Minuten und 2 Stunden; Herzklopfen, Beklemmungsgefühl, Dyspnoe, verlangsamten und noch Stunden nach dem Anfall irregulärer Puls, in den linken Arm ausstrahlende Schmerzen und während Anfall ein taubes Gefühl in den Extremitäten; 8-10 Tage intermittierendes Fieber, bis 40°;
Behandlung	Malariabehandlung abgelehnt, da Patient nicht auf Atebrin reagiert (Hamburg Tropeninstitut hatte diese Eigenart schon festgestellt)
erneuter Ausbruch	1939 Dezember, Ausreise wegen Malariaerkrankung, wurde bis Juni 1940 im Departement Algier interniert, er erhielt kein Chinin; nach Rückkehr im Juni 1940 in Esslingen behandelt
Behandlung	Chinin, Atebrin, Salvarsan → sobald Medikamente abgesetzt: Rückfälle
erneuter Ausbruch	1940 August, Hamburger Tropeninstitut
Erkrankung	Tertianainfektion
Behandlung	Sontochin → nach kurzer Zeit Rückfälle
erneuter Ausbruch	1940 Oktober Esslingen 2 Monate
Erkrankung	Malaria tertiana
Behandlung	Chinin, Atebrin, Salvarsan
erneuter Ausbruch	1940 Dezember
Behandlung	Ambulante Behandlung mit Chinin wegen Schüttelfrost
erneuter Ausbruch	1941 Januar
andere Symptome	Fieberanfälle
Behandlung	7 Atebrinkuren hintereinander: 35 Tage 3xtgl. 0,1 g Atebrin; anschließend bis Anfang Mai als Prophylaxe 1,2 g Chinin d
erneuter Ausbruch	1941 Juni, Tropeninstitut Hamburg
Blutwerte	Eosinophilie 9 %, Lymphozyten 55 %
andere Symptome	Leber vergrößert; Peitschenwurmeier und Ruhramöbenzysten (minuta) im Stuhl
Behandlung	Chinoplasmin, Atebrin; 4-wöchige Kur, weitere Chininprophylaxe → Patient parasitenfrei

Erkrankung	1941 August, Tropengeneseheim Tübingen → Diagnose: chronische, jahrelang unregelmäßig rezidivierende Mischinfektion von Tropica und Tertiana
Erreger	Tropicaparasit: Ringe und Halbmonde → erste Diagnose tropica
Blutwerte	genaues Blutbild
Behandlung	Salvarsaninjektion 0,45g; anschließend 7 d je 0,3 g Atebrin zusammen mit Acidol Pepsin → gut vertragen 20.10.41: → 38°, keine Malariaparasiten 24.10.41: → 0,6 g Salvarsan 25.10.41: → 37,8° 26.10.41: → Chinoplasmin 29.11.41: → Entlassung des Patienten; kein Nachweis von Plasmodien
erneuter Ausbruch	5.12.41; Entlassung am 20.12.41 → Diagnose außer der vorher behandelten Tertiana eine Mischinfektion von <i>P. falciparum</i> und <i>P. ovale</i>
Nachweis des Erregers	Dicker Tropfen: Malariaringe 7.12.41: Schüttelfrost, 40,5° → Blutpräparat: Plasmodium ovale
Behandlung	0,3 g Atebrin i.m., 0,45 g Neosalvarsan i. v. Für 7 Tage: drei mal 0,1 g Certuna, 2 mal 0,45 g Neosalvarsan i. v.
Quelle	(Notter 1943, S. 23–31)

Beurteilung: Bei diesem Patient kann eine langjährige chronische Malaria diagnostiziert werden. Er hielt sich von 1927-1939 in Kamerun auf, nach seinen diversen Behandlungen konnte er sich dort wieder mit Malariaerregern anstecken. Seit Juni 1940 hält er sich jedoch in Deutschland auf, wo er keiner Malariaexposition ausgesetzt ist.

Bei diesem Patienten liegt vermutlich eine Mischinfektion mit *P. falciparum* und *P. ovale* vor. Die Tertiana-Malaria, die in Deutschland diagnostiziert wurde, ist wahrscheinlich durch *P. ovale* hervorgerufen worden. Dabei treten immer wieder Rückfälle auf, die mit den unterschiedlichsten Medikamenten behandelt werden.

Fallbeispiel 51

Philip Manson-Bahr und W. Muggleton beschreiben 1945 den Fall einer Patientin, die eine persistierende *P. ovale*-Infektion aufweist. Die Patientin infiziert sich zunächst mit *P. malariae*. Die Infektion wird mit Plasmochin und Chinin behandelt: sie kehrt 1942 nach England zurück. Dort weist sie weitere Symptome einer Malariainfektion auf.

Fallbeispiel 51	
Patient	Frau eines Arztes
Ort der Ansteckung	Sierra Leone; ca. sechs Attacken; verlässt 1939 für kurze Zeit Afrika; nach ihrer Rückkehr erneut Malariaattacken; kehrt August 1942 nach England zurück
erster Ausbruch	Juni 1939, neue Attacke Juli 1939
Nachweis des Erregers	Quartan parasites
andere Symptome	Fieber

Behandlung	Juni: Plasmochin und Chinin → wird zyanotisch und hat abdominal Schmerzen („plasmo uine poisoning“) Juli: Chinin und Mepacrine (= Atebrin) für einen Monat
erneuter Ausbruch	nach Rückkehr
Erreger	Tertiana-Infektion
Behandlung	erfolgt, nicht näher benannt
erneuter Ausbruch	Dezember 1942
Nachweis des Erregers	keine Parasiten konnten nachgewiesen werden
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Mepacrine (=Atebrin) und Chinin wegen vermuteter Tertiana-Infektion
Ausbruch/ relapse	5. März 1944
Nachweis des Erregers	Schwere Infektion mit <i>P. ovale</i> , Nachweis von Parasiten
andere Symptome	Rigor, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schmerzen in der Lumbal-Region, 106° F, Attacken in einem 48 h Rhythmus
Behandlung	Mepacrine (= Antebrin) und Chinin
Beurteilung (Autor)	(Manson-Bahr und Muggleton 1945): Autoren gehen davon aus, dass die <i>P. ovale</i> Infektion von wenigsten 19 Monate vorherrschte
Quelle	(Manson-Bahr und Muggleton 1945, S. 369)

Beurteilung: Die nach der Rückkehr nach England diagnostizierte Tertiana-Malaria wird vermutlich durch *P. ovale* hervorgerufen. Diese Infektion wird sowohl nach der Rückkehr der Patientin wie auch im Dezember 1942 behandelt. Im März 1944 erfolgt der Nachweis von *P. ovale*. Somit kann dieses Beispiel in die Rubrik Rückfälle eingeordnet werden.

Fallbeispiel 52

Geoffrey Jeffery et al. beschreiben 1954 den Fall des Arztes Alan W. Donaldson, der sich im Westpazifik mit *P. ovale* infiziert. Der bei ihm isolierte Stamm wird in den USA für die Therapie bei Syphilispatienten und bei Experimenten eingesetzt.

Fallbeispiel 52	
Patient	Dr. Alan W. Donaldson; Sanitätscorps der amerikanischen Armee im Westpazifik von Februar 1944 bis September 1945
Ort der Ansteckung	Philippinen (Luzon) oder Admiralitätsinseln
erster Ausbruch	1. Januar 1946, nach Rückkehr in die USA
Prophylaxe	Quinacrin (Atebrin) bis 2. September 1945, als Patient Luzon Richtung Japan verlässt
Behandlung	Sulfadiazin
erneute Infektion	November 1946
Behandlung	Quinacrin
erneute Infektion	1947
Nachweis	Parasiten [nicht näher bestimmt]

andere Symptome	keine Symptome
Behandlung	keine Behandlung
erneute Infektion	1948
Nachweis	Parasiten [nicht näher bestimmt]
andere Symptome	keine Symptome
Behandlung	keine Behandlung
erneute Infektion	August 1948
andere Symptome	vorhanden
Behandlung	Quinacrin
erneute Infektion	Juni 1949
Nachweis	Parasit wird isoliert → zunächst für <i>P. vivax</i> gehalten; in der Syphilistherapie angesetzt; hebt sich ab, von anderen Stämmen, die in der Therapie genutzt wurden; erneute Untersuchung → Identifikation von <i>P. ovale</i> = Donaldson Stamm
Behandlung	Chloroquin
Beurteilung (Autor)	„Apparently the infection originated either in the Philippines or the Admiralty Islands, with the best chance of acquiring the infection being on Luzon in the Philippine Islands.“ (Jeffery et al. 1954, S. 628)
Quelle	(Jeffery et al. 1954, S. 628)

Beurteilung: Über den klinischen Verlauf der *P. ovale*-Infektionen ist wenig bekannt. Die Autoren führen die einzelnen Stationen der Infektion auf, wobei zwar Parasiten nachgewiesen wurden, jedoch nicht immer Symptome auftreten und nicht immer therapiert wurde. Daher ist es schwer zwischen *recrudescence* und *relapse* zu unterscheiden. Eine *recrudescence* findet vermutlich immer dann statt, wenn nicht therapiert wird, während ein *relapse* nach einer Therapie auftritt, wie es z. B. bei der letzten Infektion, bei der der Parasit isoliert wird, der Fall ist. Daher ist diese ein Beispiel für Rückfälle bei *P. ovale*-Infektionen.

Fallbeispiel 53

Der Patient C. G. hat 1969 eine rezidivierende Malariainfektion, die zunächst als *P. falciparum* diagnostiziert wird.

Fallbeispiel 53	
Patient	C. G.; Europäer
Ort der Ansteckung	Simbabwe, Zambesi Valley
erster Ausbruch	Februar 1969
Nachweis des Erregers	Dicker Tropfen mit Field Färbung: zeigt Ringformen, nicht näher bezeichnet; aber <i>P. falciparum</i> vermutet
andere Symptome	Fieber
Behandlung	105 mg Chloroquin i. m.; 900 mg oral
relapse	März 1969
Behandlung	1500 mg Chloroquin oral

relapse	April 1969
Behandlung	1500 mg Chloroquin oral
relapse	13. Juni 1969
Nachweis	13. Juni 1969 Dicker Tropfen mit Field Färbung 14. Juni 1969 Dicker Tropfen und Ausstriche mit Giemsa Färbung → <i>P. ovale</i> (zeitweise vermutet <i>P. malariae</i> ; letztendlich Entscheidung für <i>P. ovale</i>)
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Chloroquin und 120 mg Primaquin
Beurteilung (Autor)	„Perhaps the most interesting feature of this case is the occurrence of three relapses within four months of the initial attack of malaria. Previous accounts of <i>P. ovale</i> malaria indicate that relapses are rare. [] Field's stain is a quick and easy method for staining thick films, but for accurate species identification in thin films an alcohol-based Romanowsky stain such as Giemsa's is superior. (Harwin 1971, S. 147)
Quelle	(Harwin 1971, S. 146–147)

Beurteilung: Der Autor berichtet wenig über den Verlauf der Infektion. Es sind nur Basisdaten bekannt. Man kann vermuten, dass bereits im Februar *P. ovale* vermutlich mit *P. falciparum* die Infektion hervorgerufen hat. Da eine Therapie mit Chloroquin durchgeführt wurde, kann hier von Rückfällen ausgegangen werden.

Fallbeispiel 54

Der Patient dieses Beispiels infiziert sich in São Tomé mit *P. ovale*. Erst nach seiner Rückkehr nach Kuba treten erste Symptome auf.

Fallbeispiel 54	
Patient	D. G. M. 30-jähriger ; besuchte für 14 Monate São Tomé; kehrte am 17.08.1978 nach Kuba zurück
Ort der Ansteckung	São Tomé
erster Ausbruch	nach Rückkehr aus São Tomé
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost
Behandlung	Chloroquin
Erkrankung	September 1980
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen
Behandlung	Antibiotikum
relapse	eine Woche vor Klinikaufenthalt am 05.01.1982
Nachweis	Dicker Tropfen: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Splenomegalie
Quelle	(Diaz Hernández et al. 1984, S. 14) Fall 03

Beurteilung: Nur die Fieberschübe auf Kuba sind bekannt, ob auch Ausbrüche auf São Tomé stattfanden, wurde nicht festgehalten. Der erste Ausbruch auf Kuba wird als Malariainfektion angesehen und mit Chloroquin behandelt. Die zweite Fieberepisode hingegen wird mit einem Antibiotikum behandelt. Dass bei diesem Patienten eine

chronische Malaria vorliegt, zeigt die Feststellung einer Splenomegalie bei seinem Klinikaufenthalt im Januar 1982. Es ist davon auszugehen, dass der Ausbruch nach der Rückkehr des Patienten bereits von *P. ovale* ausgelöst wurde (eine Mischinfektion mit *P. falciparum* käme auch in Frage, dann wäre aber *P. falciparum* erfolgreich durch das Chloroquin behandelt worden, so dass *P. ovale* als Parasit übrigbleibt). Damit wäre die Erkrankung im Januar 1982 als Rückfall zu werten.

Fallbeispiel 55

Diese *P. ovale*-Infektion wurde bei einem 23jährigen Nigerianer in den USA diagnostiziert, 4 Jahre nach dem er Afrika verlassen hat und auch in keinem malariaendemischen Land gewesen war.

Fallbeispiel 55	
Patient	, 23 Jahre Nigerianer aus Philadelphia, Pennsylvania; Anamnese mit identischen Symptomen, die wegen Verdacht auf Malaria therapiert wurden [eine beliebte Maßnahme, bei Patienten mit unerklärlichem Fieber in Malaria-endemischen Gebieten]; hatte kein Fieber mehr seit seine Immigration in die USA vor 4 Jahren; hat seit seiner Immigration Philadelphia nicht verlassen
Ort der Ansteckung	Nigeria
erster Ausbruch	verschiedene, letzter Ausbruch 6 Jahre (1998) vor der Vorstellung im Krankenhaus in Philadelphia
Nachweis des Erregers	kein Nachweis
relapse	2004
Nachweis	Blutausstrich <i>P. ovale</i> (0,2 % Erythrozyten befallen) → wurde durch das CDC überprüft
Blutwerte	Hämoglobin 12,8 g/dL; Bilirubin insg. 5,0 mg/dl
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost und nächtliches Schwitzen alle 48-72 Stunden
Behandlung	Chinin, Doxycyclin; Primaquin 30 mg tgl. für 14-Tage
Kontrolle	vier Monate nach Malariaausbruch 2004
Quelle	(Rubinstein et al. 2005)

Beurteilung: Der Patient hatte verschiedene Malariainfektionen in Afrika, die letzte Infektion zwei Jahre bevor er Nigeria verließ. Die ersten Symptome in Philadelphia zeigten sich vier Jahre nach Einreise in die USA, die er seitdem nicht mehr verlassen hat. Somit muss er sich die in den USA nachgewiesene *P. ovale*-Infektion in Nigeria zugezogen haben. Zumindest der letzte Ausbruch in Afrika kann auf die *P. ovale*-Infektion zurückgeführt werden. Damit fällt dieses Beispiel in die Kategorie Rückfälle .

Fallbeispiel 56

Cameron Oswald et al. berichten von einem 16jährigen, der sich in Mosambik mit *P. ovale* infiziert.

Fallbeispiel 56	
Patient	16-jähriger ; 2 Wochen in Mosambik

Ort der Ansteckung	Mozambique
erster Ausbruch	1 Monat nach Rückkehr
Nachweis des Erregers	Blutausstrich positiv; keine genaue Identifikation
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost; Diarrhöen
Prophylaxe	Mefloquin 250 mg wöchentlich; Beginn 2 Wochen vor bis 4 Wochen nach dem Aufenthalt
Behandlung	Atovaquon 250 / Proguanil HCL 100 mg für 3 Tage
relapse	2 Monate nach Rückkehr; Verdacht auf eine rekurrende <i>P. falciparum</i> Infektion
Nachweis	Blutausstrich: Plasmodium mutmaßlich <i>ovale</i> PCR (Centers for Disease Control and Prevention): <i>P. ovale</i>
Behandlung	Chininsulfat 650 mg für 7 Tage, Doxycyclin 100 mg für 7 Tage; Primaquin für 14 Tage
Quelle	(Oswald et al. 2007)

Beurteilung: Erste Symptome treten bei dem Patienten einen Monat nach Rückkehr auf. Diese Malariainfektion, deren Auslöser nicht genau bestimmt werden kann, wird mit Atovaquon und Proguanil behandelt. Erneut treten nach einem Monat Symptome auf und eine *P. ovale*-Infektion wird diagnostiziert. Da die erste Infektion adäquat therapiert wurde, kann dieses Beispiel als Rückfall gewertet werden.

5.4.4.3 Rückfälle bei *P. ovale*-Infektion nach Primaquintherapie

Fallbeispiel 57

Der 58jährige Arzt befand sich 1985 auf einer Safari in Kenia, wo er sich vermutlich mit *P. ovale* infiziert.

Fallbeispiel 57	
Patient	58 Jahre , Arzt. North Haven, Connecticut Januar 1985 Safari in Kenia und einigen Ort an der Küste Ostafrikas; meldet sich im Juli im ale-New Haven Hospital mit Schüttelfrost und Fieber
Ort der Ansteckung	vermutlich Kenia
erster Ausbruch	Juli 1985
Nachweis des Erregers	erster Blutausstrich: negativ zweiter Blutausstrich: Ringform mit zweifachem Chromatin → als <i>P. falciparum</i> angesehen; amöbenartiger Trophozoit → eher <i>P. vivax</i> / <i>P. ovale</i> → man entschied sich für <i>P. falciparum</i> , hielt aber eine Mischinfektion für möglich
Blutwerte	Leukozyten 4,800/ μ l: 50 Neutrophile, 34 Stabkernige, 5 Lymphozyten, 3 Monozyten, 7 atypische Lymphozyten und ein Basophiler; Hämatokrit 43 %; Thrombozyten 96,000/ μ l; LDH 786 IU/L
andere Symptome	Schüttelfrost, Fieber, Verwirrtheit, niedriger Blutdruck, Hämoglobinurie
Prophylaxe	Chloroquin (500 mg pro Woche): Beginn zwei Wochen vor Start der Reise bis sechs Wochen nach Reiseende

Behandlung	<i>loading dose</i> : Chinin 1,5 g über 4 Stunden (15 mg/kg) gefolgt von 650 mg (7,5 mg/kg) intravenös über vier Stunden alle acht Stunden; ab viertem Tag Chinin (600 mg oral, dreimal am Tag) für weitere drei Tage Primaquin-Phosphat (15 mg pro Tag) für zwei Wochen, um eine mögliche Infektion mit <i>P. vivax</i> oder <i>P. ovale</i> zu therapieren
Kontrolle	Blutausstriche am vierten Tag: negativ
relapse	Dezember 1985 erneutes Vorstellen im Yale-New Haven Hospital
Nachweis	<i>P. ovale</i> durch das CDC; Antibody Level: <i>P. ovale</i> 1: 256; <i>P. vivax</i> 1:64, <i>P. falciparum</i> und <i>P. malariae</i> 1: 16
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Beginn: Chinin und Tetrazyklin, nach Parasitenbestimmung Chloroquin Primaquin für 14 Tage in der doppelten empfohlenen Dosis
Beurteilung (Autor)	„Why did our patient have a relapse of ovale malaria despite a full course of primaquine? The experience using 15 mg of primaquine base per day to eradicate the liver stage of <i>P. ovale</i> is limited. It is clear, however, that therapy is not 100 percent effective, and 15 mg/day may not achieve adequate tissue levels, particularly in a patient such as ours, who weighs approximately 100kg. For this reason 30 mg/day for 14 days was subsequently used to eradicate his infection, and he has had neither clinical relapses nor positive smears since then. (Patterson et al. 1987, S. 252–253)
Quelle	(Patterson et al. 1987)

Beurteilung: Die ersten Symptome einer Malariainfektion treten sechs Monate nach der Rückkehr aus Afrika auf, wo er eine Prophylaxe mit Chloroquin durchführte. Eine eindeutige Identifizierung des Parasiten war nicht einfach. Man entschied sich für *P. falciparum*, hielt aber eine Mischinfektion mit einem Tertianaparasiten für möglich. Diese Infektion wurde mit Chinin und mit Primaquin behandelt. Erneut kommt es im Dezember 1985 zu Fieberschüben. Durch das CDC wurde jetzt *P. ovale* nachgewiesen. Auffällig an diesem Beispiel ist, dass dieser Rückfall, bei dem *P. ovale* nachgewiesen wurde, nach einer Primaquintherapie erfolgt. Hier liegt somit ein Versagen von Primaquin vor. Der Rückfall wird daraufhin mit der doppelten empfohlenen Dosis Primaquin behandelt.

Fallbeispiel 58

Der Kinderarzt infiziert sich in Äthiopien mit *P. ovale*. Wann genau die ersten Symptome auftreten, ist nicht bekannt. Die Autoren geben nur wenig Hintergrundinformationen. Eine kurze Beschreibung und eine Tabelle geben die geringen Auskünfte, die in diesem Fall tabellarisch zusammengefasst wurden.

Fallbeispiel 58	
Patient	, Kinderarzt; kurz nach seiner Rückkehr nach Schweden erkrankt er; behandelt sich selbst mit Malariamedikamenten
Ort der Ansteckung	Äthiopien
erster Ausbruch	?
Nachweis des Erregers	keine Mikroskopie
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Chloroquin; Beginn der Primaquin Therapie nach einem sechstägigen Intervall
relapse	60 Tage nach erster Malariaattacke
Nachweis	<i>P. ovale</i>
Behandlung	1500 mg Chloroquin und 210 mg Primaquin
Beurteilung (Autor)	“We stress the possibility of exoerythrocytic treatment failure of <i>P. vivax</i> originating also from countries outside South East Asia as well as treatment failures of <i>P. ovale</i> . Patients who are treated with primaquine for radical cure should be informed that relapses might occur all the same. (Rombo et al. 1987, S. 50)
Quelle	(Rombo et al. 1987)

Beurteilung: Nach seiner Rückkehr nach Schweden treten bei dem Kinderarzt erste Symptome auf. Er behandelt sich selbst mit Chloroquin und Primaquin. Erneut treten 60 Tage nach dieser ersten Malariainfektion Symptome auf. Jetzt wird *P. ovale* diagnostiziert. Diese Infektion tritt trotz einer Primaquintherapie auf. Somit ist dies ein weiteres Beispiel von einem Rückfall, der nach einem Versagen von Primaquin festgestellt wird.

Fallbeispiel 59

Dieses Beispiel beschreibt eine *P. ovale*-Infektion aus Papua-Neu Guinea.

Fallbeispiel 59	
Patient	24-jähriger Anthropologe; vier Monate in Telefomin (Papua-Neu Guinea); kehrte danach nach Schottland zurück
Ort der Ansteckung	Papua-Neu Guinea
erster Ausbruch	ein Monat nach Rückkehr
Nachweis des Erregers	Ausstrich und Dicker Tropfen mit Romanowsky Färbung: <i>P. ovale</i>
Blutwerte	Hämoglobin 11,9 g/dl; Leukopenie, Thrombozytopenie
andere Symptome	Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwitzen; vergrößerte Milz
Prophylaxe	wöchentlich Chloroquin und Maloprim (Pyrimethomin/Dapsone)
Behandlung	Chloroquin und zwei Wochen lang Primaquin 15 mg/pro Tag
Kontrolle	sechs Wochen später: negativ
relapse	vier Monate nach der ersten Vorstellung
Nachweis	Blutausstriche: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Chloroquin; Primaquin 30 mg/pro Tag für 21 Tage

Beurteilung (Autor)	„The British National Formulary (1990) [] alludes to the need to administer primaquine at higher doses or for longer periods to achieve radical cure for certain strains of <i>P. vivax</i> from South East Asia and the Western pacific. Our case highlights the potential need to treat <i>P. ovale</i> infections from this area in a similar manner if repeated bouts of malaria are to be prevented. Medical practitioners need to be aware of the possibility of inadequate cure with primaquine in conventional doses and the rare possibility of <i>P. ovale</i> resistance. (Nathwani et al. 1991, S. 344)
Quelle	(Nathwani et al. 1991)

Beurteilung: Der 24-jährige Anthropologe befand sich für vier Monate in Südostasien. Dort führte er eine Prophylaxe mit Chloroquin und Maloprim durch. Einen Monat nach seiner Rückkehr treten erste Symptome auf. Nachgewiesen wird *P. ovale*. Diese Infektion wird mit Chloroquin und Primaquin behandelt. Eine Kontrolle sechs Wochen später zeigt keine Parasiten mehr. Vier Monate nach dieser ersten Infektion tritt erneut Fieber auf. Wieder wird *P. ovale* diagnostiziert. Dieser Rückfall wird daraufhin mit einer erhöhten Dosis Primaquin und verlängerten Therapiedauer behandelt.

Fallbeispiel 60

Der 17-jährige Belgier infizierte sich in Ghana mit *P. ovale*. Dies ist einer von drei Fällen von Emmanuel Bottieau et al., die über ein Versagen von Primaquin berichten.

Fallbeispiel 60	
Patient	17-jähriger ; aus Belgien; verbrachte 1 Monat in Ghana 2002
Ort der Ansteckung	Ghana
erster Ausbruch	6 Wochen nach Rückkehr aus Ghana
Nachweis des Erregers	Dicker Tropfen: <i>P. ovale</i>
andere Symptome	Fieber
Prophylaxe	Mefloquin
Behandlung	Chinin (1,5 g tgl für 5 Tage) Doxycycline (100 mg tgl für 7 Tage); Primaquin Standarddosis
relapse	7 Wochen später
Nachweis	<i>P. ovale</i> (50 Trophozoiten pro µL)
andere Symptome	Fieber
Behandlung	Chloroquin (1,5 g für 3 Tage); Primaquin (22,5 mg tgl. für 3 Wochen)
Beurteilung (Autor)	„After treatment with high doses of prima uine, no relapses occurred (with 6-36 months of follow-up). Therapy failure despite standard primaquine regimen is exceptional for <i>P. ovale</i> infection, as we have observed in our long experience and as evidenced by the very few reported cases. However, we have documented 3 such cases in the past 3 years. (Bottieau et al. 2005, S. 1544)
Quelle	(Bottieau et al. 2005) Fall 01

Beurteilung: Der Patient hielt sich für einen Monat in Ghana auf, wo er eine Prophylaxe mit Mefloquin durchführte. Die ersten Symptome treten sechs Wochen nach seiner

Rückkehr auf. Im Dicken Tropfen wird *P. ovale* diagnostiziert. Diese Infektion wird mit Chinin, Doxycylin und Primaquin therapiert. Nach weiteren sieben Wochen tritt erneut Fieber auf. Auch jetzt wird wieder *P. ovale* nachgewiesen. Da bei der ersten Infektion eine Therapie durchgeführt wurde, ist dies als Rückfall zu bewerten. Erneut wird die Therapie mit Primaquin durchgeführt, jetzt mit einer erhöhten Dosis.

Fallbeispiel 61

Das zweite Beispiel von Bottieau et al. berichtet von einem 14jährigen, der sich in Uganda mit *P. ovale* infiziert.

Fallbeispiel 61	
Patient	14-jähriger aus Belgien; 2 monatiger Aufenthalt in Uganda 2001
Ort der Ansteckung	Uganda
erster Ausbruch	Februar 2002
Nachweis des Erregers	<i>P. ovale</i>
Prophylaxe	keine
Behandlung	Chloroquin
1. relapse	März 2003
Behandlung	Atovaquon-Proguanil; Primaquin (45 mg wöchentlich für 6 Wochen)
2. relapse	September 2004
Behandlung	Chloroquin und Primaquin (22,5 mg tgl für 3 Wochen; Dosis 8 mg/kg)
Beurteilung (Autor)	„After treatment with high doses of primaquine, no relapses occurred (with 6-36 months of follow-up). Therapy failure despite standard primaquine regimen is exceptional for <i>P. ovale</i> infection, as we have observed in our long experience and as evidenced by the very few reported cases. However, we have documented 3 such cases in the past 3 years. (Bottieau et al. 2005, S. 1544)
Quelle	(Bottieau et al. 2005) Fall 02

Beurteilung: Der 14jährige nahm während seines Aufenthalt in Uganda keine Prophylaxe ein. Erste Symptome zeigen sich im Februar 2002. Als Erreger wird *P. ovale* nachgewiesen. Diese Infektion wird nur mit Chloroquin behandelt. Im März 2003 treten wiederum Symptome auf. Dieser Rückfall wird daraufhin mit Atovaquon-Proguanil und Primaquin behandelt. Ein weitere Rückfall stellt sich trotz dieser Primaquin-Therapie im September 2004 ein. Dieser zweite Rückfall wird daraufhin mit einer erhöhten Primaquindosis behandelt.

Fallbeispiel 62

Dieses ist das dritte Beispiel von Bottieau et al., das von einem Primaquin-Versagen berichtet.

Fallbeispiel 62	
Patient	22-jähriger aus Belgien; 4 Monate in Nigeria 2004
Ort der Ansteckung	Nigeria
erster Ausbruch	3 Monate nach Rückkehr
Nachweis des Erregers	<i>P. ovale</i> -Nachweis durch das Tropenmedizinische Institut in Antwerpen
andere Symptome	Fieber
Prophylaxe	Mefloquin
Behandlung	Chinin, Doxycyclin; Standard-Primaquindosis für 2 Wochen
relapse	2 Wochen später
Behandlung	Chloroquin und Primaquin (30 mg tgl. für 4 Wochen)
Beurteilung (Autor)	„After treatment with high doses of primaquine, no relapses occurred (with 6-36 months of follow-up). Therapy failure despite standard primaquine regimen is exceptional for <i>P. ovale</i> infection, as we have observed in our long experience and as evidenced by the very few reported cases. However, we have documented 3 such cases in the past 3 years. (Bottieau et al. 2005, S. 1544)
Quelle	(Bottieau et al. 2005) Fall 03

Beurteilung: Der Patient entwickelt drei Monate nach Rückkehr aus Nigeria Fieber. Dort hat er eine Prophylaxe mit Mefloquin durchgeführt. *P. ovale* wird durch das Tropenmedizinische Institut in Antwerpen nachgewiesen. Die Infektion wird mit Chinin, Doxycyclin und Primaquin behandelt. Nach zwei weiteren Wochen treten erneut Symptome auf, die als Rückfall gewertet werden können. Eine Therapie mit Chloroquin und einer erhöhten Primaquintherapie wird durchgeführt.

5.5 Zusammenfassung und Diskussion

Einen biologischen Nachweis von Hypnozoiten bei *P. ovale* gibt es nicht (siehe Kapitel 4.4.7). Als mit *P. vivax* eng verwandt kann *P. ovale* auch nicht angesehen werden (siehe Kapitel 3.5.2.1). Somit können die Ergebnisse, die bei *P. vivax* erzielt werden, auch in Bezug auf die Frage nach Rückfällen, nicht unbedingt auf *P. ovale* übertragen werden. Die Fachliteratur führt hingegen *P. ovale* als einen Rückfallparasiten an. Um die Frage nach Rückfällen bei *P. ovale* zu klären, mussten klinische Beispiele von *P. ovale*-Infektionen herangezogen werden.

5.5.1 Zusammenfassung

Wenn wir im Deutschen von *Rückfall* sprechen, beinhaltet der deutsche Sprachgebrauch nicht die Feinheiten, die in der englischen Sprache bei der Behandlung des Themas an den Tag gelegt werden. Die englischen Begriffe *relapse*, *recrudescence* und *recurrence* unterliegen, wie in Kapitel 5.1.1 dargelegt, einer Entwicklung. Lange Zeit ist die Definition von Sydney James (1931), die sich an einer festgelegten Wochenzahl orientiert, maßgeblich: Danach spricht man von

recrudescence in den ersten acht Wochen nach Erstinfektion es folgt der Begriff *relapse* für die Wochen 9-24; nach der 24. Woche spricht man von *recurrence*.⁸⁹³

Auf diese Einteilung berufen sich nachfolgende Wissenschaftler, unter ihnen auch die WHO, die 1953 die englischen Begriffe in ihrer Terminologie erläutert.⁸⁹⁴ Einige Jahre später versucht die WHO den Begriff *relapse* als Oberbegriff zu etablieren, wobei die Begriffe *recrudescence* und *recurrence* Teilbegriffe dieses Oberbegriffes sind.⁸⁹⁵

Ausschlaggebend für unser heutiges Verständnis ist die Entdeckung der *Hypnozoiten* durch die Forschergruppe um Wojciech Krotoski und Percy Garnham. Nun werden die Begriffe keiner zeitlichen Dimension mehr zugeordnet, sondern ihre Bedeutung unterliegt der Annahme eines biologischen Mechanismus: Unter einem *relapse*, der zu einem *true-relapse* wird, versteht man einen Rückfall, der auf Gewebeparasiten zurückzuführen ist als *recrudescence* bezeichnet man die Wiederkehr der Erkrankung, die auf verbliebenen Blutparasiten basiert.⁸⁹⁶

Neben den oben angeführten Begriffen spielen die Inkubationszeit und die *prepatent period*, die Präpatenz, eher eine Nebenrolle in der Frage der Rückfälle bei *P. ovale*. Der Vollständigkeit halber sollen sie hier noch einmal kurz dargelegt werden (siehe ausführlich Kapitel 5.1.2): die Inkubationszeit beschreibt die Zeit zwischen Inokulation des Erregers und dem Ausbruch klinischer Symptome die *prepatent period* beschreibt die Zeit zwischen Inokulation und dem Nachweis von Parasiten im Blut; dabei müssen beide Zeitspannen nicht identisch sein.

Etwas anders verhält es sich mit dem Begriff der *long latency*. Dieser muss sehr wohl mit den Rückfällen bei *P. ovale* in Verbindung gebracht werden. Der Begriff bezeichnet die Fälle, die nicht mit der normalen Inkubationszeit in Einklang zu bringen sind. D.h. es gibt Fälle, bei denen die Erkrankung erst Monate nach der Inokulation der Parasiten zum Ausbruch kommt. Mit dem Begriff der Inkubationszeit ist dies nicht mehr zu erklären. Die Literatur spricht von latenten Infektionen, die hier durch den Begriff *long latency* abgedeckt werden.

In Kapitel 5.2 werden einige charakteristische Eigenschaften einer *P. ovale*-Infektion diskutiert. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen etc. sind jedoch hier als typische Merkmale einer Malariainfektion nicht Gegenstand der Darlegungen. Die *P. ovale*-Infektion wird zum einen als eine milde Infektion angesehen, zum anderen kann sie aber auch als eine Infektion mit schweren Symptomen auftreten (siehe Kapitel 5.2.1). Hinzu kommt, dass sie manchmal als selbstlimitierend beschrieben wird und dass sie oft asymptomatisch verläuft. Diese Aussagen sind oftmals auf Studien und Beobachtungen zurückzuführen, die an Neurosyphilispatienten beobachtet wurden, die mit *P. ovale* therapiert wurden. Die Frage hierbei ist immer, wie stark die Infektion bei den Patienten initiiert wurde, d.h. mit wie vielen Parasiten, ob Blutparasiten oder

⁸⁹³ James 1931a, S. 500–501

⁸⁹⁴ Covell et al. 1953, S. 20–21

⁸⁹⁵ Gabaldón et al. 1963, S. 115

⁸⁹⁶ Collins 2007, S. 919

Sporozoiten, die Infektion hervorgerufen wurde. Da dies oftmals nicht nachvollziehbar ist, können diese Beobachtungen wenig zur Aussage über den klinischen Verlauf bei *P. ovale* beitragen. Festzuhalten ist auch, dass eine Forschergruppe um Percy Garnham 1955 an sich selbst mit *P. ovale* experimentierte, da bis zu diesem Zeitpunkt die Klinik von *P. ovale* bisher nur an Paralytikern studiert wurde und man den Parasiten nun an gesunden Freiwilligen testen wollte (siehe Kapitel 4.2.3.4). Aber auch Studien, bei denen der Parasit nicht an Paralytikern getestet wurde, zeigen, dass *P. ovale* eine milde Infektion hervorruft. Sie kann sogar in die Kategorie Fieber unklarer Herkunft fallen.⁸⁹⁷

Hinzu kommt, dass *P. ovale* zu einer geringen Parasitämie führt (siehe Kapitel 5.2.2). Aber auch hier gibt es gegenteilige Meinungen. Vermutlich hängt dies wiederum mit der inokulierten Anzahl der Parasiten zusammen.

Ob *P. ovale* hauptsächlich bei Kindern vorkommt, ist so nicht zu beantworten (siehe Kapitel 5.2.3). Eine *P. ovale*-Infektion wird zu einem großen Teil bei Kindern festgestellt.⁸⁹⁸ Festzuhalten ist aber: Kinder sind von allen humanpathogenen Plasmodienarten betroffen; sie sind auch Gegenstand von vielen Studien zur Malaria. Dies erklärt, dass auch bei *P. ovale*-Infektionen Kinder als stark betroffen gelten.

Dass *P. ovale* nicht nur eine leichte Klinik hervorrufen kann, zeigt Kapitel 5.2.4. Hier werden Erkrankungen aufgezeigt, die mit einer *P. ovale*-Infektion in Verbindung gebracht werden, so z. B. der Milzriss oder die Thrombozytopenie.

Um die Fallbeispiele in Kapitel 5.4. als Rückfall, als *relapse*, einordnen zu können muss die Behandlung mit einem entsprechenden Medikament, das Blutschizonten eliminiert, gegeben sein. Daher werden in Kapitel 5.3 zunächst ausgewählte Medikamente, die in Kapitel 5.4. Erwähnung finden, vorgestellt; allen voran das oft eingesetzte Chinin (Kapitel 5.3.1). Es folgen die Erläuterungen zur den ersten synthetischen Medikamenten Plasmochin und Atebrin, die insbesondere in den 30iger und 40iger Jahren eingesetzt werden (Kapitel 5.3.2 und Kapitel 5.3.3). An die Stelle des Chinins tritt nach dem Zweiten Weltkrieg das Chloroquin (Kapitel 5.3.4) als das Malariamittel schlechthin. Bis auf das Plasmochin, welchem man eine Rezidiv verhütende Eigenschaft nachsagt,⁸⁹⁹ sind dies jedoch alles Mittel die Blutschizonten eliminieren. Nur das Primaquin besitzt Eigenschaften, um auch gegen die Gewebeparasiten vorzugehen (Kapitel 5.3.5), die jedoch bis heute nicht ganz geklärt sind.

Den Hauptabschnitt dieses Kapitels bildet jedoch die Darlegung der Fallbeispiele, die für einen Nachweis von Gewebeparasiten herangezogen werden können (Kapitel 5.4). Insgesamt werden 62 Fallbeispiele unter verschiedenen Kategorien untersucht. Zunächst werden Beispiele vorgestellt, die als *long latency* eingruppiert werden können. Hier stellen 22 Fallbeispiele insgesamt ca. 120 Infektionen vor, die unter diese

⁸⁹⁷ Chin und Contacos 1966, S. 2

⁸⁹⁸ siehe z. B. Faye et al. 2002

⁸⁹⁹ Kikuth 1942, S. 1026

Kategorie fallen (Kapitel 5.4.1). Dabei wird beispielsweise bei einem Fallbeispiel (Nr. 10) eine Latenzzeit von ca. 2 Jahren und 10 Monaten nachgewiesen. Die Frage, ob Rückfälle bei *P. ovale* auftreten oder nicht, wird hauptsächlich durch Kapitel 5.4.3 und 5.4.4 beantwortet. Hingegen können einige wenige Beispiele gefunden werden, die dafür plädieren, dass *P. ovale* selten Rückfälle hervorruft (Kapitel 5.4.2).

Es gibt einige Fallbeispiele, bei denen es Unklarheiten gibt, ob hier ein Rückfall durch *P. ovale* vorliegt oder nicht. Es sind verschiedene Hypothesen möglich, die dargelegt werden. Diese Fallbeispiele werden in Kapitel 5.4.3 aufgeführt, insgesamt sind es 15 Fallbeispiele (Nr. 29-43). Dabei werden zwei Fallbeispiele (Nr. 42 und 43) gesondert behandelt, da hier eine Primaquin-Therapie erfolgte, die versagte. Eindeutige Berichte, die für einen Rückfall sprechen, finden sich in Kapitel 5.4.4 (insgesamt 19 Fallbeispiele, Nr. 44-62). Auch hier werden Beispiele, die mit einer versagenden Primaquin-Therapie einhergehen, gesondert behandelt (Kapitel 5.4.4.3).

Festzuhalten ist: Insgesamt werden in Kapitel 5.4.2 und Kapitel 5.4.4 41 klinische Beispiele vorgestellt, die Rückfälle bei *P. ovale* aufweisen; hinzu kommen die in Kapitel 3.4.3 aufgeführten 15 Einzelfallbeispiele, in denen möglicherweise Rückfälle bei *P. ovale* aufgetreten sind.

5.5.2 Diskussion

Um einen Rückfall mit Sicherheit zu diagnostizieren müssen verschiedene Voraussetzungen gegeben sein: Die Erstinfektion muss wie der Rückfall durch ein und dieselbe Plasmodiumspezies initiiert worden sein; die Erstinfektion muss durch ein Blutschizontenmittel erfolgreich therapiert worden sein, so dass keine Parasiten mehr im Blut vorhanden sind. Bereits bei der ersten Voraussetzung können Probleme auftreten. Wie fast die meisten Fallbeispiele aus Kapitel 5.4.3 zeigen, ist die Erstinfektion nicht immer auf ein humanpathogenes Plasmodium eindeutig zurückzuführen. Dies trifft vor allem auf die Beispiele aus den 30iger und 40iger Jahre des 20. Jahrhunderts zu (z. B. Nr. 29-36). Daher lässt sich bei diesen Fallbeispielen nur eine Vermutung ableiten, dass es sich um Rückfälle handelt. Klare Aussagen können nicht getroffen werden.

Eine weitere Ungewissheit bei der Festlegung auf einen Rückfall bei *P. ovale* besteht durch den in der Literatur häufig angesprochenen „milden“ Verlauf einer *P. ovale*-Infektion. In Fallbeispiel Nr. 31 hat der Patient während seines Aufenthaltes in Sierra Leone 1935 gelegentlich milde Fieberattacken. Eine Infektion mit *P. ovale* wurde erst im Mai 1936 diagnostiziert. Unbekannt ist, ob er während seines Aufenthaltes in Afrika eine Prophylaxe oder eine Malariatherapie erhalten hat. So kann auch hier nur über einen Rückfall spekuliert werden, ohne dass eine klare Aussage getroffen werden kann.

Ähnliches trifft bei Fallbeispiel Nr. 16 zu. Der Arzt und Malariologe William Chin infiziert sich in Westafrika mit *P. ovale*. Während seines Aufenthaltes hat er geringfügig Fieber, verspürt ein Unwohlsein und hat Durchfall. Könnten dies Symptome einer nicht

erkannten Malariainfektion gewesen sein? Mit Sicherheit ist dies nicht zu sagen. Daher liegt hier, wie die Autoren festhalten⁹⁰⁰, eher eine *long latency* vor, die in diesem Beispiel eine Zeitspanne von bis zu 3 Jahren umfassen kann, da der genau Zeitpunkt der Inokulation der Parasiten nicht festzustellen ist.

Ein genauer Zeitraum für eine *long latency* oder einen Rückfall ist selten zu ermitteln, denn der Zeitpunkt der Erstinfektion ist selten genau zu bestimmen. Als Beispiel soll hier der Fall Nr. 10 dienen. Der Patient hielt sich für 26 Monate in Angola auf. Von dort ist keine Malariainfektion bekannt. Er kehrt im Oktober 1979 nach Kuba zurück. Kuba ist Malaria frei und obwohl er sich nach seiner Rückkehr nicht mehr im Ausland aufhält, weist er im August 1982 eine *P. ovale*-Infektion auf. Die Inokulation des Parasiten muss in Angola erfolgt sein. Nur wann, ist nicht bekannt. Daher ist hier ein genauer Zeitraum für diese *long latency* nicht zu bestimmen.

Ähnliches gilt für das Rückfall-Beispiel Nr. 55. Auch hier ist die Erstinfektion nicht näher bestimmbar. Der Patient, ein Nigerianer, hatte in seinem Heimatland mehrere Malariainfektionen, wobei über diese kaum etwas bekannt ist. Den letzten Ausbruch hatte er sechs Jahre, bevor er in die USA ausreiste, in der er nun seit vier Jahren lebt, ohne sie verlassen zu haben. Auch hier muss die Infektion mit *P. ovale* in Nigeria vor seiner Ausreise erfolgt sein. Ein genauer Zeitpunkt der Inokulation ist nicht zu eruieren. Unklar bleibt bei diesem Beispiel (Nr. 55) auch der auslösende Parasit der in Nigeria stattgefundenen Malariainfektionen. In erster Linie würde man an eine *P. falciparum*-Infektion denken, an den Parasiten, der am häufigsten eine Infektion in Afrika auslöst. Da aber bei dem Patienten in den USA kein anderer Parasit nachgewiesen wurde, als *P. ovale*, könnte man auch an eine Mischinfektion denken. Allerdings wären hier nur noch Vermutungen anzustellen und keine klaren Aussagen zu treffen.

Wie in Kapitel 3.3.3 dargelegt, kommt *P. ovale* häufig in Mischinfektionen vor. Die Frage ist nur, ob eine erfolgreiche *P. falciparum*-Therapie auch auf eine *P. ovale*-Infektion Einfluss nimmt. Keines der hier aufgeführten Fallbeispiele zeigt eindeutig eine *P. ovale*-Infektion, die mit einer *P. falciparum*-Infektion als Mischinfektion einhergeht. Als mögliches Beispiel einer wahrscheinlichen Mischinfektion kann Fallbeispiel 21 angeführt werden. In diesem Fallbeispiel hatte der 36jährige Soldat während seines Aufenthaltes an der Elfenbeinküste im Juni 2004 eine nachgewiesene *P. falciparum*-Infektion. Über die Behandlung ist nichts Näheres bekannt. Sie wird aber vermutlich durchgeführt worden sein. Nach seinem Aufenthalt an der Elfenbeinküste war er in keinem weiteren malariaendemischen Land, so dass er sich nur dort mit *P. ovale* infizieren konnte. Diese Infektion tritt erst im März 2010 in Frankreich zu Tage. Die Möglichkeit besteht, dass er sich an der Elfenbeinküste eine Mischinfektion zugezogen hat. Aber eine klare Aussage über die Auswirkung der Behandlung der *P. falciparum*-Infektion auf die *P. ovale*-Infektion kann hier nicht getroffen werden, da zu viele Unsicherheiten vorhanden sind: so z. B. die Frage, ob *P. ovale* vielleicht durch den

⁹⁰⁰ Chin und Contacos 1966

dominanteren Parasiten, *P. falciparum*, unterdrückt wurde und daher nicht zu Tage tritt; oder ob die *P. ovale*-Infektion auf Grund der geringen Parasitämie vielleicht nicht erkannt wurde. Es gibt zu viele Unwägbarkeiten, um hier klare Aussagen treffen zu können.

Die Therapie der *P. ovale*-Infektionen in diesen Beispielen werden in den frühen Jahren mangels Primaquin mittels Blutschizontenmittel durchgeführt. Eingesetzt werden beispielsweise Chinin und Atebrin, sowie das als Rezidiv verhütend geltende Plasmochin (siehe Kapitel 5.3). Es ist nicht bekannt, ob die mit diesen Mitteln, die gegen die *Hypnozoiten* kaum etwas bewirken, behandelten Patienten irgendwann wieder eine *P. ovale*-Infektion aufgewiesen haben. Als die Behandlungsmöglichkeit der *Hypnozoiten* einer *P. ovale*-Infektion wird Primaquin angesehen. Jedoch gibt es bei den wenigen Fallbeispielen, die hier mit Primaquin behandelt wurden, auch einige Fälle, in denen Primaquin als Therapie versagt hat, so z. B. Fallbeispiel 42. In diesem Beispiel wird Primaquin als Prophylaxe eingesetzt. Der 21jährige Soldat ist 1966/1967 in Vietnam stationiert und erhält als Prophylaxe Chloroquin und Primaquin. Trotz dieser Prophylaxe wird bei ihm im November 1967 eine *P. ovale*-Infektion diagnostiziert. Möglicherweise wurde in diesem Fall Primaquin (45 mg 1 x wöchentlich) therapeutisch nicht richtig eingesetzt, so dass eine *P. ovale*-Infektion zustande kam.

Die als regulär geltende Therapie mit Primaquin wird mit 15 mg pro Tag für zwei Wochen in der Literatur angegeben (siehe Tabelle in Kapitel 5.3.5). Hervorzuheben ist, dass diese Standarddosis bei den Fallbeispielen Nr. 57-62 versagte und es trotz der mit Primaquin behandelten Erstinfektion zu einem Rückfall kommt. Erst eine erhöhte Dosis und eine längere Therapiedauer kann die *P. ovale*-Infektion eliminieren. Ein Versagen der Primaquin-Therapie ist auch bei *P. vivax* bekannt.⁹⁰¹

Wie bereits in Kapitel 5.4.2 angeführt, gab es lange Zeit Zweifel, ob Rückfälle bei *P. ovale* auftreten oder nicht. Damit verbunden ist die Frage, ob diese Rückfälle auf *Hypnozoiten* zurückzuführen sind oder nicht. Betrachtet man nun die hier vorgestellten Fallbeispiele werden die Erkenntnisse zu den Rückfällen bei *P. ovale* hauptsächlich aus Studien und der Behandlung von Paralytikern gezogen, ohne dass dies in der Literatur wiederzufinden ist. Die Unsicherheit hinsichtlich der Rückfälle bei *P. ovale*, die sich in den 50iger und 60iger Jahren des letzten Jahrhunderts manifestiert, liegt vermutlich in den Beobachtungen bei dem Verlauf der Erkrankung bei Paralytikern begründet. Hier soll stellvertretend das Fallbeispiel 24 aufgeführt werden, welches bei 200 Patienten (durch Mücken infiziert) nur einen Rückfall auflistet. Kapitel 5.4.3 zeigt wie viele Unwägbarkeiten es bei Fallbeispielen gibt, die eine natürliche Infektion aufweisen, um mit Sicherheit von einem Rückfall ausgehen zu können. Hinzu kommt, dass diese Fallbeispiele nicht jedem bekannt sein dürften.

Ausschlaggebend für die Meinungsbildung in den 70iger Jahren, dass *P. ovale* Rückfälle produziert, könnte Fallbeispiel 46 sein. Dieses durch den Malariologen

⁹⁰¹ Krotoski 1980; Rombo et al. 1987; Collins und Jeffery 1996; Goller et al. 2007; Chiang et al. 2012

William Chin und Mitarbeiter durchgeführte Experiment an fünf Freiwilligen zählt insgesamt 10 Rückfälle auf, wobei jeder der fünf Freiwilligen einen oder mehrere Rückfälle aufweist. Die Durchführung und das Resultat sind beeindruckend. Alle Teilnehmer an diesem Experiment wurden durch Chinin oder Chloroquin behandelt und alle weisen trotz Behandlung mit einem Blutschizontenmittel Rückfälle auf. Ein Rückschluss, dass hier Gewebeparasiten für diese Rückfälle ausschlaggebend sind, ist leicht möglich. Und doch bleiben Fragen offen, da das Experiment nicht in allen Anwendungen transparent ist. So bleibt die Frage offen, durch wie viele Sporozoiten die Infektionen hervorgerufen werden. Denn wie bereits bei der Beurteilung des Fallbeispiels 46 angeführt, wird in Kapitel 4.4.2 dargelegt, dass ein Zusammenhang zwischen der Inokulation einer größeren Anzahl von Sporozoiten und der Auslösung von Rückfällen bestehen kann. Darüber kann hier aber keine Aussage getroffen werden, da die Anzahl der Sporozoiten nicht bekannt ist.

6. Fazit

Gegenstand dieser Literaturanalyse ist das *Plasmodium ovale*, ein humanpathogener Parasit, der bei infizierten Menschen Malaria auslösen kann. Untersucht wurde, wie dieser Parasit in der Forschungsliteratur dargestellt und etabliert wurde (Kapitel 3). Lange Zeit wurde *P. ovale* weitestgehend nur von der englisch-sprachigen Literatur als vierte humanpathogene Spezies angesehen. Erst allmählich setzte sich die Ansicht, dass *P. ovale* keine Variante von *P. vivax* darstellt, auch in anderen Ländern durch (Kapitel 3.1). Dies gilt beispielsweise für italienische Forscher, die *P. ovale* lange Zeit als eine Variante von *P. vivax* angesehen haben. Auch wenn *P. ovale* als eine vierte humanpathogene Spezies angesehen wurde, stand es lange Zeit im Schatten von *P. vivax*, das als eng mit ihm verwandt galt. Neue genetische Forschungen untermauern jedoch das erste Fazit dieser Arbeit über *P. ovale*:

***P. ovale* ist ein eigenständiges humanpathogenes Plasmodium, welches eine eigene Entwicklung durchläuft und von keiner anderen Spezies abhängt.**

Phylogenetische Stammbäume (Kapitel 3.2.6) zeigen sogar eher eine Nähe von *P. ovale* zu *P. malariae* auf.

Die Untersuchung der Epidemiologie des Parasiten führt zahlreiche Beispiele des Auftretens von *P. ovale* an (Kapitel 3.4). Wurde der Parasit zunächst nur in Afrika und in einigen Teilen Südostasiens verortet, ist als zweites Fazit dieser Arbeit festzuhalten:

***P. ovale* kommt in zahlreichen Regionen Afrikas südlich der Sahara, Asiens – von Vietnam, über Pakistan bis Papua-Neuguinea – sowie in Mittel- und Südamerika vor.**

Das Vorkommen des Parasiten erscheint mit den endemischen Malariagebieten auf der Weltkarte vergleichbar.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung der Rückfälle bei *P. ovale*-Infektionen. Als Ursache der Rückfälle bei verschiedenen Affen- und humanpathogenen Plasmodienarten werden Gewebeparasiten angesehen, die in der Leber lokalisiert werden (Kapitel 4). Es sind ruhende Parasiten, die erst nach einer gewissen Zeit erneut zu einer weiteren Malariaerkrankung führen können. Die Erstinfektion, die kurz nach Inokulation des Parasiten ausbricht, ist zum Zeitpunkt des Rückfalls schon therapiert und überwunden. Ruhende Parasiten wurden Anfang der 80iger Jahre mittels der Immunfluoreszenz durch eine Forschergruppe um Wojciech Krotoski bei *P. cynomolgi* und *P. vivax* nachgewiesen. Diese ruhenden Parasiten werden in der Forschung Hypnozoiten genannt und gelten als Auslöser von true relapse bei *P. vivax* und *P. ovale*. Damit muss als drittes Fazit dieser Arbeit die Feststellung getroffen werden:

‚Hypnozoiten‘ wurden bislang bei *P. ovale* mittels Fluoreszenzmikroskopie nicht nachgewiesen.

Der Grund dafür liegt schlichtweg darin, dass kein Experiment mit *P. ovale* mit der Immunfluoreszenz durchgeführt wurde. Die Ergebnisse von *P. vivax* und *P. cynomolgi* wurden seinerzeit ohne weiteres im Analogieschluss auf das damals dem *P. vivax* als ähnlich geltenden *P. ovale* übertragen. Wenn man von dieser nicht vorhandenen Verwandtschaft absieht, stellt sich die Frage: Warum ging die Literatur davon aus, dass *P. ovale* Rückfälle initiieren kann?

Der Grund sind klinische Fallbeispiele, die Rückfälle bei *P. ovale*-Infektionen beschreiben (Kapitel 5.4). Insgesamt werden in dieser Arbeit ca. 120 Infektionen vorgestellt, die in die Kategorie *long latency* fallen. Dies sind Beispiele, bei denen eine *P. ovale*-Infektion erst nach einer längeren Latenzzeit ausbricht. Sie sind zwar nicht beweisend für ruhende Parasiten, stellen aber die Fragen, warum die Infektion erst verspätet ausbricht und warum dies möglich ist. Außerdem werden 41 klinische Beispiele aufgeführt, in denen Rückfälle bei *P. ovale* beschrieben werden. Diese geringe Anzahl, deren Berichte nicht immer ganz überzeugen, steht allerdings eine große Anzahl von *P. ovale*-Fällen gegenüber, die nicht zu Rückfällen geführt haben (siehe Tabellen aus Kapitel 3). Als viertes Fazit kann somit festgehalten werden:

Klinische Fallbeschreibungen legen den Schluss nahe, dass *P. ovale* persistierende Formen ausbildet. Es kann zu einem verzögerten Ausbrechen der Infektion oder zu Rückfällen bei *P. ovale* kommen.

Damit könnte diese Arbeit abgeschlossen werden. Jedoch ist die daraus resultierende und in der Forschungsliteratur angewandte Argumentationskette zu hinterfragen. Als Argumentationskette sind folgende Schlussfolgerungen gemeint:

***P. ovale* initiiert Rückfälle. → Daraus wird geschlossen, dass *P. ovale* ‚Hypnozoiten‘ ausbildet. → Da *P. ovale* ‚Hypnozoiten‘ bildet, benötigt jede *P. ovale*-Infektion eine Therapie mit Primaquin.**

Sind diese Schlussfolgerungen wirklich so einfach zu formulieren? Oder ist das Problem der Rückfälle bei Malariaerkrankungen nicht facettenreicher als wir annehmen?

Die Frage, ob jede *P. ovale*-Infektion zwingend eine Primaquin Behandlung benötigt, ist aus der Literatur nicht zu beantworten. Seit seiner Einführung wird bei *P. ovale* nahezu regelhaft Primaquin gegeben. Wegen dieser üblichen Medikamentengabe kann daher nicht nachgewiesen werden, ob es zu einem Rückfall gekommen wäre oder nicht.

Auch die Frage, wie Rückfälle entstehen und wie sie biologisch zu verstehen sind, kann noch nicht als geklärt gelten. Ausgangspunkt für die Überlegungen zu Rückfällen

bei der Malaria ist das erneute Auftreten einer Malariaerkrankung, nach dem eine Erstinfektion behandelt und der Parasit aus dem Blut verschwunden ist. Wieso kommt es zu einem erneuten Auftreten der Malariaerkrankung? Ruhende, persistierende Parasiten sind eine Möglichkeit. Jedoch zeigen Kapitel 4.4 und Kapitel 4.5, dass diese Annahme auf vielen Unwägbarkeiten beruht. Die Forschergruppe um Krotoski moniert selber, dass eine Umwandlung von einem *Hypnozoiten* in einen Schizonten nicht beobachtet werden konnte.⁹⁰² Bei der Immunfluoreszenzmikroskopie handelt es sich um eine Momentaufnahme im Lebenszyklus des Parasiten. Der gesamte Lebenszyklus wird indes nicht dargestellt. Festzustellen ist, so schreibt L. H. Schmidt 1986: „[] the total absence of morphologic evidence attesting to maturation of hypnozoites to forms comparable to pre-erythrocytic schizonts.“⁹⁰³

Neue Impulse können Überlegungen geben, die 2007 in *The Journal of Infectious Diseases* durch Mallika Imwong et al.⁹⁰⁴ und Nanhua Chen et al.⁹⁰⁵ in die Diskussion eingebracht worden sind. Gegenstand dieser Untersuchungen ist allerdings *P. vivax*. Ob die Ergebnisse auf *P. ovale* übertragen werden können, bleibt dahingestellt. So bleibt wieder nur die Möglichkeit, nicht über *P. ovale*, sondern über *P. vivax* dem Mysterium der Rückfälle bei der Malaria auf der Spur zu bleiben.

Imwong et al. untersuchen genetisch das Blut von 149 Patienten, die sich in Thailand, Myanmar und Indien mit *P. vivax* infiziert haben. Dabei finden sie Folgendes heraus: „Overall, 89 (60 %) of 149 paired samples were genetically distinct from each other (61% of samples from Thailand, 61% of samples from Myanmar, and 55% of samples from India). Microsatellite genotyping revealed that, in some cases, new parasite genotypes appeared in the infection causing recurrence together with the genotype causing the primary infection.“⁹⁰⁶ In ihrer Diskussion halten sie fest: „Contrary to general expectation, the *P. vivax* infections causing relapses were usually caused by parasites that were genetically distinct from those that caused the acute infection. [], these data indicate that the hypnozoites activated after treatment usually arise from a subset of sporozoites different from that which caused the initial infection.“⁹⁰⁷

Demzufolge sind in genetischer Sicht zumindest bei dieser Untersuchung die Parasiten, die die Erstinfektion auslösen, verschieden von den Parasiten, die den Rückfall auslösen. Die Forscher sprechen von heterologen Parasiten. Wie kommt es dazu? „[] either (1) there was simultaneous inoculation of different genotypes by a single mosquito or by different mosquitoes within a short period (i.e., 1 or 2 days); or (2) multiple inoculations occurred over a longer period, and the acute infection activated dormant hypnozoites originating from an earlier inoculation. [] how

⁹⁰² Garnham et al. 1983, S. 737

⁹⁰³ Schmidt 1986, S. 1095

⁹⁰⁴ Imwong et al. 2007

⁹⁰⁵ Chen et al. 2007

⁹⁰⁶ Imwong et al. 2007, S. 931

⁹⁰⁷ Imwong et al. 2007, S. 932

activation of the hypnozoites of heterologous genotype occurs is unknown.⁹⁰⁸ Erinnert sei hier an die Überlegungen russischer Wissenschaftler⁹⁰⁹ aus den 1970iger Jahren, die bereits damals von einer heterologen Mischung an Sporozoiten ausgegangen sind. Chen et al. untersuchen *relapse patterns* bei australischen Soldaten, die durch ihren Einsatz in Ost-Timor mit *P. vivax* infiziert wurden. In ihrer Diskussion stellen sie heraus: „Genotyping indicated that samples from ADF [Australian Defence Force] personnel with *P. vivax* relapses were almost exclusively clonal (99% of samples), compared with only 65% of East Timorese samples (presumably, both primary infection and relapse samples). This finding suggests that relapses result from activation of a single allelic type of hypnozoites. [] The activation of a single hypnozoites genotype, when multiple genotypes were present in the liver, suggests coordination of hypnozoites activation and not triggering by a general (nonspecific) environmental or host factor. [] This led us to hypothesize that the hypnozoites were activated according to a genetically determined biological clock (i.e., hypnozoites initiated blood-stage infections at definite, genetically predetermined intervals). [] Our data suggest that a single clone of *P. vivax* can cause a primary infection and a few relapses at varying intervals. Infections with multiple *P. vivax* strains, whether through multiple infectious bites or through a single infectious bite inoculating multiple strains, give rise to multiple relapses at various predetermined intervals.“⁹¹⁰

In seinem Kommentar im Anschluss an die beiden Artikel von Imwong et al. und Chen et al. kommentiert William Collins in derselben Ausgabe des *Journal of Infectious Diseases*: „These investigators have firmly established that the sporozoites responsible for causing the primary attack and those causing the relapses are genotypically different and that, even in areas of low endemicity, the mosquito introduces sporozoites that are a mix of differing genotypes. Two questions remain to be answered. First, does such variation in genotype depend on the bites from mosquitoes that had multiple oocysts, suggesting that most blood-stage infections contain multiple genotypes? Second, do sporozoites from single oocysts produce sporozoites with different relapse potential? The findings reported support the opinion of previous investigators that sporozoites/hypnozoites are predetermined to develop at a certain time interval to produce relapse. A suggested outcome of this hypothesis would be that a greater number of bites from infected mosquitoes would result in an increased number of relapses due to parasites having different genotypes, particularly in an area with high-density transmission.“⁹¹¹

Auf die hier aufgeführten Untersuchungen geht Nicholas White in einem Aufsatz im *Malaria Journal* 2011 ausführlich ein.⁹¹² Um Rückfälle zu erklären, stellt er die Hypothese der „Activation of latent hypnozoites (ALH)“ auf. Diese Hypothese basiert

⁹⁰⁸ Imwong et al. 2007, S. 932

⁹⁰⁹ Lysenko et al. 1977

⁹¹⁰ Chen et al. 2007, S. 940

⁹¹¹ Collins 2007, S. 919–920

⁹¹² White 2011

auf der Annahme, dass in der Leber verschiedene persistierende Genotypen von *P. vivax* existieren, die durch die Inokulation weiterer Parasiten aktiviert werden. „Overall it seems most likely that the illness associated with the infection itself is the activator in *P. vivax* relapses, and that each symptomatic episode provides an activation stimulus which may give rise to the next relapse.“⁹¹³ Anzumerken ist, dass White den Hypnozoiten als “unactivated sporozoite betrachtet,⁹¹⁴ eine Sichtweise, die schon Augusto Corradetti⁹¹⁵ 1985 vertrat (siehe Kapitel 4.4.8).

Diese hier in Kürze dargelegten Untersuchungsergebnisse und Hypothesen sollen einen Ausblick darauf geben, dass die Frage der Rückfälle bei der Malaria, und somit auch bei *P. ovale*, noch nicht hinreichend geklärt ist. Viele bekannte Fragen bleiben offen. Weitere Fragen ergeben sich erst jetzt durch die neu hinzugewonnenen Erkenntnisse, die ihrerseits auf neuen methodischen Möglichkeiten beruhen. Das Problem der Rückfälle generell und bei *P. ovale* speziell ist noch nicht verstanden.

⁹¹³ White 2011, S. 26–27

⁹¹⁴ White 2011, S. 28

⁹¹⁵ Corradetti 1985, S. 880

Literatur- und Quellenverzeichnis

PONS Globalwörterbuch Lateinisch-Deutsch (1990). Stuttgart.

Adler, Saul; Zuckerman, Avivah (1952): Observations of the morphology of a strain of *Plasmodium ovale*. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 46 (4), S. 289–297.

Afari, E. A.; Nakano, T.; Binka, F.; Owusu-Agyei, S.; Asigbee, J. (1993): Seasonal characteristics of malaria infection in under-five children of a rural community in southern Ghana. In: *West African journal of medicine* 12 (1), S. 39–42.

Allen, A. V.; Lowenthal, M. N. (1968). In: *The Medical journal of Zambia* 2, S. 55.

Al-Maktari, Mohamed T.; Bassiouny, H. K. (1999): *Ovale* malaria: a case report from the Republic of Yemen. In: *East Mediterranean Health Journal* 5 (4), S. 826–828.

Al-Maktari, Mohamed T.; Bassiouny, Hassan K.; Al-Hamd, Zeinab S.; Assabri, Ali M.; El-Massry, Abdel Ghany; Shatat, Hanan Z. (2003): Malaria status in Al-Hodeidah Governorate, Yemen: malarionometric parasitic survey & chloroquine resistance *P. falciparum* local strain. In: *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 33 (2), S. 361–372.

Alves, W.; Schinazi, L. A.; Aniceto, F. (1968): *Plasmodium ovale* infections in the Philippines. In: *Bulletin of the World Health Organization* 39 (3), S. 494–495.

Alves, William (1939): Two European Infections with *P. ovale* in Southern Rhodesia. In: *South African Medical Journal* 13 (7), S. 250–251.

Angus, B. J.; Thanikkul, K.; Silamut, K.; White, N. J.; Udomsangpetch, R. (1996): Short report: Rosette formation in *Plasmodium ovale* infection. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 55 (5), S. 560–561.

Anschütz, Germán (1909): Über die Entwicklungsgang des "Haemoproteus orizivoraen" nov. spec. In: *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* 51 (6), S. 654–659.

Anschütz, Germán (1910): Über Übertragungsversuche von *Haemoproteus Orizivoraen* und *Trypanosoma paduae*, nebst Bemerkung über den Entwicklungsgang der ersteren. In: *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* 54 (4), S. 328–331.

Anthony, R. L.; Bangs, M. J.; Hamzah, N.; Basri, H.; Purnomo; Subianto, B. (1992): Heightened transmission of stable malaria in an isolated population in the highlands of Irian Jaya, Indonesia. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 47 (3), S. 346–356.

Archibald, H. Munro (1956): Malaria in south-western and north-western Nigerian communities. In: *Bulletin of the World Health Organization* 15 (3-5), S. 695–709.

Argutinsky, P. (1903): Zur Kenntniss der Tropicaparasiten (*Plasmodium praecox* Gr. u. Fel.). Die Tüpfelung der Wirtszellen der Halbmonde. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 34 (2), S. 144–148.

Armstrong, J. C. (1969): *Plasmodium ovale* endemic in Ethiopia. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 63 (2), S. 287–288.

Baird, J. Kevin; Hoffman, Stephen L. (2004): Primaquine therapy for malaria. In: *Clinical Infectious Diseases* 39 (9), S. 1336–1345.

Baird, J. Kevin; Masbar, Purnomo; Masbar, Sofyan (1990): *Plasmodium ovale* in Indonesia. In: *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 21 (4), S. 541–544.

- Bangs, M. J.; Purnomo; Anthony, R. L. (1992): *Plasmodium ovale* in the highlands of Irian Jaya, Indonesia. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 86 (3), S. 307–308.
- Barber, M. A.; Olinger, M. T.; Putmam, P. (1931): Studies on malaria in Southern Nigeria. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 25, S. 461–58.
- Barnish, G.; Maude, G. H.; Bockarie, M. J.; Erunkulu, O. A.; Dumbuya, M. S.; Greenwood, B. M. (1993): Malaria in a rural area of Sierra Leone. II. Parasitological and related results from pre- and post-rains clinical surveys. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 87 (2), S. 137–148.
- Bauffe, Frédérique; Desplans, Jérôme; Fraiser, Christophe; Parzy, Daniel (2012): Real-time PCR assay for discrimination of *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* in the Ivory Coast and in the Comoros Islands. In: *Malaria Journal* 11 (307), S. 1–8.
- Baufine-Ducrocq, H.; Geslin, P.; Couzineau, P.; Rousset, J. J. (1970): Circonstances du diagnostic du paludisme à *P. ovale*. In: *Le concours médical* 92, S. 537–541.
- Bayram Delibas, Songül; Akisu, Ciler; Aksoy, Ümit; Özkoc, Soykan; Sari, Bülent; Tekis, Dilek; Biberoglu, Kadir (2005): *Plasmodium falciparum* ve *Plasmodium ovale*' nin Etken Oldugu Importe Bir Miks Sitma Olgusu. In: *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 29 (2), S. 63–67.
- Beet, E. A. (1945): A note on *Plasmodium ovale*. In: *East African Medical Journal* 22, S. 85.
- Ben-Harel, S. (1923): Studies of bird malaria in relation to the mechanism of relapse. In: *American Journal of Hygiene* 3 (652–685). Online verfügbar unter www.aje.oxfordjournals.org/cgi/reprint/3/6/652.
- Björkman, A.; Hedman, P.; Brohult, J.; Willcox, M.; Diamant, I.; Pehrsson, P. O. et al. (1985): Different malaria control activities in an area of Liberia-effects on malariometric parameters. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 79 (3), S. 239–246.
- Blair, D. M. (1938): Infections with *Plasmodium ovale* stephensi in southern Rhodesia. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 32 (2), S. 229–236.
- Bock, Erich (1939a): Über morphologische Veränderungen menschlicher Malariaparasiten durch Atebrineinwirkung. In: *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene* 43 (5), S. 209–214.
- Bock, Erich (1939b): Zur Epidemiologie, Klinik und Parasitologie der durch das *Plasmodium ovale* Stephens 1922 hervorgerufene Malaria. In: *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Pathologie und Therapie exotischer Krankheiten* 43 (8), S. 327–352.
- Bodylevsky, V. N. (1966): [Detection of *Plasmodium ovale* in Inhabitants of the Krasnodar Region infected in Guinea]. In: *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 35 (6), S. 730.
- Bottieau, Emmanuel; Clerinx, Jan; Van den Enden, Erwin; van Esbroeck, Marjan; Colebunders, Robert; van Gompel, Alfons; van Den Ende, Jef (2006): Imported non-*Plasmodium falciparum* malaria: a five-year prospective study in a European referral center. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 75 (1), S. 133–138.
- Bottieau, Emmanuel; van Gompel, Alfons; Peetermans, Willy E. (2005): Failure of primaquine therapy for the treatment of *Plasmodium ovale* malaria. In: *Clinical Infectious Diseases* 41 (10), S. 1544–1545.
- Boyd, Mark Frederick (1949a): Historical Review. In: Mark Frederick Boyd (Hg.): *Malariology. A Comprehensive survey of all aspects of this group of Diseases from a global standpoint*. 2 Bände. London, S. 3–28.

- Boyd, Mark Frederick (Hg.) (1949b): Malariology. A Comprehensive survey of all aspects of this group of Diseases from a global standpoint. 2 Bände. London.
- Boyd, Mark Frederick; Stratman-Thomas, Warren K. (1934): Studies on benign tertian malaria. 7. Some observations on inoculation and onset. In: *The American Journal of Hygiene* 20, S. 488–495.
- Bray, Robert Stow (1957a): Additional notes on the tissue stages of *Plasmodium cynomolgi*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 51, S. 248–252.
- Bray, Robert Stow (1957b): *Plasmodium ovale* in Liberia. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 6, S. 961–970.
- Bray, Robert Stow (1957c): Studies on Malaria in chimpanzees. II. *Plasmodium vivax*. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 6 (3), S. 514–520.
- Bray, Robert Stow (1957d): Studies on Malaria in chimpanzees. IV. *Plasmodium ovale*. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 6 (4), S. 638–645.
- Bray, Robert Stow (1957e): Studies on the exo-erythrocytic cycle in the genus Plasmodium. London, Lewis: London School of Hygiene and Tropical Medicine, Memoir No. 12.
- Bray, Robert Stow (1959): Pre-erythrocytic Stages of Human Malaria Parasites: *Plasmodium malariae*. In: *British Medical Journal* 2 (5153), S. 679–680.
- Bray, Robert Stow (1960): Studies on malaria in chimpanzees. VIII. The experimental transmission and pre-erythrocytic phase of *plasmodium malariae*, with a note on the host-range of the parasit. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 9, S. 455–465.
- Bray, Robert Stow (1962): The fluorescent antibody test for malarial antibody, using small amounts of blood. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 56 (5), S. 436.
- Bray, Robert Stow (1967): The origin of relapses in human and simian malaria infections. In: *Journal of the Faculty of Medicine Bagdad* 9, S. 1–6.
- Bray, Robert Stow; Burgess, R. W.; Baker, J. R. (1963): Studies on malaria in chimpanzees. X. The presumed second generation of the tissue phase of *Plasmodium ovale*. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 12, S. 1–12.
- Bray, Robert Stow; Garnham, Percy Cyril Claude (1953): Effect of milk diet on *P. cynomolgi* infections in monkeys. In: *British Medical Journal* 1 (4821), S. 1200–1201.
- Bray, Robert Stow; Garnham, Percy Cyril Claude (1982): The life-cycle of primate malaria parasites. In: *British Medical Bulletin* 38 (2), S. 117–122.
- Bray, Robert Stow; Gunders, A. E. (1962): Studies on malaria in chimpanzees. IX. The distribution of the pre-erythrocytic forms of *Laverania falcipara*. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 11, S. 437–439.
- Bray, Robert Stow; Gunders, A. E. (1963): Studies on malaria in chimpanzees. XI. The early forms of the pre-erythrocytic phase of *Laverania falcipara*. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 12, S. 13–18.
- Bray, Robert Stow; Krotoski, Wojciech Antoni; Cogswell, Frank B.; Garnham, Percy Cyril Claude; Rodriguez, M.; Guy, M. W. et al. (1985): Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. III. Further attempts to find early forms and to correlate hypnozoites with growing exo-erythrocytic schizonts and parasitaemic relapses in *Plasmodium cynomolgi bastianellii* infections. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79 (2), S. 269–273.

- Bronner, Ulf; Divis, Paul C. S.; Färnert, Anna; Singh, Balbir (2009): Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. In: *Malaria Journal* 8:15, S. 1–5. Online verfügbar unter doi:10.1186/1475-2875-8-15.
- Brounst, G. (1949): Présence de *Plasmodium ovale* à Beyrouth (Liban). In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 42 (5/6), S. 257–259.
- Browne, E. N.; Frimpong, E.; Sievertsen, J.; Hagen, J.; Hamelmann, C.; Dietz, K. et al. (2000): Malariometric update for the rainforest and savanna of Ashanti region, Ghana. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 94 (1), S. 15–22.
- Bruce-Chwatt, Leonard Jan (1951): Malaria in Nigeria. In: *Bulletin of the World Health Organization* 4 (3), S. 301–327.
- Bruce-Chwatt, Leonard Jan (1952): Malaria in African infants and children in Southern Nigeria. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 46 (2), S. 173–200.
- Bruce-Chwatt, Leonard Jan (1963): A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of West African adults. I. In: *The West African medical journal* 12, S. 141–173.
- Bruce-Chwatt, Leonard Jan (1982): Imported malaria: an uninvited guest. In: *British Medical Bulletin* 38 (2), S. 179–185.
- Bruce-Chwatt, Leonard Jan (1984): Terminology of relapsing malaria: enigma variations. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 78 (6), S. 844–845.
- Bruce-Chwatt, Leonard Jan (1988): History of Malaria from prehistory to eradication. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 1. 2 Bände. Edinburgh, S. 2–59.
- Brug, Steffens Lambert (1940): Exo-erythrozytäre Malariaparasiten beim Menschen. In: *Rivista di Malariologia* 19, S. 226–229.
- Brug, Steffens Lambert (1941): Nachtrag zu meiner Arbeit "Exo-erythrozytäre Malariaparasiten beim Menschen. In: *Rivista di Malariologia* 20 (sez. I), S. 66–67.
- Brumpt, Emile (1949a): The Human Parasites of the Genus *Plasmodium*. In: Mark Frederick Boyd (Hg.): *Malariology. A Comprehensive survey of all aspects of this group of Diseases from a global standpoint*. 2 Bände. London, S. 65–121.
- Brumpt, Émile (1949b): Précis de parasitologie. 6. Aufl. 2 Bände. Paris: Masson.
- Buchner (1892): [Danilewsky, B.; Contribution à l'étude de la microbiose malarique.]. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Referate* 11, S. 513–515.
- Burgoine, Kathy L.; Bancone, Germana; Nosten, François (2010): The reality of using primaquine. In: *Malaria Journal* 9, S. 376.
- Cadigan, Francis C.; Desowitz, Robert S. (1969): Two case of *Plasmodium ovale* from central Thailand. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 63, S. 681–682.
- Calderaro, A.; Piccolo, G.; Perandin, F.; Gorrini, C.; Peruzzi, S.; Zuelli, C. et al. (2007): Genetic polymorphisms influence *Plasmodium ovale* PCR detection accuracy. In: *Journal of clinical microbiology* 45 (5), S. 1624–1627.
- Calderaro, Adriana; Piccolo, Giovanna; Gorrini, Chiara; Montecchini, Sara; Rossi, Sabina; Medici, Maria Cristina et al. (2012): A new real-time PCR for the detection of *Plasmodium ovale wallikeri*. In: *PLOS One* 7 (10(e48033)), S. 1–4.
- Canning, E. U. (1967): Vertebrates as hosts to Microsporidia, with special reference to rats infected with *Nosema cuniculi*. In: *Protozoology* 2, S. 197–205.

- Carter, Richard; Mendis, Kamini N. (2002): Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. In: *Clinical Microbiology Reviews* 15 (4), S. 564–594.
- Casini, G. (1939): La fase apigmentata di evoluzione dei plasmodidi nella malaria cronica. In: *Rivista di Malariologia* 18, S. 73.
- Catanei, A. (1923): Essai critique sur la morphologie des parasites du Paludisme. In: *Arch. Inst. Past. d'algerie* 1 (10-108????).
- Causer, Louise M.; Newman, Robert D.; Barber, Ann M.; Roberts, Jacquelin M.; Stennies, Gial; Bloland, Peter B. et al. (2002): Malaria Surveillance - United States, 2000. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 51, SS-5. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 9–23.
- Chadee, David D.; Le Maitre, A.; Dougdeen, R. M. A.; Laurent, E. (1983): A case of imported *Plasmodium ovale* infection in Trinidad, West Indies. In: *West Indian Medical Journal* 32 (1), S. 56–58.
- Charmot, G.; Bricaire, F.; Bastin, R. (1979): Paludisme à *Plasmodium ovale* en France. Probabilité d'un contrôle génétique de la durée d'incubation. In: *La Nouvelle Presse Médicale* 8 (1), S. 35–38.
- Chen, Nanhua; Auliff, Alyson; Rieckmann, Karl; Gatton, Michelle; Cheng, Qin (2007): Relapses of *Plasmodium vivax* infection result from clonal hypnozoites activated at predetermined intervals. In: *The Journal of Infectious Diseases* 195 (7), S. 934–941.
- Chiang, T-Y; Lin, W-C; Kuo, M-C; Ji, D-D; Fang, C-T (2012): Relapse of imported *vivax* malaria despite standard-dose primaquine therapy: an investigation with molecular genotyping analyses. In: *Clinical microbiology and infection* 18 (7), S. E232-E234.
- Chin, E.; Coatney, George Robert (1971): Relapse activity in sporozoite-induced infections with a West African strain of *Plasmodium ovale*. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 20 (6), S. 825–827.
- Chin, William; Contacos, Peter G. (1966): A recently isolated west african strain of *Plasmodium ovale*. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 15 (1), S. 1–2.
- Chin, William; Contacos, Peter G.; Buxbaum, J. N. (1966): The transmission of a West African strain of *Plasmodium ovale* by *Anopheles freeborni* and *Anopheles maculatus*. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 15 (5), S. 690–693.
- Chin, William; Contacos, Peter G.; Collins, William E.; Jeter, Marvin H.; Alpert, Edward (1968): Experimental mosquito-transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 17 (3), S. 355–358.
- Cinquetti, Gaël; Banal, Frédéric; Rondel, Candyce; Plancade, David; Saint Roman, Charlotte de; Adriamanantena, Dina et al. (2010): Splenic infarction during *Plasmodium ovale* acute malaria: first case reported. In: *Malaria Journal* 9, S. 288.
- Clyde, David Francis (1962): Malaria distribution in Tanganyika. Part I. In: *East African Medical Journal* 39, S. 528–535.
- Clyde, David Francis (1965): Malaria distribution in Tanganyika. VI. Western Tanzania. In: *East African Medical Journal* 42 (12), S. 695–707.
- Clyde, David Francis (1967): Malaria in Tanzania. London: Oxford Univ. Pr (Oxford medical publications).
- Clyde, David Francis; Emanuel, Elibariki (1965): Malaria distribution in Tanganyika. V. The north. In: *East African Medical Journal* 42 (8), S. 438–446.

- Clyde, David Francis; Mluba, S. (1964): Malaria distribution in Tanganyika. IV. Central Tanganyika. In: *East African Medical Journal* 41, S. 375–385.
- Clyde, David Francis; Msangi, A. S. (1963): Malaria distribution in Tanganyika. II. Tanga region. In: *East African Medical Journal* 40, S. 71–82.
- Clyde, David Francis; Mzoo, F. M. (1964): Malaria distribution in Tanganyika. III. The South-East. In: *East African Medical Journal* 41, S. 7–14.
- Coatney, George Robert (1976): Relapse in malaria - an emigma. In: *The Journal of Parasitology* 62 (1), S. 3–9.
- Coatney, George Robert; Collins, William E.; Warren, McWilson; Contacos, Peter G. (1971): The Primate Malarias. Washington.
- Coatney, George Robert; Cooper, W. Clark (1948): Recrudescence and relapses in vivax malaria. In: *Proceedings of the 4th International Congresses on Tropical Medicine and Malaria* 4, S. 629–639.
- Coatney, George Robert; Getz, Morton E. (1962): Primaquine and Quinocide as curative agents against Sporozoite-induced Chesson Strain Vivax Malaria. In: *Bulletin of the World Health Organization* 27 (2), S. 290–293.
- Cogswell, Frank B. (1992): The hypnozoite and relapse in primate malaria. In: *Clinical Microbiology Reviews* 5 (1), S. 26–35.
- Cogswell, Frank B.; Collins, William E.; Krotoski, Wojciech Antoni; Lowrie, Robert C. (1991): Hypnozoites of *Plasmodium simiovale*. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 45 (2), S. 211–213.
- Cohen, Robert; Feghali, Karla; Alameyhu, Saba; Komisar, Jack; Hang, Jun; Weina, Peter J. et al. (2013): Use of qPCR and Genomic Sequencing to Diagnose *Plasmodium ovale wallikeri* Malaria in a Returned Soldier in the Setting of a Negative Rapid Diagnostic Assay. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 89 (3), S. 501–506.
- Colbourne, M. J.; Wright, F. N. (1955a): Malaria in the Gold Coast. In: *The West African medical journal* 4 (4), S. 161–174.
- Colbourne, M. J.; Wright, F. N. (1955b): Malaria in the Gold Cost. In: *The West African medical journal* 4 (1), S. 3–17.
- Coldren, Rodney; Jongsakul, Krisada; Vayakornvichit, Sankriat; Noedl, Harald; Fukuda, Mark M. (2007): Apparent relapse of importet *Plasmodium ovale* malaria in a pregnant woman. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 77 (5), S. 992–994.
- Collins, F. H.; Bradling-Bennett, A. D.; Sexton, J. D.; Schwartz, I. K.; Wirtz, Robert A.; Campbell, Gary H.; Andrysiak, Patricia M. (1986, Dezember 7. - 11.): Determination of Species-specific sporozoite rates for the four humand Plasmodium species in western Kenya. Abstract 348. In: Joint meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene and the American Society of Parasitologists. Denver.
- Collins, William E. (2007): Further Understanding the Nature of Relapse of *Plasmodium vivax* Infection. In: *The Journal of Infectious Diseases* 195 (7), S. 919–920.
- Collins, William E.; Jeffery, Geoffrey M. (1996): Primaquine resistance in Plasmodium vivax. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 55 (3), S. 243–249.
- Collins, William E.; Jeffery, Geoffrey M. (2002): A retrospective examination of sporozoite-induced and trophozoite-induced infections with *Plasmodium ovale*: development of Parasitologic and clinical immunity during primary infection. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 66 (5), S. 492–502.

- Collins, William E.; Jeffery, Geoffrey M. (2005): *Plasmodium ovale*: parasite and disease. In: *Clinical Microbiology Reviews* 18 (3), S. 570–581.
- Cook, Gordon C. (Hg.) (1996): *Manson's Tropical Diseases*. 20. Aufl. 1 Band. London.
- Cook, Gordon K.; Zumla, Alimuddin I. (Hg.) (2009): *Mansons's Tropical Diseases*. 22. Aufl. 1 Band. London.
- Cooper, W. Clark; Ruhe, David Sieger; Coatney, H. R. (1949): Studies in human malaria. XVI. results of massive subinoculation during latency from patients infected with St. Elizabeth strain vivax malaria. In: *American Journal of Hygiene* 50 (2), S. 189–193.
- Cornu, M.; Combe, A.; Couprie, B.; Moyou-Somo, R.; Carteron, B.; van Harten, W. H. et al. (1986): Aspects épidémiologiques du paludisme dans deux villages de la région forestière de Manyemen (Cameroun-province du Sud-ouest). In: *Médecine tropicale : revue du Corps de santé colonial* 46 (2), S. 131–140.
- Corradetti, Augusto (1961): Relapses and immunological course in Plasmodium infections. In: *Scientific reports of the Istituto superiore di sanità* 1, S. 45–50.
- Corradetti, Augusto (1965): Prichiny retsidivov maliari nykh infektsi u cheloveka i obez'ian. In: *Meditsinskaia parazitologiya i parazitarnye bolezni* 34 (6), S. 673–677.
- Corradetti, Augusto (Hg.) (1966): Proceedings of the first International Congress of Parasitology. (Roma, 21 - 26 September 1964). Rom, 21. - 26. September 1964. 2 Bände. 1. Aufl. Milano: Tamburini.
- Corradetti, Augusto (1974): Prospects for vaccination against malaria in man. In: *Bulletin of the World Health Organization* 50 (3-4), S. 287–291.
- Corradetti, Augusto (1981): About Relapses in Human Malaria. In: E. U. Canning (Hg.): Parasitological Topics. A presentation Volume to P. C. C. Garnham (F.R.S.) on the occasion of his 80th birthday. 1 Band. Kansas: Allen Press (Society of Protozoologists, Special Publication, 1), S. 74–77.
- Corradetti, Augusto (1982): Relapses and delayed primary attacks in malaria. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 76 (2), S. 279–280.
- Corradetti, Augusto (1985): About the hypnozoites of the vivax-like group of Plasmodia. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79 (6), S. 879–880.
- Corradetti, Augusto; Verolini, F. (1950): Studies on relapses in blood-induced infections from *Plasmodium malariae* and *Plasmodium cynomolgi*. In: *Journal National Malaria Society* 9 (4), S. 327–331.
- Corradetti, Augusto; Verolini, F.; Sebastiani, A.; Proietti, A. M.; Amati, L. (1964): Fluorescent antibody testing with sporozoites of plasmodia. In: *Bulletin of the World Health Organization* 30 (5), S. 747–750.
- Coulaud, J. P.; Méchali, D.; Mercier, Y.; Le Samson, C. (1979): Le paludisme d'importation dans un service de médecine tropicale à Paris. In: *Annales de Médecine Interne* 130 (12), S. 693–696.
- Covell, Gordon; Russell, Paul Farr; Swellengrebel, Nicolaas Hendrik (1953): *Malaria terminology : report of a drafting committee appointed by the World Health Organisation*. 1 Band. Geneva.
- Cox, M. J.; Kum, D. E.; Tavul, L.; Narara, A.; Raiko, A.; Baisor, M. et al. (1994): Dynamics of malaria parasitaemia associated with febrile illness in children from a rural

- area of Madang, Papua New Guinea. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88 (2), S. 191–197.
- Cox-Singh, Janet; Davis, Timothy M. E.; Lee, Kim-Sung; Shamsul, Sunita S. G.; Matusop, Asmad; Ratnam, Shanmuga et al. (2008): Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. In: *Clinical Infectious Diseases* 46 (2), S. 165–171. Online verfügbar unter doi:10.1086/524888.
- Cox-Singh, Janet; Hiu, Jessie; Lucas, Sebastian B.; Divis, Paul C. S.; Zulkarnaen, Mohammad; Chandran, Patricia et al. (2010): Severe malaria - a case of fatal Plasmodium knowlesi infection with post-mortem findings: a case report. In: *Malaria Journal* 9, S. 10. Online verfügbar unter doi:10.1186/1475-2875-9-10.
- Craig, Charles F. (1900): Report bacteriological Laboratory U. S. Army General Hospital Presidio of San Francisco, Cal., for 1899 and 1900. In: *Surgeons General Report, U. S. Army*, S. 59.
- Craig, Charles F. (1914 /1915): New varieties and species of Malaria Plasmodium. In: *The Journal of Parasitology* 1 (2), S. 85–94, zuletzt geprüft am 10.6.10.
- Craig, Charles F. (1933): The nomenclature of *Plasmodium ovale* Stephens 1922. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 13 (5), S. 539–542.
- Craig, Charles Franklin; Faust, Ernest Carrol (1970): Clinical parasitology. 8. Aufl. Philadelphia.
- Cuadros, Juan; Calvente, Maria José; Benito, Agustin; Arévalo, Juan; Calero, Maria Angeles; Segura, Javier; Rubio, Jose Miguel (2002): *Plasmodium ovale* acquired in central Spain. In: *Emerging infectious diseases* 8 (12), S. 1506–1508.
- Danilevsky, Vassilij Yakovlevich (1891): A l'étude de la microbiose malarique. In: *Annales de l'Institut Pasteur* 12, S. 758–783.
- Delamare, G. Djemil Said (1926): Formes anormales de Plasmodium vivax. In: *Academie des Sciences* 182 (2), S. 178–180.
- Demaison, X.; Rapp, C.; Laval, F. de; Simon, F. (2013): Malaria attacks due to *P. vivax* or *P. ovale* in two French military teaching hospitals (2000 to 2009). In: *Médecine et maladies infectieuses* 43 (4), S. 152–158.
- Dembele, Laurent; Gego, Audrey; Zeeman, Anne-Marie; Franetich, Jean-François; Silvie, Olivier; Rametti, Armelle et al. (2011): Towards an in vitro model of Plasmodium hypnozoites suitable for drug discovery. In: *PLOS One* 6 (3), S. e18162 (1-7).
- Desjardins, R. E.; Doberstyn, E. B.; Wernsdorfer, Walther H. (1988): The treatment and prophylaxis of malaria. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): Malaria. Principles and Practice of Malariology, Bd. 1. 2 Bände. Edinburgh, S. 827–864.
- Diaz Hernández, Amado; Péres Avila, Jorge; Millán Marcelo, Juan Carlos; Martínez Rodríguez, Rafael; Ruiz Pérez, Aroldo (1984): Recaídas tardías en paludismo por *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922). In: *Revista cubana de medicina tropical* 36 (1), S. 11–18.
- Dixit, M. B. (1958): Unusual Length of a *Plasmodium ovale* infection. In: *British Medical Journal*, S. 1578.
- Doflein, Franz; Reichenow, Eduard (1953): Lehrbuch der Protozoenkunde. 6. Aufl. Jena: G. Fischer.
- Du Toit, Maria L. (1942): A Case of *Plasmodium ovale* Infection. In: *South African Medical Journal* 16 (9), S. 182.
- Dünschede, Horst-Bernd (1971): Tropenmedizinische Forschung bei Bayer. Düsseldorf (Düsseldorfer Arbeiten zur Geschichte der Medizin, 11).

- Duval, Linda; Nerrienet, Eric; Rousset, Dominique; Sadeuh Mba, Serge Alain; Houze, Sandrine; Fourment, Mathieu et al. (2009): Chimpanzee Malaria Parasites Related to *Plasmodium ovale* in Africa. In: *PLOS One* 4 (5), S. 1–7.
- Elderfield, Robert C.; Craig, Lyman C. (1946): A study of plasmochin and the occurrence of rearrangements in the preparation of certain plasmochin analogs. In: *Journal of the American Chemical Society* 68, S. 1516–1523.
- Elderfield, Robert C.; Gensler, Walter J. (1946a): Alkylaminoalkyl derivatives of 8-aminoquinoline. In: *Journal of the American Chemical Society* 68, S. 1524–1529.
- Elderfield, Robert C.; Gensler, Walter J. (1946b): Aminoalkylamino derivatives of 8-aminoquinoline. In: *Journal of the American Chemical Society* 68, S. 1568–1569.
- Eliades, M. J.; Shah, Sonia; Nguyen-Dinh, Phuc; Newman, R. D.; Barber, A. M.; Roberts, Jacquelin M. et al. (2005a): Malaria surveillance-United States, 2003. In: *MMWR Surveill Summ* 54, S. 25–40.
- Eliades, M. James; Shah, Snehal; Nguyen-Dinh, Phuc; Newman, Robert D.; Baber, Ann M.; Roberts, Jacquelin M. et al. (2005b): Malaria Surveillance - United States, 2003. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 54, SS-2. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 25–40.
- Emin, Ahmed (1914): Une variété nouvelle du parasite de Laveran. In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 7, S. 385–387.
- Eskin, V. A. (1938): A case of natural infection with *Plasmodium ovale* in man from U. S. S. R. In: *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 7 (1), S. 40–43.
- Eyles, Don E. (1960): The exoerythrocytic cycle of *Plasmodium cynomolgi* and *P. cynomolgi bastianellii* in the rhesus monkey. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 9 (6), S. 543–555.
- Eyles, Don E.; Coatney, George Robert (1962): Effect of certain drugs on exoerythrocytic parasites of *Plasmodium cynomolgi*. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 11, S. 175–185.
- Fairley, Neil Hamilton (1933): A case of malaria due to *Plasmodium ovale* Stephens 1922. In: *British Medical Journal* 2, S. 101–102, zuletzt geprüft am Computer.
- Fairley, Neil Hamilton (1945): Chemotherapeutic suppression and prophylaxis in malaria. An experimental investigation undertaken by medical research teams in Australia. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 38 (5), S. 311–365.
- Fairley, Neil Hamilton (1946): Atebrin susceptibility of the Ataipe Wewak strains of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. A field and experimental investigation by L.H.Q. medical research unit, Cairns. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 40 (3), S. 229–273.
- Fairley, Neil Hamilton (1949): Malaria; with special reference to certain experimental, clinical, and chemotherapeutic investigations; the life cycle. In: *British Medical Journal* 2 (4632), S. 825–830.
- Faye, Farba B. K. (1998): *Plasmodium ovale* in a highly malaria endemic area of Senegal. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 92 (5), S. 522–525.
- Faye, Farba B. K.; Spiegel, André; Tall, Adama; Sokhna, Cheikh; Fontenille, Didier; Rogier, Christophe; Trape, Jean-Francois (2002): Diagnostic Criteria and Risk Factors for *Plasmodium ovale* Malaria. In: *Journal of Infectious Diseases* 186, S. 690–695.

- Field, J. W. (1941): A Malayan parasite morphologically resembling *Plasmodium ovale*. In: *Bulletin of the Institute of Medical research* 4.
- Filler, Scott; Causer, Louise M.; Newman, Robert D.; Baber, Ann M.; Roberts, Jacquelin M.; MacArthur, John R. et al. (2003): Malaria Surveillance - United States, 2001. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 52, SS-5. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 1–16.
- Foth, Christian (1993): Eine Analyse des Blutgerinnungsfaktors XIII bei der *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* oder *Plasmodium vivax* Infektion. Hamburg, Uni. Diss. Online verfügbar unter www.d-nb.info/931699894.
- Franken, Gabriele; Müller-Stöver, Irmela; Holtfreter, Martha C.; Walter, Susanne; Mehlhorn, Heinz; Labisch, Alfons et al. (2012): Why do *Plasmodium malariae* infections sometimes occur in spite of previous antimalarial medication? In: *Parasitology research* 111 (2), S. 943–946.
- Fridman, M. M. (1946). In: *Trudy Tbilisskoj kliniceskoj bol'nicy ZKBzd*.
- Friedmann, J. (1937): Über die Probleme der Morphologie atypischer Tertianarparasiten, insbesondere über das *Plasmodium ovale*. In: *Zeitschrift für Parasitenkunde* 9 (5), S. 563–599.
- Friedrich, Christoph; Müller-Jahncke, Wolf-Dieter (2005): Von der Frühen Neuzeit bis zur Gegenwart. Eschborn: Govi-Verl (Geschichte der Pharmazie, 2). Online verfügbar unter <http://www.gbv.de/dms/faz-rez/FD120060109511101.pdf>.
- Fujii, T.; Kimura, Masarsugu; Iwamoto, A.; Miyake, H.; Wataya, Y.; Cigusa, Y. (1997): Clinical features of three patients with *Plasmodium ovale* variant infection (in Japanese). In: *Clin. Parasitol.* 8 (1), S. 46–49.
- Gabaldón, Arnoldo; Garnham, Percy Cyril Claude; Macdonald, George; Pampana, Emilio J. (1963): Terminology of malaria and of malaria eradication. Geneva: World Health Organization.
- Gallien, Sébastien; Taieb, Fabien; Schlemmer, Frédéric; Lagrange-Xelot, Maria; Atlan, Alexandra; Sarfati, Claudine; Molina, Jean-Michael (2008): Failure of atovaquone / proguanil to prevent *Plasmodium ovale* malaria in traveler returning from Cameroon. In: *Travel medicine and Infectious Disease* 6 (3), S. 128–129.
- Ganov, V. (1941). In: *Balg. Klin.* 18, S. 9.
- Garcia, Eusebio Y. (1941): A *Plasmodium ovale*-like Parasite in the Blood of a Native Filipino. In: *Acta medica Philippina* 2 (3), S. 341–349.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1947): Exoerythrocytic schizogony in *Plasmodium kochi* Laveran. A preliminary note. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 40 (5), S. 719–722.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1948a): Exo-erythrocytic schizogony in malaria. In: *Tropical Diseases Bulletin* 45 (10), S. 831–844.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1948b): The developmental cycle of *Hepatocystes (Plasmodium) kochi* in the monkey host. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 41 (5), S. 601–616.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1951): The mosquito transmission of *Plasmodium inui* Halberstaedter and Prowazek, and its pre-erythrocytic development in the Liver of the rhesus monkey. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 45, S. 45–52.

- Garnham, Percy Cyril Claude (1966): *Malaria Parasites and other Haemosporidia*. Oxford.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1967): Relapses and latency in malaria. In: *Protozoology* 2, S. 55–64.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1973): History of the discovery of the tissue stages of the primate malaria parasites. In: *Mededelingen der zittingen*, S. 507–519.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1977): The continuous mystery of relapses in malaria. In: *Protozoological Abstracts* 1 (1), S. 1–12.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1980): Les rechutes du paludisme. In: *Cahiers ORSTOM: Entomologie Médicale et Parasitologie* 18 (2), S. 103–106.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1988a): Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 1. 2 Bände. Edinburgh, S. 61–96.
- Garnham, Percy Cyril Claude (1988b): Swellengrebel Lecture. Hypnozoites and 'relapses' in *Plasmodium vivax* and in vivax-like malaria. In: *Tropical and Geographical Medicine* 40, S. 187–195.
- Garnham, Percy Cyril Claude; Bray, Robert Stow (1956): The influence of immunity upon the stages (including late exoerythrocytic schizonts) of mammalian malarial parasites. In: *Revista Brasileira de Malariologia e Doencas Tropicais* 8, S. 151–160.
- Garnham, Percy Cyril Claude; Bray, Robert Stow; Cooper, W. Clark; Lainson, R.; Awad, F. I.; Williamson, J. (1954): Pre-erythrocytic Stages of Human Malaria: *Plasmodium Ovale*. A preliminary note. In: *British Medical Journal*, S. 257.
- Garnham, Percy Cyril Claude; Bray, Robert Stow; Cooper, W. Clark; Lainson, R.; Awad, F. I.; Williamson, J. (1955): The pre-erythrocytic stage of *Plasmodium ovale*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 49 (2), S. 158–167.
- Garnham, Percy Cyril Claude; Heisch R. B. (1953): On a new blood parasite of insectivorous bats. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 47, S. 357–363.
- Garnham, Percy Cyril Claude; Krotoski, Wojciech Antoni; Bray, Robert Stow; Killick-Kendrick, R.; Cogswell, Frank B. (1983): Relapse in primate malaria: a reply. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77 (5), S. 736–738.
- Gentilini, Marc; Trape, Jean-Francois; Danis, M.; Richard-Lenoble, D.; Bucker, G.; Fèlix, H. (1981): Imported malaria in a hospital in Paris. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 75 (3), S. 455–460.
- Gerstmann, Josef (1928): *Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse*. Wien: Springer.
- Gibson, F. D. (1958): Malaria parasite survey of some areas in the Southern Cameroons under United Kingdom administration. In: *The West African medical journal* 7 (4), S. 170–178.
- Giemsa, Gustav (1902): Färbemethoden für Malariaparasiten. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 32, S. 307–313.
- Giemsa, Gustav (1912): Fixierung und Färbung der Protozoen. In: Stanislaus Josef Matthias von Prowazek und Wilhelm Nöller (Hg.): *Handbuch der Pathogenen Protozoen*, Bd. 1. 3 Bände. Leipzig: Barth, S. 6–40.

- Gilles, Herbert M. (1988): The differential diagnosis of malaria. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 1. 2 Bände. Edinburgh, S. 769–780.
- Giovannola, Arnaldo (1935): *Plasmodium ovale* considered as a modification of *Plasmodium vivax* after a long residence in the human host. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 15, Nr. 2, S. 175–186.
- Gleason, N. N.; Fisher, G. U.; Blumhardt, R.; Roth, A. E.; Gaffney, G. W. (1970): *Plasmodium ovale* malaria acquired in Viet-Nam. In: *Bulletin of the World Health Organization* 42 (3), S. 399–403.
- Gnémé, Awa; Guelbéogo, Wamdaogo M.; Riehle, Michelle M.; Tiono, Alfred B.; Diarra, Amidou; Kabré, Gustave B. et al. (2013): *Plasmodium* species occurrence, temporal distribution and interaction in a child-aged population in rural Burkina Faso. In: *Malaria Journal* 12, S. 67.
- Golgi, Camillo (1886a): Ancora sulla infezione malarica. In: *Gazzetta degli Ospitali* 7 (72), S. 419–422.
- Golgi, Camillo (1886b): Sulla infezione malarica. In: *Archivio per le Scienze Mediche* 4.
- Golgi, Camillo (1893): Sulle febbri malariche estive-autunnali die Roma. Lettera al Prof. Guido Baccelli. In: *Gazzetta Medica di Pavia* 2, S. 481-493, 505-520, 529-544, 553-559.
- Golgi, Camillo (1894a): Sur les fièvres malariques estivo-automnales de Rome. In: *Archives Italiennes de Biologie* 20, S. 288–402.
- Golgi, Camillo (1894b): Ueber die römischen Sommer-Herbst Malariafieber. in 3 Teilen. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 20 (13/ 14), S. 291-292/ 317-318.
- Golgi, Camillo (Hg.) (1929): Gli studi di Camillo Golgi sulla malaria, raccolti e ordinati dal Prof. Aldo Perroncito. Roma: Luigi Pozzi.
- Goller, Jane L.; Jolley, Damien; Ringwald, Pascal; Biggs, Beverley-Ann (2007): Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 76 (2), S. 203–207.
- Götz, Ute Jutta (2014): Im Wettlauf gegen das Wechselfieber. Zur Geschichte der synthetischen Antimalariamittel. Zugl.: Marburg, Univ., Diss., 2014 u.d.T.: Götz, Ute Jutta: Zur Geschichte der synthetischen Antimalariamittel. Stuttgart: Wiss. Verlagsges (Quellen und Studien zur Geschichte der Pharmazie, 102).
- Grassi, Battista (1900): Studi di uno zoologo sulla malaria. Roma: Accad. dei Lincei.
- Grassi, Battista (1901): Die Malaria. Studien eines Zoologen. 2. Aufl. Jena.
- Grassi, Battista; Feletti, Raimondo (1890): Parasites malariques ches les oiseaux. In: *Archives Italiennes de Biologie* 13, S. 297–300.
- Gray, Timothy J.; Trauer, James M.; Fairley, Merv; Krause, Vicki L.; Markey, Peter G. (2012): Imported malaria in the Northern Territory, Australia - 428 consecutive cases. In: *Communicable diseases intelligence quarterly report* 36 (1), S. 107–113.
- Gundelfinger, B. F. (1975): Observations on malaria in Indonesian timor. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 24 (3), S. 393–396.
- Günther, Carl (1886): [Golgi, Camillo; Sulla infezione malarica,]. In: *Fortschritte der Medizin* 4, S. 575–577.

- Gurevitch, J.; Laufer, A. (1952): A mixed infection with *Plasmodium vivax* and *P. ovale* revealed after splenectomy. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 46, S. 238–239.
- Gvelisiani, I. D. (1940). In: *Sovetskaja medicina* 3, S. 43.
- Han, Tae Hee; Kim, Baek-Nam; Seong, Hee Kyung (2006): A case of imported *Plasmodium ovale* malaria. In: *Journal of Korean medical science* 21 (5), S. 932–935.
- Harinasuta, T.; Bunnag, D. (1988): The clinical features of malaria. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 1. 2 Bände. Edinburgh, S. 709–734.
- Hartmann, Max (1955): Gedächtnisrede Fritz Schaudinn. In: *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* 164, S. 5.
- Harwin, R. M. (1971): Malaria due to *Plasmodium ovale* in Rhodesia. In: *The Central African journal of medicine* 17 (7), S. 146–148.
- Hauer, August (1937): Über neue Beobachtungen an einem *Plasmodium ovale* Stamm. In: *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Pathologie und Therapie exotischer Krankheiten* 41, S. 153–157.
- Hawking, Frank (1948): Pre-erythrocytic stage in mammalian malaria parasites. In: *Nature* 161 (4083), S. 175.
- Hawking, Frank; Perry, W. L. M.; Thurston, June P. (1948): Tissue forms of a malaria parasite (*Plasmodium cynomolgi*). In: *Lancet* 251 (6508), S. 783–789.
- Hawking, Frank; Thurston, June P. (1952): Chemotherapeutic and other studies on the pre-erythrocytic forms of simian malaria (*Plasmodium cynomolgi*). In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 46 (3), S. 293–300.
- Haworth, J. (1988): The global distribution of malaria and the present control effort. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*. 2 Bände. Edinburgh, S. 1379–1420.
- Haydoura, Souha; Mazboudi, Ola; Charafeddine, Khalil; Bouakl, Imad; Baban, Tania A.; Taher, Ali T.; Kanj, Souha S. (2011): Transfusion-related *Plasmodium ovale* malaria complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a non-endemic country. In: *Parasitology international* 60 (1), S. 114–116.
- Hegner, Robert; Wolfson, Fruma (1938): Toxoplasma-like parasites in canaries infected with *Plasmodium*. In: *The American Journal of Hygiene* 27, S. 212–230.
- Hegner, Robert; Wolfson, Fruma (1939): Tissue-culture studies of parasites in reticulo-endothelial cells in birds infected with *Plasmodium*. In: *American Journal of Hygiene* 29 (sect. C), S. 83–87.
- Herbst, J. M.; Taylor, L. A.; Joubert, S. M. (1987): *Plasmodium ovale* infections in Natal. In: *South African Medical Journal* 72 (11), S. 812.
- Hernan Mendez, C. (1939): *P. ovale*. Relación del primer caso observado en Venezuela. In: *Publicaciones de la Division de Malariología* 3, S. 9ff.
- Hess, F. J.; Kilian, H. D.; Nothdurft, Hans Dieter; Löscher, Thomas (1993): Problems in the therapy of mixed malarial infections: a case of infection with *Plasmodium falciparum* and *P. malariae* treated with mefloquine and halofantrine. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 87 (6), S. 688.
- Higa, Futoshi; Tateyama, Masao; Tasato, Daisuke; Karimata, Yosuke; Nakamura, Hideta; Miyagi, Kazuya et al. (2013): Imported malaria cases in Okinawa Prefecture, Japan. In: *Japanese journal of infectious diseases* 66 (1), S. 32–35.

- Hitani, Akihiro; Otsuki, Waka; Takaya, Shu; To, Masako; Haruki, Kosuke (2013): [A case of *Plasmodium ovale* malaria--morphological diagnostic difficulty and utility of rapid diagnostic tests]. In: *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology* 61 (1), S. 32–37.
- Hoare, Cecil A. (1938): [Eskin: A case of Natural Infection with *Plasmodium ovale* in Man from U.S.S.R]. In: *Tropical Diseases Bulletin* 35 (11), S. 814.
- Hocquet, P.; Lariviere, M.; Camerlynck, P.; Diallo, S. (1964): Présence de *P. ovale* au Sénégal oriental et en Basse-Casamance. In: *Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire de langue française* 9 (4), S. 393–397.
- Holtz, Timothy H.; Kachur, S. Patrick; MacArthur, John R.; Roberts, Jacquelin M.; Baber, Ann M.; Steketee, Richard W.; Parise, Monica E. (2001): Malaria Surveillance - United States, 1998. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 50, SS-5. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 1–20.
- Huff, Clay G. (1947): Life cycle of malarial parasites. In: *Annual Review of Microbiology* 1, S. 43–60.
- Huff, Clay G. (1948): Exoerythrocytic stages of malarial parasites. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 28 (4), S. 527–531.
- Huff, Clay G. (1949): Life cycles of malaria parasites with special reference to the newer knowledge of pre-erythrocytic stages. In: Mark Frederick Boyd (Hg.): *Malariaology. A Comprehensive survey of all aspects of this group of Diseases from a global standpoint*, Bd. 1. 2 Bände. London, S. 54–64.
- Huff, Clay G.; Bloom, William (1935): A malaria Parasite infecting all blood and all blood forming cells of birds. In: *The Journal of Infectious Diseases* 57, S. 315–336.
- Huff, Clay G.; Coulston, Frederick (1944): The development of *Plasmodium gallinaceum* from sporozoite to erythrocytic trophozoite. In: *The Journal of Infectious Diseases* 75, S. 231–249.
- Huff, Clay G.; Coulston, Frederick (1948): Symposium on exoerythrocytic forms of malarial parasites. II. A Search for Pre-erythrocytic Stages of *P. vivax* and of *P. cynomolgi*. In: *The Journal of Parasitology* 34 (4), S. 264–274.
- Huff, Clay G.; Coulston, Frederick; Cantrell, W. (1943): Malarial Cryptozoites. In: *Science* 97, S. 286.
- Imwong, Mallika; Snounou, Georges; Pukrittayakamee, Sasithon; Tanomsing, Naowarat; Kim, Jung Ryong; Nandy, Amitab et al. (2007): Relapses of *Plasmodium vivax* infection usually result from activation of heterologous hypnozoites. In: *The Journal of Infectious Diseases* 195 (7), S. 927–933.
- Ingram, R. L.; Carver, R. K. (1963): Malaria parasites: Fluorescent antibody technique for tissue stage study. In: *Science* 139 (3553), S. 405–406.
- Jackson, A. V. (1944): *Plasmodium ovale* malaria: a report of two cases contracted in New Guinea. In: *The Medical Journal of Australia* 2, S. 278–279.
- Jambulingam, P. (1989): Detection of *Plasmodium ovale* in Koraput district, Orissa state. In: *Indian Journal of Medical Research* 89, S. 115–116.
- James, Sydney Price (1929): A note on the Shute technique for staining malaria parasites with Leishman's stain and on the stripping in infected red blood corpuscles which it reveals. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 23 (3), S. 269–278.

- James, Sydney Price (1931a): Some general results of a study of induced malaria in England. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 24 (5), S. 478–538.
- James, Sydney Price (1931b): The use of plasmoquine in the prevention of malarial infections. In: *Proceedings of the Section of Sciences* 34, S. 1424–1425.
- James, Sydney Price (1939): The incidence of of exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* in relation to the mode of infection. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 32, S. 763–769.
- James, Sydney Price; Nicol, W. D.; Shute, Percy George (1932): *Plasmodium ovale* Stephens: Passage of the parasite through mosquitoes and successful transmission by their bites. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 26 (2), S. 139–145.
- James, Sydney Price; Nicol, W. D.; Shute, Percy George (1933a): *Plasmodium ovale* Stephens 1922. In: *Parasitology* 25 (1), S. 87–95.
- James, Sydney Price; Nicol, W. D.; Shute, Percy George (1933b): *Plasmodium ovale* Stephens 1922. In: *Parasitology* 25 (1), S. 87–95.
- James, Sydney Price; Nicol, W. D.; Shute, Percy George (1935): The specific status of *Plasmodium ovale* Stephens. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 15 (2), S. 187–189.
- James, Sydney Price; Nicol, W. D.; Shute, Percy George (1949): *Ovale malaria*. In: Mark Frederick Boyd (Hg.): *Malariology. A Comprehensive survey of all aspects of this group of Diseases from a global standpoint*, Bd. 2. 2 Bände. London, S. 1046–1052.
- James, Sydney Price; Tate, P. (1937): Preparations illustrating the recently discovered cycle of avian malaria parasites in reticulo-endothelial cells. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 31, S. 4–5.
- James, Sydney Price; Tate, P. (1938): Exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* Brunt. In: *Parasitology* 30, S. 128–139.
- James, Sydney Price; Yorke, Warrington (1932): Cycle of *Plasmodium ovale* Stephens, in man and *Anopheles maculipennis*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 26 (1), S. 3–4.
- James, W. M. (1913): Notes on the etiology of relapse in malarial infections. In: *Journal of Infectious Diseases* 12 (3), S. 277–325.
- Jeffery, Geoffrey M. (1954): The Donaldson strain of malaria. 3. The Infection in the mosquito. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 3 (4), S. 651–659.
- Jeffery, Geoffrey M.; Sodeman, William A.; Collins, William E. (1966): Fluorescent antibody studies in experimental malarias. III. Limitations of the fluorescent antibody technique. In: Augusto Corradetti (Hg.): *Proceedings of the first International Congress of Parasitology*. (Roma, 21 - 26 September 1964), Bd. 1. Rom, 21. - 26. September 1964. 2 Bände. 1. Aufl. Milano: Tamburini, S. 229–230.
- Jeffery, Geoffrey M.; Wilcox, Aimee; Young, Martin D. (1955): A comparison of West African and West Pacific strains of *Plasmodium ovale*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 49, S. 168–175.
- Jeffery, Geoffrey M.; Wolcott, Gordon B.; Young, Martin D.; Williams, D. (1952): Exoerythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1 (6), S. 917–926.
- Jeffery, Geoffrey M.; Young, Martin D. (1954): The Donaldson strain of malaria. 4. An Evaluation and Status. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 3 (4), S. 660–664.

- Jeffery, Geoffrey M.; Young, Martin D.; Wilcox, Aimee (1954): The Donaldson strain of Malaria. 1. History and Characteristics of the infection in man. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 3, S. 628–637.
- Jenkins, H. G. (1957): Congenital malaria in England - Plasmodium ovale. In: *British Medical Journal*, S. 88–89.
- Jevtic, M.; Bokic, P. (1965). In: *Glasnik zavoda za zdravstvenu zasilu SRS* 14, S. 40.
- Jiang, J. B.; Bray, Robert Stow; Krotoski, Wojciech Antoni; Canning, E. U.; Liang, D. S.; Huang, J. C. et al. (1988): Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. V. The effect of pyrimethamine and proguanil upon tissue hypnozoites and schizonts of *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82 (1), S. 56–58.
- John, George K.; Douglas, Nicholas M.; Seidlein, Lorenz von; Nosten, Francois; Baird, J. Kevin; White, Nicholas J.; Price, Ric N. (2012): Primaquine radical cure of Plasmodium vivax: a critical review of the literature. In: *Malaria Journal* 11, S. 280.
- Jones, S. Avery (1952): Malaria treated with daraprim, including cerebral malaria and high parasitaemia. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 46 (5), S. 564–569.
- Jongwutiwes, Somchai; Putaporntip, Chaturong; Iwasaki, Takuya; Sata, Tetsutaro; Kanbara, Hiroji (2004): Naturally acquired Plasmodium knowlesi malaria in human, Thailand. In: *Emerging infectious diseases* 10 (12), S. 2211–2213.
- Kang, Yunjung; Yang, Jinyoung (2013): A case of Plasmodium ovale malaria imported from West Africa. In: *The Korean journal of parasitology* 51 (2), S. 213–218.
- Karnasuta, C.; Pongvongsa, T.; Jongsakul, K.; Na Nakorn, A.; Watt, G. (1997): Plasmodium ovale in Lao PDR. In: *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 28 (4), S. 746–747.
- Kasehagen, Laurin J.; Mueller, Ivo; McNamara, David T.; Bockarie, Moses J.; Kiniboro, Benson; Rare, Lawrence et al. (2006): Changing patterns of Plasmodium blood-stage infections in the Wosera region of Papua New Guinea monitored by light microscopy and high throughput PCR diagnosis. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 75 (4), S. 588–596.
- Kawamoto, Fumihiko; Liu, Qing; Ferreira, Marcelo U.; Tantular, I. S. (1999): How Prevalent are Plasmodium ovale und P. malaria in East Asia? In: *Parasitology Today* 15 (10), S. 422–426.
- Kawamoto, Fumihiko; Miyake, H.; Kaneko, Osamu; Kimura, Masarsugu; Dung, N. T.; Liu, Qing (1996): Sequence Variation in the 18 S rRNA genes, a target for PCR-based malaria diagnosis, in Plasmodium ovale from southern Vietnam. In: *Journal of clinical microbiology* 34 (9), S. 2287–2289.
- Kikuth, Walter (1937): Endotheliale Schizogonie bei Hühnermalaria (Pl. gallinaceum, E. Brumpt 1935). In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 140, S. 227–230.
- Kikuth, Walter (1942): Experimentelle Ergebnisse zur Klinik und Therapie der Malaria. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 68 (27), S. 1024–1027.
- Kikuth, Walter (1951/52): 25 Jahre Chemotherapie der Malaria. In: *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. 1. Abt. Medizinisch-hygienische Bakteriologie, Virusforschung und Parasitologie. Originale* 157 (1-2), S. 13–23.
- Kikuth, Walter (1954): Moderne Malariatherapie und -prophylaxe. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 79 (38), S. 1401–1403.

- Kikuth, Walter (1956): Die Chemotherapie der Malaria. In: *Münchener medizinische Wochenschrift* 98 (20), S. 722–727.
- Kikuth, Walter; Giovanella, A./ Giovannola Arnaldo (1933): Zur Frage der medikamentösen Malariaprophylaxe auf Grund von experimentellen untersuchungen an der Vogel malaria. In: *Rivista di Malariologia* 12 (1), S. 657–674.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1937): Über pigmentlose Schizogonieförmigen bei der Vogel malaria. In: *Klinische Wochenschrift* (48), S. 1690–1691.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1938a): Die endothelialen Stadien der Malariaparasiten in Experiment und Theorie. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Originale* 142 (3/4), S. 113–132.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1938b): Malariaübertragungsversuche mit Blut und Organen sporozoeninfizierter Kanarienvögel. In: *Rivista di Malariologia Sez. I* (1), S. 1–14.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1940a): Die Entwicklung der Sporozoiten von *P. catherium* im Kanarienvogel. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Originale* 145, S. 81–88.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1940b): Die Umwandlung der Sporozoiten in die endotheliale Phase der Malariaparasiten. In: *Rivista di Malariologia* 19, S. 1–15.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1941a): Die endotheliale Phase der Malariaparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung. In: *Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie* 24, S. 1–86.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1941b): Ueber die Entwicklung der Sporozoiten der Malariaparasiten. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Originale* 147, S. 284–288.
- Kikuth, Walter; Mudrow, Lilly (1943): Noch einmal: Ueber die Entwicklung der Sporozoiten der Malariaparasiten. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Originale* 149, S. 98–101.
- Konate, L.; Diagne, N.; Brahim, K.; Faye, O.; Legros, F.; Rogier, Christophe et al. (1994): Biologie des vecteurs et transmission de *Plasmodium falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* dans un village de savane d'Afrique de l'ouest (Dielmo, Sénégal). In: *Parasite* 1, S. 325–333.
- Konstansoff, S. W. (1932): Zur Frage nach der Herkunft und der Natur der Schnüffner-Tüpfelung der Erythrozyten bei Malaria. aus dem Sanitäts-Bakteriologischen Institut in Dnepropetrowk. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Originale* 124, S. 454–458.
- Krotoski, Wojciech Antoni (1980): Frequency of relapse and primaquine resistance in Southeast Asian vivax malaria. In: *The New England Journal of Medicine* 303 (10), S. 587.
- Krotoski, Wojciech Antoni (1985a): About the hypnozoites of the vivax-like group of Plasmodia: a reply. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79, S. 880–881.
- Krotoski, Wojciech Antoni (1985b): Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79 (1), S. 1–11.
- Krotoski, Wojciech Antoni (1989): The hypnozoite and malarial relapse. In: *Progress in clinical parasitology* 1, S. 1–19.

- Krotoski, Wojciech Antoni; Bray, Robert Stow; Garnham, Percy Cyril Claude; Gwadz, Robert W.; Killick-Kendrick, R.; Draper, C. C. et al. (1982a): Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. II. The hypnozoite of *Plasmodium cynomolgi bastianellii* from 3 to 105 days after infection, and detection of 36- to 40-hour pre-erythrocytic forms. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 31 (2), S. 211–225.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Collins, William E. (1982): Failure to detect hypnozoites in hepatic tissue containing exoerythrocytic schizonts of *Plasmodium knowlesi*. Brief communications. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 31 (4), S. 854–856.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Collins, William E.; Bray, Robert Stow; Garnham, Percy Cyril Claude; Cogswell, Frank B.; Gwadz, Robert W. et al. (1982b): Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. Brief communications. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31 (6), S. 1291–1293.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Collins, William E.; Broderson, J. R.; Warren, McWilson; Krotoski, D. M. (1978): The two-day exoerythrocytic form of *Plasmodium cynomolgi*: Detection by immunofluorescence. In: *Proc. 4th int. Congr. Parasitol., C-2*, S. 60–61.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Collins, William E.; Broderson, J. R.; Warren, McWilson; Krotoski, D. M. (1981): The 48-hour exoerythrocytic stage of *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 30 (1), S. 31–37.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Collins, William E.; Jumper, J. R. (1973a): Detection of early exoerythrocytic schizonts of *Plasmodium cynomolgi* by immunofluorescence. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 22 (4), S. 443–451.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Garnham, Percy Cyril Claude; Bray, Robert Stow; Krotoski, D. M.; Killick-Kendrick, R.; Draper, C. C. et al. (1982c): Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. I. Discovery of a new latent form of *Plasmodium cynomolgi* (the hypnozoite), and failure to detect hepatic forms within the first 24 hours after infection. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31 (1), S. 24–35.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Garnham, Percy Cyril Claude; Cogswell, Frank B.; Collins, William E.; Bray, Robert Stow; Gwasz, R. W. et al. (1986): Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. IV. Pre-erythrocytic schizonts and/or hypnozoites of Chesson and North Korean strains of *Plasmodium vivax* in the chimpanzee. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35 (2), S. 263–274.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Jumper, J. R.; Collins, William E. (1973b): Immunofluorescent staining of exoerythrocytic schizonts of simian plasmodia in fixed tissue. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 22 (2), S. 159–162.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Krotoski, D. M.; Garnham, Percy Cyril Claude; Bray, Robert Stow; Killick-Kendrick, R.; Draper, C. C. et al. (1980): Relapses in primate malaria: discovery of two populations of exoerythrocytic stages. Preliminary note. In: *British Medical Journal* 280 (6208), S. 153–154.
- Krotoski, Wojciech Antoni; Omar, M. S.; Jumper, J. R. (1974): Immunofluorescent staining of plasmodial oocysts in the mosquito. In: *The Journal of Parasitology* 60 (2), S. 344–347.
- Lacan, A.; Peel, E. (1958): *Plasmodium ovale* Stephens 1922 en Afrique Equatoriale Francaise. In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 51, S. 167–169.

- Lalloo, David G.; Shingadia, Delane; Pasvol, Geoffrey; Chiodini, Peter L.; Whitty, Christopher J. M.; Beeching, Nicholas J. et al. (2007): UK malaria treatment guidelines. In: *Journal of Infections* 54 (2), S. 111–121. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.jinf.2006.12.003.
- Lane, C. (1923): [Stephens: A New Malaria Parasite of Man]. In: *Tropical Diseases Bulletin* 20 (4), S. 296–297.
- Languillon, J. (1957): Carte Épidémiologique du Paludisme au Cameroun. In: *Bulletin de la Société de pathologie exotique et de ses filiales* 50 (4), S. 585–600.
- Laoboonchai, A.; Kawamoto, F.; Thanosingha, N.; Kojima, S.; Scott Miller, R. R.; Kain, K. C.; Wongsrichanalai, C. (2001): PCR-based ELISA technique for malaria diagnosis of specimens from Thailand. In: *Tropical Medicine and International Health* 6 (6), S. 458–462.
- Laveran, Charles Louis Alphonse (1880): Un nouveau parasite. Trouvé dans le sang des maldades atteints de fièvre palustre. In: *Bulletins de la Société Médicale des Hopitaux de Paris*, S. 158–164.
- Lawson, Mary R. (1916): Distortion of the Malria Parasite. An Interpretation of "Plasmodium tenue" (Stephens). In: *The Journal of experimental medicine* 24, S. (294, 302).
- Lee, Edward Yungjae; Maguire, James H. (1999): Acute pulmonary edema complicating ovale malaria. In: *Clinical Infectious Diseases* 29 (3), S. 697–698.
- Lee, M. R (2002): Plants against Malaria. Part 1: Cinchona or the peruvian bark. In: *J R Coll Physicians Edinb* 32, S. 189–196.
- Legros, Fabrice; Arnaud, Amandine; El Mimouni, Badr; Danis, Martin (2006): Paludisme d'importation en France métropolitaine: données épidémiologiques 2001-2004. In: *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 32, S. 235–236.
- Leishman, W. B. (1901): The Application of Romanowsky's stain in Malaria. In: *British Medical Journal* March 16 ((2098)), S. 635–637.
- Levaditi, C.; Schoen, R. (1932): Sur un parasite sporulé du Singe. In: *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances et Mémoires de la Société de Biologie et de ses Filiales* 1, S. 343–346.
- Livingstone, F. B. (1984): The Duffy blood groups, vivax malaria, and malaria selection in human populations: a review. In: *Human Biology* 56 (3), S. 413–425.
- Löscher, Thomas; Horstmann, Rolf; Krüger, Andreas; Burchard, Gerd-Dieter (2010): Malaria. In: Thomas Löscher und Gerd-Dieter Burchard (Hg.): *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Aufl. 1 Band. Stuttgart: Thieme, S. 554–596.
- Luchavez, Jennifer; Espino, Fe; Curameng, Peter; Espina, Ronald; Bell, David; Chiodini, Peter L. et al. (2008): Human Infections with Plasmodium knowlesi, the Philippines. In: *Emerging infectious diseases* 14 (5), S. 811–813.
- Lupa co, G. Bossie-Agavrioloaei, A.; Lenghel, I.; Smolinschi, M. (1966): Sur un cas de paludisme à Plasmodium ovale provenant de Guinée. In: *Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie* 25 (3), S. 561–566.
- Lupascu, Gh.; Constantinescu, P.; Negulici, E.; Garnham, Percy Cyril Claude; Bray, Robert Stow; Killick-Kendrick, R. et al. (1967): The late primary exo-erythrocytic stages of Plasmodium malariae. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 61, S. 482–489.
- Lysenko, A. J.; Beljaev, A. E. (1969): An analysis of the geographical distribution of Plasmodium ovale. In: *Bulletin of the World Health Organization* 40 (3), S. 383–394.

- Lysenko, A. J.; Beljaev, A. E.; Rybalka, V. M. (1977): Population studies of *Plasmodium vivax*. 1. The theory of polymorphism of sporozoites and epidemiological phenomena of tertian malaria. In: *Bulletin of the World Health Organization* 55 (5), S. 541–549.
- Macfie, J. W. S.; Ingram A. (1917): Observations on Malaria in the Gold Coast Colony, West. Africa. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 11, S. 1–23.
- Mageed, Abdel Azim Abdel (1936): A cases of *Plasmodium ovale* in Egypt. In: *The Journal of the Egyptian Medical Association* 19, S. 229–233.
- Maguire, Jason D.; Baird, J. Kevin (2010): The 'non-falciparum' malarias: the roles of epidemiology, parasite biology, clinical syndromes, complications and diagnostic rigour in guiding therapeutic strategies. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 104 (4), S. 283–301.
- Mali, Sonja; Kachur, S. Patrick; Arguin, Paul M. (2012): Malaria Surveillance - United States, 2010. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, 61, Nr. 2. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 1–17.
- Mali, Sonja; Steele, Stefanie; Slutsker, Laurence; Arguin, Paul M. (2008): Malaria Surveillance - United States, 2006. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 57, SS-5. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 24–39.
- Mali, Sonja; Steele, Stefanie; Slutsker, Laurence; Arguin, Paul M. (2009): Malaria Surveillance - United States, 2007. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 58, SS-2. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 1–16.
- Mali, Sonja; Steele, Stefanie; Slutsker, Laurence; Arguin, Paul M. (2010): Malaria Surveillance - United States, 2008. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, 59, SS-7. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 1–15.
- Mali, Sonja; Tan, Katharine R.; Arguin, Paul M. (2011): Malaria Surveillance - United States, 2009. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, 60, Nr. 3. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 1–15.
- Mangoni, Emanuele Durante; Severini, C.; Menegon, M.; Romi, R.; Ruggiero, G.; Majori, Giancarlo (2003): Case report: An unusual late relapse of *Plasmodium vivax* malaria. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 68 (2), S. 159–160.
- Mannaberg, Julius (1893): Die Malariaparasiten. Wien: A. Hölder.
- Manson-Bahr, Philip Edmund Clinton; Apter, F. I. C. (1982): Manson's Tropical Diseases. 18. Aufl. 1 Band. London.
- Manson-Bahr, Philip Edmund Clinton; Bell, R. (1987): Manson's Tropical Diseases. 19. Aufl. 1 Band. London.
- Manson-Bahr, Philip H.; Manson, Patrick (1957): Manson's tropical diseases. A manual of the diseases of warm climates. 14. Aufl. London: Cassell.
- Manson-Bahr, Philip Henry (1929): Manson's Tropical Diseases. A manual of the diseases of warm climates. 9. Aufl. 1 Band. London: Cassel & Company.
- Manson-Bahr, Philip Henry (1935): Manson's Tropical Diseases. 10. Aufl. 1 Band. London.

- Manson-Bahr, Philip Henry (1940): *Manson's Tropical Diseases*. 11. Aufl. 1 Band. London.
- Manson-Bahr, Philip Henry (1951): *Manson's Tropical Diseases*. A manual of the diseases of warm climates. 13. Aufl. London: Cassell.
- Manson-Bahr, Philip Henry (1963): *Manson's tropical diseases*. A manual of the diseases of warm climates. 15. Aufl. London: Cassell.
- Manson-Bahr, Philip Henry (1966): *Manson's Tropical Diseases*. A manual of the diseases of warm climates. 16. Aufl. 1 Band. London.
- Manson-Bahr, Philip Henry; Muggleton, W. J. (1937): *Plasmodium ovale* infection contracted in different parts of West and Central Afrika. In: *British Medical Journal* 1 (3969), S. 217–218.
- Manson-Bahr, Philip Henry; Muggleton, W. J. (1945): The Persistence of *Plasmodium ovale*. In: *British Medical Journal* 1 (4393), S. 369.
- Manwell, Reginald Dickinson (1939): Toxoplasma or exo-erythrocytic schizogony in malaria? In: *Rivista di Malariologia* 18, S. 76–88.
- Mariani, Giacomo; Taddia, Leo (1936): Considerazioni cliniche e morfologiche su alcuni casi di malaria osservati in Somalia. In: *Archivio italiano di scienze mediche tropicali e di parassitologia* 17 (10), S. 621–627.
- Markus, Miles B. (1976): Possible support for the sporozoite hypothesis of relapse and latency in malaria. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 70 (5-6), S. 535.
- Markus, Miles B. (1978a): Terminology for invasive stages of Protozoa of the Subphylum Apicomplexa (Sporozoa). In: *South African journal of science* 74, S. 105–106.
- Markus, Miles B. (1978b): Terminology for invasive stages of the subphylum Sporozoa (Apicomplexa). In: *Proceedings of the International Congress of Parasitology* 4, S. 79–80.
- Markus, Miles B. (1978c): Terms for Invasive Stages of Protozoa of the Subphylum Sporozoa (apicomplexa). In: *Parasitology* 77, S. VII–VIII.
- Markus, Miles B. (1984): Recrudescence, recurrence and relapse in malaria. In: *South African Medical Journal* 66 (5), S. 164.
- Markus, Miles B. (2011): Malaria: origin of the term "hypnozoite". In: *Journal of the history of biology* 44 (4), S. 781–786.
- Markus, Miles B. (2012): Source of clinical malaria in mixed-species infections. In: *Journal of Travel Medicine* 19 (4), S. 275.
- Marty, P.; Chapdelaine, B.; Le Fichoux, Y.; Chabert, J. M. (1987): Paludisme anémiant à *Plasmodium ovale* après 45 mois d'incubation. (Anemic *Plasmodium ovale* malaria after 45 months' incubation (French)). In: *La Presse médicale* 16 (7), S. 357.
- Masseguin, A.; Palinacci, A. (1955): Présence de *Plasmodium ovale*, Stephens 1922, en Haute-Volta (Afrique Occidentale Française). In: *Bulletin de la Société de pathologie exotique et de ses filiales* 48 (2), S. 170–174.
- Matevosjan, S. M. (1940): [Présence du *Plasmodium ovale* Stephens 1922 en Arménie (en russe)]. In: *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 9 (3), S. 291–294.
- Matola, Y. G. (1985): Prospects of human malaria and Bancroftian filariasis infections in the Lower Rufiji Basin, Tanzania. I. Malaria. In: *Tropical and Geographical Medicine* 37 (2), S. 102–107.

- Matsumoto, Yoshitsugu; Matsuda, Shinji; Yoshida, Yukio (1986): Ultrastructure of human erythrocytes infected with *Plasmodium ovale*. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35 (4), S. 697–703.
- Maurer, Georg (1900): Die Tüpfelung des Tertianaparasiten. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 28, S. 114–125.
- Maurer, Georg (1902): Die Malaria perniciosa. Beitrag zur Biologie und Morphologie ihres Erregers. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Originale* 32, S. 695–719.
- Mazier, Dominique; Collins, William E.; Mellouk, Sylvie; Procell, Patricia M.; Berbiguier, Nathalie; Campbell, Gary H. et al. (1987): *Plasmodium ovale*: in vitro development of hepatic stages. In: *Experimental Parasitology* 64 (3), S. 393–400.
- Mazinowsky, E. J. (1916): Des Différentes espèces du parasite de la malaria. In: *Annales de l'Institut Pasteur* 30, S. 243–???
- McGregor, Ian A.; Smith, D. A. (1952): A health, nutrition and parasitological survey in a rural village (Keneba) in west Kiang, Gambia. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 46 (4), S. 403–427.
- McMillan, Bruce (1968): Further observations on *ovale* malaria in New Guinea. In: *Tropical and Geographical Medicine* 20 (4), S. 342–346.
- McMillan, Bruce; Kelly, A. (1967): *Ovale* malaria in eastern New Guinea. In: *Tropical and Geographical Medicine* 19 (172-176).
- McRobert, G. R. (1953): [Jones: Malaria treated with Daraprim, including Cerebral Malaria and High Parasitaemia]. In: *Tropical Diseases Bulletin* 50 (3), S. 186.
- Mehlhorn, Heinz; Markus, Miles B. (1976): Electron microscopy of stages of *Isoospora felis* of the cat in the mesenteric lymph node of the mouse. In: *Zeitschrift für Parasitenkunde* 51 (1), S. 15–24.
- Mehlotra, R. K.; Lorry, K.; Kastens, W.; Miller, S. M.; Alpers, M. P.; Bockarie, M. et al. (2000): Random distribution of mixed species malaria infections in Papua New Guinea. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 62 (2), S. 225–231.
- Mehlotra, Rajeev K.; Kasehagen, Laurin J.; Baisor, Moses; Lorry, Kerry; Kazura, James W.; Bockarie, Moses J.; Zimmerman, Peter A. (2002): Malaria infections are randomly distributed in diverse holoendemic areas of Papua New Guinea. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 67 (6), S. 555–562.
- Meillon, Botha de; Gear, James (1940): *Plasmodium ovale* Infection Acquired during a Short Visit to a Malarious Country. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 33 (6), S. 597–600.
- Meis, J. F. G. M.; Verhave, J. P.; Jap P. H. K.; Meuwissen, J. H. E. T. (1983): An ultrastructural study on the role of Kupffer cells in the process of infection by *Plasmodium berghei* sporozoites in rats. In: *Parasitology* 86 (Pt 2), S. 231–242.
- Mellon, Guillaume; Ficko, Cécile; Thellier, Marc; Kendjo, Eric; Aoun, Olivier; Adriamanantena, Dina; Rapp, Christophe (2014): Two Cases of Late *Plasmodium ovale* Presentation in Military Personnel. In: *Journal of Travel Medicine* 21 (1), S. 52–54.
- Menner, Nikolai; Borchert, Matthias; Dieckmann, Sebastian; Ignatius, Ralf; Mockenhaupt, Frank P. (2012): Uncommon manifestation of a mixed-species malaria infection: cryptic *falciparum* malaria in a traveler with successfully treated tertian malaria. In: *Journal of Travel Medicine* 19 (2), S. 133–135.

- Michel, R.; Carnevale, P.; Bosseno, M. F.; Molez, J. F.; Brandicourt, O.; Zoulani, A.; Michel, Y. (1981): Le paludisme à *Plasmodium falciparum* et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo. I. -- Prevalence du paludisme et du trait drepanocytaire, en milieu scolaire dans la région Brazzavilloise. In: *Médecine tropicale : revue du Corps de santé colonial* 41 (4), S. 403–412.
- Migliani, René; Ollivierm Lenaick; Romand, Olivier; Verret, Catherine; Haus-Cheymol, Rachel; Todesco, Alain et al. (2008): Paludisme chez les militaires français en Côte-d'Ivoire de 1998 à 2006. In: *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 23-24, S. 209–212.
- Mihaly, G. W.; Ward, S. A.; Edwards, G.; Orme, M. L.; Breckenridge, A. M. (1984): Pharmacokinetics of primaquine in man: Identification of the carboxylic acid derivative as a major plasma metabolite. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 17 (4), S. 441–446.
- Miller, Louis H. (1988): Genetically determined human resistance factors. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 1. 2 Bände. Edinburgh, S. 487–500.
- Miller, Louis H.; Mason, Steven J.; Clyde, David Francis; McGinniss, Mary H. (1976): The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. In: *The New England Journal of Medicine* 295 (6), S. 302–304.
- Miller, Louis H.; Mason, Steven J.; Dvorak, J. A.; McGinniss, Mary H.; Rothman, I. K. (1975): Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants. In: *Science* 189 (4202), S. 561–563.
- Miller, M. J.; Marcus, D. M.; Cameron, D. G. (1965): Latent infections with *Plasmodium ovale* malaria. In: *The Canadian Medical Association / Le Journal de l'Association Médicale Canadienne* 92, S. 1241–1247.
- Missiroli, Alberto (1937): Sullo sviluppo dei parassiti malarici. In: *Rivista di Malariologia* 16, S. 99–107.
- Miyashita, N.; Karino, T.; Nagatomo, Y.; Yoshida, K.; Nakajima, M.; Okimoto, N. et al. (1995): [A case of *Plasmodium ovale* malaria with thrombocytopenia and an abnormality grade in FDP concentration despite the use of chloroquine as a malaria prophylaxis]. In: *Kansenshōgaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 69 (4), S. 450–454.
- Molineaux, L. (1988): The epidemiology of human malaria as an explanation of its distribution, including some implications for its control. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 2. 2 Bände. Edinburgh, S. 913–998.
- Molineaux, L.; Muir, D. A.; Spencer, H. C.; Wernsdorfer, Walther H. (1988): The epidemiology of malaria and its measurement. In: Walther H. Wernsdorfer und McGregor Ian (Hg.): *Malaria. Principles and Practice of Malariology*, Bd. 2. 2 Bände. Edinburgh, S. 999–1090.
- Moore, L. D. (1945): Incidence of malaria among troops in Liberia. In: *The journal of the National Malaria Society* 4, S. 109–113.
- Morovic, Miro; Poljak, Ivica; Miletic, Bojan; Troselj-Vukic, Biserka; Seili-Bekafigo, Irene; Milotic, Irena (2003): Late symptomatic *Plasmodium malariae* relapse in the territory of the former Yugoslavia. In: *Journal of Travel Medicine* 10 (5), S. 301–302.
- Moshkovski, S. D. (1973): Explanation for the appearance in incubation type and features of alternation of active period of certain malaria associations with different strains of *P. vivax*. In: *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 43, S. 392–400.

- Mota, Maria M.; Pradel, Gabriele; Vanderberg, Jerome P.; Hafalla, Julius C.; Frevert, Ute; Nussenzweig, Ruth S. et al. (2001): Migration of *Plasmodium* sporozoites through cells before infection. In: *Science* 291 (5501), S. 141–144.
- Moudden, M.-K; Boukhira, A.; Zyani, M.; Boughalem, M.; Hda, A. (2006): Le paludisme grave d'importation à propos de neuf cas: exérence de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. In: *Cahiers Santé* 16 (4), S. 259–262.
- Mudrow, Lilly (1942): Über die Entwicklung der Sporozoiten bei verschiedenen Vogelmalariarten. In: *Rivista di Malariologia* 21, S. 29–46.
- Mueller, Ivo; Taime, John; Ibam, Ervin; Kundi, Julius; Lagog, Moses; Bockarie, Moses; Reeder, John C. (2002): Complex patterns of malaria epidemiology in the highlands region of Papua New Guinea. In: *Papua and New Guinea medical journal* 45 (3-4), S. 200–205.
- Mueller, Ivo; Zimmerman, Peter A.; Reeder John C. (2007): *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* - The "Bashful" malaria parasites. In: *Trends in parasitology* 23 (6), S. 278–283.
- Mühlens, Peter (1934): Über Plasmodium ovale Stephens. In: *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Pathologie und Therapie exotischer Krankheiten* 38 (9), S. 367–374.
- Mühlens, Peter (1938): Malaria. In: Peter Mühlens, E. G. Nauck, H. Vogel und Heinrich Ruge (Hg.): *Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. Ein Lehrbuch für die praxis*. 4. Aufl. 1 Band. Leipzig: Georg Thieme, S. 47–124.
- Mühlens, Peter (1942): Malaria. In: Reinhold Ruge, P. Mühlens und M. Verth zur (Hg.): *Krankheiten und Hygiene der warmen Länder*. 5. Aufl. 1 Band. Leipzig, S. 61–134.
- Mukherjea, A. K.; Chatterjee, P. K.; Paul, S. C. (1966): A case of Plasmodium ovale infection. In: *Bulletin of the Calcutta School of Tropical Medicine* 14 (3), S. 88–89.
- Müller, Hans Joachim (1991): Wechselbeziehungen zwischen Elementen und faktoren der Ökosysteme. In: Hans Joachim Müller (Hg.): *Ökologie. Mit 11 Tabellen*. Jena: Fischer (Uni-Taschenbücher, 1318), S. 150–250.
- Müller-Stöver, Irmela; Verweij, Jaco J.; Hoppenheit, Barbara; Göbels, Klaus; Häussinger, Dieter; Richter, Joachim (2008): *Plasmodium malariae* infection in spite of previous anti-malarial medication. In: *Parasitology research* 102 (3), S. 547–550.
- Murgatroyd, F.; Findlay G. M.; MacCallum, F. O. (1939): Long-Latent infection with *Plasmodium ovale*. In: *Lancet* 233 (6040), S. 1262–1263.
- Nathwani, Dilip; Currie, Peter F.; Smith, C. Christopher; Khaund, Rhaitan (1991): Recurrent *Plasmodium ovale* infection from Papua New Guinea--chloroquine resistance or inadequate primaquine therapy? In: *The Journal of Infection* 23 (3), S. 343–345.
- Navarro, Pedro Silva Marisela Garrido Elinor Coronado Neici Kaswan Eddie (1989): Malaria: Complicaciones médicas y quirúrgicas. In: *Boletín Chileno de Parasitología* 44 (1-2), S. 17–23.
- Nemirovskaia, A. I.; Morozova, N. K.; Nekipelov, V. Ya. Yasinskii A. A. (1981): [Imported ovale malaria in the RSFSR]. In: *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 50 (6), S. 27–33.
- Nemirovskaia, A. I.; Pavlova, E. A.; Beljaev, A. E. (1973): Detection of *Plasmodium ovale* in a patient infected in Melanesia. In: *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni* 42, S. 182–185.

- Nemirovskaia, A. I.; Pavlova, E. A.; Stepenko, A. S. Glushkova M. (1965): [The Detection of *Plasmodium ovale* in Moscow in Persons infected in West Africa]. In: *Meditsinskaia parazitologija i parazitarnye bolezni* 34 (1), S. 83–91.
- Newman, Robert D.; Barber, Ann M.; Roberts, Jacquelin; Holtz, Timothy H.; Steketee, Richard W.; Parise, Monica E. (2002): Malaria Surveillance - United States, 1999. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 15–28.
- Nicolaiev, B. P. (1949): Subspecies of the parasite of tertian malaria (*Plasmodium vivax*). In: *Доклады Академии наук СССР* 67, S. 201–204.
- Nicolaiev, B. P. (1951): Subspecies of the parasites of tertian malaria. In: *Voprosy Kraievoi Patologii* 8, S. 111–114.
- Nolder, Debbie; Oguike, Mary C.; Maxwell-Scott, Hector; Niyazi, Hatoon A.; Smith, Valerie; Chiodini, Peter L.; Sutherland, Colin J. (2013): An observational study of malaria in British travellers: *Plasmodium ovale wallikeri* and *Plasmodium ovale curtisi* differ significantly in the duration of latency. In: *British Medical Journal. Open* 3 (5).
- Notter, Gustav (1943): Bericht über einen Fall von *Plasmodium ovale*. o. O. Tübingen Uni Diss. Online verfügbar unter <http://d-nb.info/570970873>.
- Nzeyimana, I.; Henry, M. C.; Dossou-Yovo, J.; Doannio, J. M. C.; Diawara, L.; Carnevale, P. (2002): Epidémiologie du paludisme dans le sud-ouest forestier de la Côte d'Ivoire (région de Taï). In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 95 (2), S. 89–94.
- Oguike, Mary Chiaka; Betson, Martha; Burke, Martina; Nolder, Debbie; Stothard, J. Russell; Kleinschmidt, Immo et al. (2011): *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* circulate simultaneously in African communities. In: *International Journal for Parasitology* 41 (6), S. 677–683.
- Oliver, M.; Simon, F.; Monbrison, Frederique de; Beavogui, A. H.; Pradines, B.; Ragot, C. et al. (2008): Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. In: *Médecine et maladies infectieuses* 38 (4), S. 169–179.
- Omer, A. H. (1978): Species prevalence of malaria in northern and southern Sudan, and control by mass chemoprophylaxis. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 27 (5), S. 858–863.
- Onori, E. (1967): Distribution of *Plasmodium ovale* in the eastern, western and northern regions of Uganda. In: *Bulletin of the World Health Organization* 37 (4), S. 665–668.
- Organization, World Health (2012): World Malaria Report 2012. Geneva: World Health Organization. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1190688>.
- Oswald, Cameron B.; Summer, Andrea P.; Fischer, Philip R. (2007): Relapsing malaria infection in an adolescent following travel to Mozambique. In: *Travel medicine and Infectious Disease* 5 (4), S. 254–255.
- Papafigou, T. (1939): [Présentation d'un frottis d'un cas de *Plasmodium ovale*]. In: *Soc. Med. Athènes*.
- Papafigou, T. (1947): Deux cas d'infection a *Pl. ovale* Stephens en Grèce. In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 61, S. 161.
- Paraense, L.; Silva, E. M. da (1941): Esquizogonia exoeritrocitária do "*Plasmodium Falciparum*". In: *O Hospital* 20, S. 149.

- Parez, N.; Delée, S.; Favier, R.; Adam, M.; Quinet, B.; Grimprel, E.; Bégué P. (2002): Le paludisme d'importation de l'enfant en 1999. Étude parisienne à l'hôpital Armand-Trousseau. In: *Archives de pédiatrie* 9 (4), S. 371–376.
- Patterson, Jan Evans; Bia, Frank J.; Miller, Kirk; McPhedran, Peter (1987): Relapsing malaria infection acquired in Kenya. In: *The Yale Journal of Biology and Medicine* 60, S. 245–253.
- Pays, Jean-François (2010): Cycle exoérythrocytaire asexué des plasmodiums humains: une découverte laborieuse. In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 103, 2010 (4), S. 272–279.
- Pays, Jean-François (2012): The painstaking discovery of the hidden face of the human plasmodia. In: *Parasitology research* 111 (3), S. 1301–1307.
- Peel, E.; van Hoof, L. (1948): Le paludisme à la maternité indienne de Léopoldville. In: *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 28 (4), S. 413–420.
- Pel, Pieter Klaases (1886): Mededelingen uit de Geneeskundige kliniek. Malaria infectie. In: *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 22, S. 341–358.
- Pene, P.; Rougemont, A.; Bourgeade, A.; Quilici, M.; Delmont, J. (1977): Le paludisme d'importation dans le hôpitaux de Marseille de 1973 à 1976: caractères épidémiologiques. In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 70 (6), S. 596–605.
- Pérèkropoff, G. J. (1926): Sur le question du developpement atypique de parasites de la Tierce bénigne. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 99 (3), S. 115–129.
- Pérèkropoff, G. J. (1928): Zur Morphologie der Parasiten der chronischen Malaria. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 108 (4), S. 26–41.
- Phillips-Howard, P. A.; Bradley, D. J.; Blaze, M.; Hurn, M. (1988): Malaria in Britain: 1977-86. In: *British Medical Journal* 296 (6617), S. 245–248.
- Pistone, T.; Diallo, A.; Receveur, M. C.; Mansour, R.; Roger-Schmeltz, J.; Millet, P.; Malvy, D. (2010): Le paludisme d'importation au CHU de Bordeaux de 2000 à 2007: épidémiologie, prise en charge et comparaison avec les données nationales. In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 103 (2), S. 104–110.
- Plehn, Albert (1924): Die Malariabehandlung der progressive Paralyse. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 50 (5), S. 136–138.
- Purnomo, Ating Solihin; Gomez-Saladin, Eduardo; Bangs, Michael J. (1999): Rare quadruple malaria infection in Irian Jaya Indonesia. In: *The Journal of Parasitology* 85 (3), S. 574–579.
- Raffaele, Giulio (1934a): Sul comportamento degli sporozoi nel sangue dell'ospite. In: *Rivista di Malariologia* 13, S. 395–402.
- Raffaele, Giulio (1934b): Un ceppo italiano di *Plasmodium elongatum*. In: *Rivista di Malariologia* 13, S. 332–336.
- Raffaele, Giulio (1936a): Il doppio ciclo schizogonico di *Plasmodium elongatum*. In: *Rivista di Malariologia* 15, S. 309–317.
- Raffaele, Giulio (1936b): Presumibili forme iniziali di evoluzione di *Plasmodium relictum*. In: *Rivista di Malariologia* 15, S. 318–324.
- Raffaele, Giulio (1937a): Ancora sul ciclo schizogonico di *Plasmodium elongatum*. In: *Rivista di Malariologia* 16, S. 79–83.

- Raffaele, Giulio (1937b): Ricerche sul ciclo di evoluzione iniziale dei parassiti malarici umani. In: *Rivista di Malariologia* 16, S. 413–418.
- Raffaele, Giulio (1940): Ulteriori ricerche sulla fase monogonica primaria dei plasmodidi nell'uomo e negli uccelli. In: *Rivista di Malariologia* 19 (4), S. 195–225.
- Raman, T. K. (1940): *Plasmodium ovale* in India. In: *Journal of the Indian Medical Association* 9, S. 583.
- Reichenow, Eduard (1951): Fritz Schaudinn zum Gedächtnis. In: *Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie* 3 (2), S. 139–144.
- Reiter, Paul (2000): From Shakespeare to Defoe: Malaria in England in the Little Ice Age. In: *Emerging infectious diseases* 6 (1), S. 1–11.
- Reitler, Rudolf (1929): Über eine Varietät des Quartanparasiten. In: *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Pathologie und Therapie exotischer Krankheiten* 33.
- Rennenberg, Annika; Lehmann, Christine; Heitmann, Anna; Witt, Tina; Hansen, Guido; Nagarajan, Krishna et al. (2010): Exoerythrocytic *Plasmodium* parasites secrete a cysteine protease inhibitor involved in sporozoite invasion and capable of blocking cell death of host hepatocytes. In: *PLoS Pathogens* 6 (3), S. 1–18.
- Reuter, Karl (1901): Ueber den färbenden Bestandteil der Romanowsky-Nochtschen Malariaplasmodienfärbung, seine Reindarstellung und praktische Verwendung. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 30, S. 248–256.
- Reuter, Karl (1902): Weitere Beiträge zur Malariaplasmodienfärbung mittels A-Methylenblau-Eosin. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 32, S. 842–845.
- Richard-Lenoble, D.; Kombila, M.; Chandenier, J.; Engohan, E.; Gannier, M.; Dubourg, C. (1986): Paludisme au Gabon. I. Etude de 500 enfants fébriles de Libreville. In: *Bulletin de la Société de pathologie exotique et de ses filiales* 79 (2), S. 284–287.
- Richie, T. L. (1988): Interactions between malaria parasites infecting the same vertebrate host. In: *Parasitology* 96 (Pt 3), S. 607–639.
- Richter, Joachim; Franken, Gabriele; Mehlhorn, Heinz; Labisch, Alfons; Häussinger, Dieter (2010): What is the evidence for the existence of *Plasmodium ovale* hypnozoites? In: *Parasitology research* 107 (6), S. 1285–1290.
- Richter, Joachim; Hoppenheit, Barbara; Müller-Stöver, Irmela; Göbels, Klaus; Häussinger, Dieter (2004): Case report: *Plasmodium ovale* infection acquired in Malawi. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 98, S. 751–752.
- Ringwald, Pascal; Bickii, Jean; Same-Ekobo, Albert; Basco, Leonardo K. (1997): Pyronaridine for treatment of *Plasmodium ovale* and *Plasmodium malariae* infections. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41 (10), S. 2317–2319.
- Robinson, Priscilla; Jenney, Adam W.; Tachado, Mona; Yung, Allen; Manitta, Joe; Taylor, Kath; Biggs, Beverley-Ann (2001): Imported malaria treated in Melbourne, Australia: epidemiology and clinical features in 246 patients. In: *Journal of Travel Medicine* 8 (2), S. 76–81.
- Rodger, L. M.; Witwatersrand, M. B. (1944): Malaria as a non-relapsing disease. A review of 1619 cases in Northern Rhodesia. In: *Lancet* 1, S. 533–534.
- Rodhain, Jérôme (1933): Notes cliniques sur la malaria chez les Européens rentrant du Congo Belge. In: *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 13 (4), S. 421–427.

- Rodhain, Jérôme (1956a): Les formes préérythrocytaires du *Plasmodium vivax* chez le chimpanzé. In: *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 36 (1), S. 99–103.
- Rodhain, Jérôme (1956b): Paradoxical behaviour of *Plasmodium vivax* in the chimpanzee. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 50 (3), S. 287–293.
- Rojo-Marcos, Gerardo; Cuadros-González, Juan; Mesa-Latorre, José María; Culebras-López, Ana María; Pablo-Sánchez, Raúl de (2008): Acute respiratory distress syndrome in a case of *Plasmodium ovale* malaria. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 79 (3), S. 391–393.
- Romanowsky, D. (1891a): Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. In: *St. Petersburger medicinische Wochenschrift* 16 (34), S. 297–302.
- Romanowsky, D. (1891b): Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. In: *St. Petersburger medicinische Wochenschrift* 16 (35), S. 307–313.
- Rombo, L.; Edwards, G.; Ward, S. A.; Eriksson, G.; Lindquist, L.; Lindberg, A. et al. (1987): Seven patients with relapses of *Plasmodium vivax* or *P. ovale* despite primaquine treatment. In: *Tropical Medicine and Parasitology* 38 (1), S. 49–50.
- Rossan, R. N.; Fisher, K. F.; Greenland, R. D.; Gunther, C. S.; Schmidt, L. H. (1964): The localization of infective pre-erythrocytic forms of *Plasmodium cynomolgi*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 58 (2), S. 159–163.
- Rubinstein, J.; Jefferson, Thomas; Fischer, R. A.; Newman, R. D.; Johnston, S. P. (2005): Late relapse of *Plasmodium ovale* malaria - Philadelphia, Pennsylvania, November 2004. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): MMWR Morbidity and mortality weekly report (54 nr. 48), S. 1231–1233.
- Rubio, J. M.; Benito, A.; Roche, J.; Berzosa, P. J.; García, M. L.; Micó, M. et al. (1999): Semi-nested, multiplex polymerase chain reaction for detection of human malaria parasites and evidence of *Plasmodium vivax* infection in Equatorial Guinea. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 60 (2), S. 183–187.
- Rudert, Anneliese (1948): Malaria-Forschung seit 1939. o. O. Erlangen, Uni Diss.
- Ruffer, Marc Armand (1893): Recent researches on protozoa and disease. Being the Second Hunterian Lecture delivered before the Hunterian Society. In: *British Medical Journal* 2 (1711), S. 825–829.
- Ruge, Heinrich (1936): Zur Frage der James'schen Sporozoitentheorie. In: *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Virologie* 118 (6), S. 724–737.
- Ruge, Reinhold (1900): Ein Beitrag zur Chromatinfärbung der Malraiparasiten. In: *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Virologie* 33, S. 178–184.
- Ruge, Reinhold; Mühlens, Peter (1925): Malaria. In: Reinhold Ruge, Peter Mühlens und Max Verth zur (Hg.): *Krankheiten und Hygiene der wahren Ländern. Ein Lehrbuch für die Praxis*. 2. Aufl. 1 Band. Leipzig, S. 67–144.
- Ruge, Reinhold; Mühlens, Peter; Verth zur, Max (Hg.) (1925): *Krankheiten und Hygiene der wahren Ländern. Ein Lehrbuch für die Praxis*. 2. Aufl. 1 Band. Leipzig.
- Russell, Paul Farr; Nono, A. M. (1932): Avian Malaria Studies, VII: Plasmochin as a Prophylactic Drug in Sporozoite Infections of Avian Malaria. In: *Philippine J. Sc.* 49, S. 595.

- Russell, Paul Farr; West, Luther S.; Manwell, Reginald Dickinson; Macdonald, George (1963): *Practical Malariology*. 2. Aufl. London: Oxford University Press.
- Schaudinn, Fritz (1899): Über den Generationswechsel der Coccidien und die neuere Malariaforschung. In: *Sitzungsberichte der Gesellschaft Naturforschender Freunde zu Berlin*, S. 159–178.
- Schaudinn, Fritz (1911): Studien über krankheitserregende Protozoen. II. *Plasmodium vivax* (Grassi und Feletti), der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. In: Fritz Schaudinns Arbeiten. Hamburg-Leipzig, S. 351–425.
- Schmidt, L. H. (1981): Some observations on infections with *Plasmodium cynomolgi* Pertinent to Concepts of the Mechanism of Relapse. In: E. U. Canning (Hg.): *Parasitological Topics. A presentation Volume to P. C. C. Garnham (F.R.S.) on the occasion of his 80th birthday*. 1 Band. Kansas: Allen Press (Society of Protozoologists, Special Publication, 1), S. 221–228.
- Schmidt, L. H. (1986): Compatibility of relapse patterns of *Plasmodium cynomolgi* infections in rhesus monkeys with continuous cyclical development and hypnozoite concepts of relapse. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35 (6), S. 1077–1099.
- Schüffner, Wilhelm August Paul (1899): Beitrag zur Kenntniss der Malaria. In: *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 64, S. 428–449.
- Schwartz, Eli; Parise, Monica; Kozarsky, Phyllis; Cetron, Martin (2003): Delayed onset of malaria - implications for chemoprophylaxis in travelers. In: *The New England Journal of Medicine* 349 (16), S. 1510–1516.
- Schwetz, J.; Baumann, H.; Peel, E.; Droeshaut (1933): Etude comparative de la malaria chez les pygmées et les indigènes ordinaires de la forêt de l'Ituri (Congo Belge). In: *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 26 (4), S. 639–651.
- Sergent, Et; Sergent, Edmond (1922): Étude expérimentale du paludisme des oiseaux (*Plasmodium relictum*) suite des recherches sur l'action de la quinine. In: *Archives de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord* 2, S. 320.
- Sforza, M. (1948): Sagnalazione del *Plasmodium ovale* Stephens 1922 in Eritrea. In: *Rivista di Malariologia* 28, S. 261–264.
- Shah, Snehal; Filler, Scott; Causer, Louise M.; Rowe, Alexander K.; Bloland, Peter B.; Baber, Ann M. et al. (2004): Malaria Surveillance - United States, 2002. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): *CDC Surveillance Summaries*, Vol. 53, SS-1. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 21–36.
- Sher, A.; al-Motawwa, Y. K.; al-Owaish, R. A. (1988): Ovale malaria: a case report from Kuwait. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82 (5), S. 670.
- Shieber, Chaim (1939): [The Presence of *Plasmodium ovale* in Palestine]. In: *Harefuah* 16 (4), S. 122–125.
- Shortt, Henry Edward (1948a): The life cycle of *Plasmodium cynomolgi* in its insect and mammalian hosts. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 42, S. 227–230.
- Shortt, Henry Edward (1948b): The pre- erythrocytic cycle of *P. cynomolgi*. In: *Proceedings of the 4th International Congresses on Tropical Medicine and Malaria* 4, S. 607–617.
- Shortt, Henry Edward (1951): Life-cycle of the mammalian malaria parasite. In: *British Medical Bulletin* 8 (1), S. 7–9.

- Shortt, Henry Edward (1981): Relapse in primate malaria. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 75 (2), S. 320–321.
- Shortt, Henry Edward (1983): Relapse in primate malaria: its implications for the disease in man. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77 (5), S. 734–736.
- Shortt, Henry Edward; Bray, Robert Stow; Cooper, W. (1954): Further notes on the tissue stages of *Plasmodium cynomolgi*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 48 (2), S. 122–131.
- Shortt, Henry Edward; Cooper, W. (1948): Staining of microscopical sections containing protozoal parasites by modification of McNamara's method. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 41, S. 427.
- Shortt, Henry Edward; Fairley, Neil Hamilton; Covell, Gordon; Shute, Percy George; Garnham, Percy Cyril Claude (1949): The pre-erythrocytic stage of *Plasmodium falciparum*. A preliminary note. In: *British Medical Journal* 2 (4635), S. 1006–1008.
- Shortt, Henry Edward; Fairley, Neil Hamilton; Covell, Gordon; Shute, Percy George; Garnham, Percy Cyril Claude (1951): The pre-erythrocytic stage of *Plasmodium falciparum*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 44 (4), S. 405–419.
- Shortt, Henry Edward; Garnham, Percy Cyril Claude (1948a): Demonstration of a persisting exo-erythrocytic cycle in *Plasmodium cynomolgi* and its bearing on the production of relapses. In: *British Medical Journal* 1, S. 1225–1228.
- Shortt, Henry Edward; Garnham, Percy Cyril Claude (1948b): Pre-erythrocytic stage in mammalian malaria parasites. In: *Nature* 161, S. 126.
- Shortt, Henry Edward; Garnham, Percy Cyril Claude (1948c): Successive stages in the pre-erythrocytic cycle of *P. cynomolgi* from the 5th to the 8th day of the inoculation period. Laboratory meeting. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 42 (1), S. 7.
- Shortt, Henry Edward; Garnham, Percy Cyril Claude (1948d): The exoerythrocytic parasites of *Plasmodium cynomolgi*. Demonstration. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 41 (5), S. 705–716.
- Shortt, Henry Edward; Garnham, Percy Cyril Claude (1948e): The pre-erythrocytic development of *Plasmodium cynomolgi* and *Plasmodium vivax*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 41 (6), S. 785–795.
- Shortt, Henry Edward; Garnham, Percy Cyril Claude; Covell, Gordon; Shute, Percy George (1948a): The pre-erythrocytic stage of human malaria, *Plasmodium vivax*. In: *British Medical Journal* 1, S. 547.
- Shortt, Henry Edward; Garnham, Percy Cyril Claude; Malamos, B. (1948b): The pre-erythrocytic stage of mammalian malaria. In: *British Medical Journal* 1, S. 192–194.
- Shute, Percy George (1946): Latency and long-term relapses in benign tertian malaria. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 40 (2), S. 189–200.
- Shute, Percy George; Lupascu, Gh.; Branzei, P.; Maryon, M.; Constantinescu, P.; Bruce-Chwatt, Leonard Jan et al. (1976): A strain of *Plasmodium vivax* characterized by prolonged incubation: the effect of numbers of sporozoites on the length of the prepatent period. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 70 (5/6), S. 474–481.

- Shute, Percy George; Maryon, M. (1964): Imported malaria as a serious problem during surveillance and consolidation phases of malaria eradication campaigns. In: *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 67, S. 19–23.
- Shute, Percy George; Maryon, M. (1969): Imported malaria in the United Kingdom. In: *British Medical Journal* 2 (5660), S. 781–785.
- Silbermann, M. H.; Stuiiver, P. C. (1992): Het fenomeen van de uitgestelde eerste aanval van malaria tertiana. In: *Tijdschrift voor geneeskunde* 136 (40), S. 1984–1987.
- Sinton, J. A. (1939): Studies of infections with *Plasmodium ovale*. 3. Resistance to the inoculation of Sporozoites as compared with Trophozoites. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 33 (3), S. 305–318.
- Sinton, J. A.; Hutton, E. L.; Shute, Percy George (1939a): Studies of infections with *Plasmodium ovale*. 1. Natural resistance to *Ovale* infections. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 32 (6), S. 751–762.
- Sinton, J. A.; Hutton, E. L.; Shute, Percy George (1939b): Studies of infections with *Plasmodium ovale*. 2. Acquired resistance to *ovale* infections. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 33 (1), S. 47–68.
- Skarbinski, Jacek; Eliades, M. James; Causer, Louise M.; Baber, Ann M.; Mali, Sonja; Nguyen-Dinh, Phuc et al. (2006): Malaria Surveillance -United States, 2004. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 55, SS-4. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 23–37.
- Smith, Adrian D.; Bradley, David J.; Smith, Valerie; Blaze, Marie; Behrens, Ron H.; Chiodini, Peter L.; Whitty, Christopher J. M. (2008): Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. In: *British Medical Journal. Clinical research* 337, S. 103–106.
- Snounou, G.; Pinheiro, L.; Gonçalves, A.; Fonseca, L.; Dias, F.; Brown, K. N.; do Rosario, V. E. (1993): The importance of sensitive detection of malaria parasites in the human and insect hosts in epidemiological studies, as shown by the analysis of field samples from Guinea Bissau. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 87 (6), S. 649–653.
- Soeiro, Alberto; Rebelo, Antonio (1938): Notes on the Epidemiology and Parasitology of Malaria (according to an Inquiry now proceeding in Lourenco Marques). In: *South African Medical Journal* 12 (22), S. 841–847.
- Somboon, Pradya; Sivasomboon, Chucherd (1983): A case of *Plasmodium ovale* malaria acquired in Burma. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77 (4), S. 567–568.
- Stephens, John William Watson (1914): A new malaria parasite of man. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 8, S. 119–129.
- Stephens, John William Watson (1922): A new malaria parasite of man. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 16, S. 383–387.
- Stephens, John William Watson; Christophers, Samuel Rickard (1900): The Malaria and Blackwater Fevers of British Central Africa. In: *Reports to the Malarial Committee of the Royal Society*, S. 12–42.
- Stephens, John William Watson; Owen D. Uvedale (1927): *Plasmodium ovale*. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 21 (2), S. 293–299.
- Stock, Ingo (2004): Therapie der Malaria. In: *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 27 (8), S. 260–272.

- Sturm, Angelika; Heussler, Volker T. (2007): Live and let die: manipulation of host hepatocytes by exoerythrocytic *Plasmodium* parasites. In: *Medical microbiology and immunology* 196 (3), S. 127–133.
- Sutherland, Colin J.; Tanomsing, Naowarat; Nolder, Debbie; Oguike, Mary; Jennison, Charlie; Pukrittayakamee, Sasithon et al. (2010): Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. In: *Journal of Infectious Diseases* 201 (10), S. 1544–1550.
- Swierczynski, Giovanni; Gobbo, Maria (2007): Atlas of human malaria. Atlante della malaria umana. Sirmione: Az Color.
- Tantular, I. S.; Pusarawati, S.; Wirjatmadi, B. (1999): Field survey of malaria a the Flores island, East Nusa Tenggara Province, Indonesia, and detection of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*, using two PCR-based diagnoses. In: *Folia Medica Indonesia* 35, S. 38–42.
- Tarsitano, A.; Lucrezi, G. (1939): Reperti di forme apigmentate del parassita malarico. In: *Archivio italiano di scienze mediche tropicali e di parassitologia* 20, S. 65.
- Taylor, P.; Mutambu, S. L. (1986): A review of the malaria situation in Zimbabwe with special reference to the period 1972-1981. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 80 (1), S. 12–19.
- Thwing, Julie; Skarbinski, Jacek; Newman, Robert D.; Baber, Ann M.; Mali, Sonja; Roberts, Jacquelin M. et al. (2007): Malaria Surveillance - United States, 2005. In: Centers for Disease Control and Prevention (Hg.): CDC Surveillance Summaries, Vol. 56, SS-6. U. S. Department of Health & Human Services. Atlanta (Surveillance Summaries), S. 23–40.
- Tiburskaja, N. A. (1964): [Classification of *P. vivax* strains into groups by type of incubation]. In: *Meditsinskaia parazitologija i parazitarnye bolezni* 33, S. 204–216.
- Tiburskaja, N. A.; Sergiev, Piotr Grigorievitch; Vrublevskaia D. S. (1968): Dates of onset of relapses and the duration of infection in induced tertian malaria with short and long incubation periods. In: *Bulletin of the World Health Organization* 38 (3), S. 447–457.
- Tischler, Wolfgang (1993): Einführung in die Ökologie. Stuttgart u.a: Fischer.
- Tobie, John E. (1964): Detection of malara antibodies-immunodiagnosis. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 13 (1), S. 195–203.
- Toma, H.; Kobayashi, Jun; Vannachone, B.; Arakawa, T.; Sato, Y.; Nambanya, S. et al. (1999): *Plasmodium ovale* infections detected by PCR assay in Lao PDR. In: *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 30 (4), S. 620–622.
- Tonking, H. D. (1934): A case of *Plasmodium ovale* in an east african native. In: *East African Medical Journal* 11 (5), S. 166.
- Tordrup, David; Virenfeldt, Jakob; Andersen, Felicie F.; Petersen, Eskild (2011): Variant *Plasmodium ovale* isolated from a patient infected in Ghana. In: *Malaria Journal* 10 (1), S. 15.
- Townell, Nicola; Looke, David; McDougall, David; McCarthy, James S. (2012): Relapse of imported *Plasmodium vivax* malaria is related to primaquine dose: a retrospective study. In: *Malaria Journal* 11 (214), S. 1–7.
- Trager, William; Most, Harry (1963): A long-delayed primary attack of *ovale* malaria. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 12, S. 837–839.
- Trape, J. F.; Rogier, C.; Konate, L.; Diagne, N.; Bouganali, H.; Canque, B. et al. (1994): The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the

- mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 51 (2), S. 123–137.
- Van den Enden, Erwin; van Gompel, Alfons; van Den Ende, Jef; den Vervoort, T. (1991): Late *Plasmodium ovale* malaria. In: *Lancet* 338 (8778), S. 1339.
- van Nguyen, Hong; van den Eede, Peter; van Overmeir, Chantal; Thang, Ngo Duc; Le Hung, Xuan; D'Alessandro, Umberto; Erhart, Annette (2012): Marked age-dependent prevalence of symptomatic and patent infections and complexity of distribution of human *Plasmodium* species in central Vietnam. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 87 (6), S. 989–995.
- van Rijckevorsel, Gini G. C.; Sonder, Gerard J. B.; Geskus, Ronald B.; Wetsteyn, Jose C. F. M.; Ligthelm, Robert J.; Visser, Leo G. et al. (2010): Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007. In: *Malaria Journal* 9 (300), S. 4–10.
- Voller, A.; Rossan, R. N. (1969a): Immunological studies on simian malaria. III. Immunity to challenge and antigenic variation in *P. knowlesi*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 63 (4), S. 507–523.
- Voller, A.; Rossan, R. N. (1969b): Immunological studies on simian malaria parasites. IV. Heterologous superinfection of monkeys with chronic *Plasmodium knowlesi* infections. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 63 (6), S. 837–845.
- Voller, A.; Rossan, R. N. (1969c): Immunological studies with simian malarias. II. Heterologous immunity in the "cynomolgi" group. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 63 (1), S. 57–63.
- Voller, A.; Rossan, R. N. (1969d): Immunological studies with simian malarias. I. Antigenic variants of *Plasmodium cynomolgi bastianellii*. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 63 (1), S. 46–56.
- Walker-Abbey, Annie; Djokam, Rosine R. T.; Eno, Anna; Leke, Rose F. G.; Titanji, Vincent P. K.; Fogako, Josephine et al. (2005): Malaria in pregnant Cameroonian women: the effect of age and gravidity on submicroscopic and mixed-species infections and multiple parasite genotypes. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 72 (3), S. 229–235.
- Ward, Peter A.; Conran, Philip B. (1968): Application of fluorescent antibody to exoerythrocytic stages of simian malaria. In: *The Journal of Parasitology* 54 (1), S. 171–172.
- Warren, McWilson; Powers, Kendall G.; Garnham, Percy Cyril Claude; Shiroishi, Tsugiye (1974): *Plasmodium cynomolgi*: influence of x-irradiation and sporozoite dilution on relapse patterns in infected rhesus monkeys. In: *Experimental Parasitology* 35 (2), S. 266–271.
- Webb, J. Lewis; Havel, J. E. (1940): A New Record of *Plasmodium ovale* (Stephens 1922). In: *Parasitology* 32 (1), S. 63–66.
- Wenyon, Charles Moorley (1926): Protozoology : A manual for medical men, veterinarians and zoologists. 2 Bände. London: Bailliere, Tindall & Cox.
- Westphal, Albert (1962): Zur Problematik der Blutinfektion mit Plasmodien und Methodik des mikroskopischen Pigmentnachweises. In: *Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie* 13, S. 460–471.
- White, Nicholas J. (1996): The treatment of malaria. In: *The New England Journal of Medicine* 335 (11), S. 800–806. Online verfügbar unter doi:10.1056/NEJM199609123351107.

- White, Nicholas J. (2009): Malaria. In: Gordon K. Cook und Alimuddin I. Zumla (Hg.): *Mansons's Tropical Diseases*. 22. Aufl. 1 Band. London, S. 1201–1300.
- White, Nicholas J. (2011): Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. In: *Malaria Journal* 10 (297), S. 1–35.
- Wickremasinghe, Renu; Galapaththy, Gawrie N. L.; Fernando, W. A. P.; Monbrison, Frederique de; Wijesinghe, Rushika S.; Mednis, Kamini N. et al. (2008): An indigenous case of *Plasmodium ovale* infection in Sri Lanka. In: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 78 (2), S. 206–207.
- Wilcocks, Charles; Manson-Bahr, Philip Edmund Clinton (1972): *Manson's Tropical Diseases*. 17. Aufl. 1 Band. London.
- Wilcox, Aimee; Jeffery, Geoffrey M.; Young, Martin D. (1954): The Donaldson strain of malaria. 2. Morphology of the erythrocytic parasites. In: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 3 (4), S. 638–650.
- Wilson, D. Bagster; Wilson, Margaret E. (1935): Infections with *Plasmodium ovale* Stephens in Tanganjika Territory. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 28 (5), S. 469–474.
- Winckel, Charles Willem Frederik (1952-53): Bemerkungen zu Prof. Dr. Walther Kikuth "25 Jahre Chemotherapie der Malaria". In: *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* 159 (1-2), S. 113–114.
- Win, Thin Thida; Jalloh, Amadu; Tantular, Indah Setyawati; Tsuboi, Takafumi; Ferreira, Marcelo Urbano; Kimura, Masatsugu; Kawamoto, Fumihiko (2004): Molecular analysis of *Plasmodium ovale* variants. In: *Emerging infectious diseases* 10 (7), S. 1235–1240.
- Win, Thin Thida; Lin, K.; Mizuno, S.; Zhou, Mian; Liu, Qing; Ferreira, Marcelo U. et al. (2002): Wide distribution of *Plasmodium ovale* in Myanmar. In: *Tropical Medicine and International Health* 7 (3), S. 231–239.
- Wolfe, H. L. (1968): *Plasmodium ovale* in Zambia. In: *Bulletin of the World Health Organization* 39 (6), S. 947–948.
- World Health Organization; ebrary, Inc (2010): Guidelines for the treatment of malaria. 2. Aufl. Geneva: World Health Organization (Nonseral Publication). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/academiccompletetitles/home.action>.
- World Health Organization; Meeting. WHO Scientific Group on Parasitology of Malaria (1969): Parasitology of malaria. Report of a WHO Scientific Group. Geneva (World Health Organization Technical Report Series, 433).
- Yao, Y. T.; Wu, B. S. (1942): On the Peculiar Morphology of the Malaria Parasite from a Patient and the Poccibility of its Being *Plasmodium ovale*. In: *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 45 (2), S. 9–15.
- Yao, Y. T.; Wu, C. C. (1941): On the Peculiar Morphology of the Malaria Parasite from a Patient and the Poccibility of its Being *Plasmodium ovale*. In: *Chinese Medical Journal* 60 (2), S. 178–183.
- Yorke, Warrington (1931): Discussion. To paper by S. P. James. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 24 (5), S. 526.
- Yorke, Warrington; Macfie, J. W. S. (1924): Observations on malaria made during treatment of general paresis. In: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 18 (1-2), S. 13–33.
- Yorke, Warrington; Owen D. Uvedale (1930): *Plasmodium ovale*. In: *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 24 (4), S. 593–599.

- Young, Martin D.; Johnson, T. H. (1949): A malaria survey of Liberia. In: *The journal of the National Malaria Society* 8, S. 247–266.
- Zhou, M.; Liu, Q.; Wongsrichanalai, Chansuda; Suwonkerd, W.; Panart, K.; Prajakwong, S. et al. (1998): High prevalence of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* in malaria patients along the Thai-Myanmar border, as revealed by acridine orange staining and PCR-based diagnoses. In: *Tropical Medicine and International Health* 3 (4), S. 304–312.
- Ziemann, Hans (1915): Über eigenartige Malariaparasitenformen. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Abt. Originale* 76 (5), S. 384–391.
- Ziemann, Hans (1918): Die Malaria. In: Carl Mense (Hg.): *Handbuch der Tropenkrankheiten*, Bd. 5. 2. Aufl. 5 Bände. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, S. 1–490.
- Ziemann, Hans (1924): Malaria und Schwarzwasserfieber. In: Carl Mense (Hg.): *Handbuch der Tropenkrankheiten*, Bd. 3. 1-? Leipzig.
- Ziemann, Hans (1938): Zum Problem der Bildung verschiedener Rassen, Varietäten oder Spezies bei den Malariaparasiten. In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten* 142, S. 366–373.
- Zulueta, Julian de (1942): *Plasmodium ovale* en Colombia. In: *Rev. Facul. de Med.* 10 (7), S. 487–502.

Danksagung

Diese Dissertation konnte nur durch die Unterstützung und die Hilfe verschiedener Personen entstehen. Bei ihnen allen möchte ich mich ganz herzlich bedanken, vor allem bei meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden, die mir emotional und tatkräftig zur Seite standen. Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Doktorvätern Prof. Joachim Richter und Prof. Alfons Labisch, die die Arbeit mit besonderem Rat und großem Engagement unterstützt haben. Vor allem muss ich aber Herrn Ulrich Koppitz danken, der nicht nur Korrektur gelesen, sondern mir zu allen Fragen und Problemen bereitwillig sein Ohr geliehen hat. Ein besonderer Dank gilt Prof. Hadding. Seine Hinweise haben für viel Klarheit in dieser Arbeit gesorgt. Außerdem gilt mein Dank Dr. Christoph auf der Horst und dem wissenschaftlichen Kolloquium des Institutes für Geschichte der Medizin.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift