

63. LE NUOVE TEORIE SULLA PATOLOGIA DELLA MALARIA ALLA LUCE DELLE CONOSCENZE SULLA BIOLOGIA COMPARATA DEI PLASMODI.

In uno studio recentemente pubblicato Kikuth e Mudrow ⁽¹⁾ riassumono le loro interpretazioni relative ad alcuni problemi che riguardano il ciclo di sviluppo di alcune specie di plasmodi.

Poichè i risultati delle ricerche che da ormai tre anni si vanno compiendo sull'argomento nel Laboratorio di Malariologia dell'Istituto di Sanità Pubblica di Roma portano a conclusioni del tutto diverse da quelle a cui giungono Kikuth e Mudrow, desidero qui esporre i dati di fatto che non si accordano con le loro opinioni.

Riassumendo in breve il pensiero di Kikuth e Mudrow, tutte le specie di plasmodi, oltre al normale ciclo schizogonico che si compie nei globuli rossi, presenterebbero un ciclo di sviluppo nelle cellule dell'apparato reticolo endoteliale. Tale ciclo, denominato ciclo esoeritrocitico o più correttamente endoistiocitario, rappresenterebbe le fasi di sviluppo degli sporozoiti e spiegherebbe così la negatività e la non infettività del sangue durante il periodo di incubazione. D'altra parte il ciclo stesso, perdurando accanto al ciclo endoeritrocitico, darebbe ragione della produzione delle recidive e della resistenza dei parassiti ai medicinali.

In tal modo Kikuth e Mudrow, ripetendo quanto avevano esposto in precedenti lavori ⁽²⁾ ⁽³⁾, verrebbero a considerare gli stadi endoistiocitari come un ciclo monogonico primario intermedio tra gli sporozoiti inoculati dalle zanzare e il ciclo che si verifica nei globuli rossi.

Ma i fenomeni che gli AA. adducono come prova del loro assunto non hanno valore di dimostrazione. Infatti essi osservano, nel *P. cathemerium*, reperti di forme endoistiocitarie dopo 36 e specialmente dopo 72 ore. Recentemente Missiroli ⁽⁴⁾ avendo osservato forme endoeritrocitiche tra la 24^a e la 48^a ora dell'inoculazione di sporozoiti di *P. praecox* ha fatto rilevare che solo le forme osservate entro le prime 24 ore dall'inoculazione possono esser prese in considerazione come reali forme di sviluppo

degli sporozoiti: e nelle prime 24 ore, secondo Missirolì, gli sporozoiti non si svilupperebbero nelle cellule reticolo endoteliali, ma liberi, per cui il ciclo monogonico primario degli sporozoiti nelle cellule del reticolo endotelio sarebbe tutto inesistente.

Alcuni reperti ultimi di Kikuth e Mudrow ⁽³⁾ ⁽⁵⁾ sul *P. cathemerium* verrebbero in certo modo a confermare indirettamente le osservazioni di Missirolì, poichè anche essi, nelle prime 24 ore, hanno osservato unicamente forme di sviluppo extracellulari o forme intracellulari le cui evidenti alterazioni regressive rivelavano un chiaro fenomeno di fagocitosi.

Nel 1938 ⁽⁶⁾ feci per primo notare per alcune specie di plasmodi aviari che, poichè il ciclo endoistocitario si verifica sia dopo inoculazione di sporozoiti che dopo inoculazione di sangue infetto, non appariva giustificato ritenere che le forme endoistocitarie avessero il significato di forme intermedie che si dovessero obbligatoriamente produrre tra gli sporozoiti e le forme endoeritrocitiche.

Difatti gli stadi endoistocitari si rinvennero dopo inoculazione di sangue infetto per un numero illimitato di passaggi. Nel Laboratorio di Malariologia dell'Istituto di Sanità Pubblica un ceppo di *P. gallinaceum* passato da pollo a pollo per inoculazione di sangue conserva dopo oltre tre anni la proprietà di produrre costantemente forme endoistocitarie.

Naturalmente di fronte a questi fatti non sembrava più il caso di parlare di sviluppo diretto di tutte le forme endoistocitarie dagli sporozoiti e perciò la teoria è stata modificata da Kikuth e Mudrow ⁽⁷⁾, aggiungendo la supposizione che gli sporozoiti formino due tipi di merozoiti, denominati rispettivamente istotropi ed emotropi, che si perpetuerebbero in due distinte serie di generazioni successive: mentre i merozoiti istotropi avrebbero la proprietà di invadere tanto le cellule dei tessuti che i globuli rossi, i merozoiti emotropi potrebbero invadere solo gli eritrociti. Secondo questa teoria modificata, la produzione di forme endoistocitarie nelle trasmissioni con sangue infetto sarebbe dovuta alla presenza di merozoiti istotropi nel sangue circolante.

La teoria di Kikuth e Mudrow, che veniva nuovamente ripetuta in un recente lavoro dalla Mudrow ⁽⁸⁾, non è stata confermata dalla prova dei fatti.

Anzitutto forme endoistocitarie nel sangue circolante non sono obiettivamente riscontrabili. Nei miei ultimi esperimenti ⁽⁹⁾ condotti su 125

polli infetti da *P. gallinaceum*, di ciascuno dei quali eseguivo quotidianamente l'esame del sangue, non ho mai potuto riscontrare nel sangue periferico la presenza di parassiti del ciclo endoistiocitario, liberi o inclusi nei leucociti, in nessuno stadio dell'infezione. Pur non escludendosi in modo assoluto la possibilità della loro presenza in circolo in casi eccezionali, non si può certo attribuire a questo non documentabile fattore il perpetuarsi della produzione di forme endoistiocitarie negli animali inoculati con sangue infetto.

Inoltre occorre ricordare che, come ha rilevato per primo Jacobi ⁽¹⁰⁾ nell'Istituto Farmacologico di Bonn, nei polli inoculati con sangue infetto da *P. gallinaceum* le forme endoistiocitarie compaiono con la massima frequenza 20-30 giorni dopo l'inoculazione. Nel mio citato lavoro sulla biologia del *P. gallinaceum* ^(*) ho messo in evidenza che la comparsa di forme endoistiocitarie 20-30 giorni dopo l'inoculazione in polli infettati con sangue prelevato all'inizio o durante la curva ascendente dell'attacco primario endoeritrocitico è un fenomeno direttamente legato alla preesistenza di un'infezione endoeritrocitica che si espliciti con una positività del sangue periferico di oltre 11 giorni: al contrario le forme endoistiocitarie non si producono quando le difese dell'ospite riescano a stroncare l'infezione endoeritrocitica entro un limite che appare compreso tra 1 e 11 giorni dalla comparsa dei parassiti endoeritrocitici in circolo. Inoltre le forme endoistiocitarie si producono dopo un'infezione endoeritrocitica sufficientemente prolungata anche in polli inoculati con sangue derivato da 11 passaggi consecutivi attraverso animali tutti risultati privi di forme endoistiocitarie negli organi interni al momento del prelevamento del sangue per il passaggio successivo.

Da queste ricerche risulta evidente che nei polli inoculati con sangue del periodo iniziale dell'infezione, quando cioè negli organi interni del pollo datore di sangue non è possibile trovare forme endoistiocitarie, la comparsa di forme endoistiocitarie è direttamente legata alla preesistenza di un'infezione endoeritrocitica. E' solo dopo un certo numero di ripetute schizogonie endoeritrocitiche che i parassiti endoeritrocitici acquistano la proprietà di invadere cellule dell'apparato reticolo endoteliale. Tale proprietà viene costantemente acquisita quando le difese dell'ospite non ne impediscano la insorgenza stroncando la precedente infezione endoeritrocitica.

Schulemann (¹¹) in ricerche compiute mediante l'iniezione intravitale di sostanze come il palladio colloidale ha potuto accertare che lo sviluppo delle forme endoistiocitarie avviene anche dai merozoiti derivati dalle forme schizogoniche endoeritrocitiche.

Ad analoghe conclusioni sono giunti per via diversa James (¹²) e Villalobos (¹³).

Di conseguenza la teoria secondo cui il ciclo endoistiocitario sarebbe dipendente esclusivamente da sporozoi o da precedenti forme endoistiocitarie non appare più sostenibile, mentre rimane dimostrata la mia interpretazione del 1938 (⁶), secondo la quale il ciclo endoistiocitario può trarre origine sia dagli sporozoi che dalle forme endoeritrocitiche.

Resta pertanto stabilito che il significato del ciclo endoistiocitario non è necessariamente quello di ciclo di sviluppo degli sporozoi, poichè la sua produzione risulta del tutto indipendente da questi ultimi.

Di limitata importanza appaiono poi gli argomenti che vorrebbero provare indirettamente l'esistenza di un ciclo degli sporozoi nel reticolo endotelio per il fatto che il sangue prelevato da animali inoculati con sporozoi risulta non infettante per altri animali nelle prime 72 ore dall'inoculazione, mentre il sangue prelevato da animali inoculati con sangue infetto può talvolta essere infettante dopo un tempo minore. Nel mio ultimo lavoro (⁹) ho sperimentalmente dimostrato che tali differenze appaiono dovute più a fattori quantitativi che alla qualità del materiale inoculato.

Infatti il sangue di polli inoculati con sangue infetto da *P. gallinaceum* risulta normalmente non infettante nelle prime 72 ore di incubazione, tranne nel caso in cui all'animale datore di sangue sia stata inoculata una dose eccezionalmente alta di parassiti e si sia usata una forte quantità di sangue per la subinoculazione. Di conseguenza il fatto che il sangue di animali inoculati con sporozoi non sia generalmente infettante nelle prime 72 ore può essere considerato un fenomeno analogo a quello osservabile per lo stesso periodo di tempo nei polli inoculati con sangue infetto. Non vi è alcuna prova che la infettività o non infettività del sangue durante il periodo di incubazione sia dipendente dalla qualità (sporozoi o merozoiti del ciclo endoeritrocitico) piuttosto che dalla quantità dei parassiti inoculati negli animali datori di sangue. Quindi il fenomeno della non infettività del sangue negli animali inoculati con sporozoi non co-

stituisce una prova dell'esistenza di un ciclo particolare degli sporozoi stessi, ma dimostra solo che nel sangue non esistono nelle prime 72 ore forme capaci di produrre l'infezione o non ne esistono in quantità sufficiente.

Esclusa la teoria che il ciclo endoistocitario abbia il valore di ciclo di sviluppo degli sporozoi, quale può esserne il significato e, soprattutto, quale importanza può annettersi a questo ciclo per la patologia e la terapia della malaria umana?

In realtà gli studi compiuti hanno messo in evidenza che un ciclo schizogonico in cellule dell'apparato reticolo endoteliale è presentato con sicurezza soltanto da alcune specie di plasmodi aviari, come il *P. cathemerium*, il *P. gallinaceum*, il *P. circumflexum*, ecc.

Invece il *P. elongatum*, diversamente da quanto affermano Kikuth e Mudrow ⁽¹⁾, non presenta affatto un ciclo di sviluppo nelle cellule dell'apparato reticolo endoteliale, ma il suo ciclo, come hanno precisato Huff ⁽¹⁴⁾ e Huff e Bloom ⁽¹⁵⁾, si svolge in cellule del tutto diverse e precisamente nelle cellule ematopoietiche. In recenti ricerche io ⁽¹⁶⁾ ho potuto dimostrare che nelle infezioni da *P. elongatum* le cellule del reticolo endotelio, anziché essere sede di sviluppo del plasmodio, esercitano in qualsiasi momento dell'infezione un'attiva fagocitosi dei parassiti stessi e del pigmento. Nel citoplasma di queste cellule non si osservano mai, nelle infezioni da *P. elongatum*, le caratteristiche forme di sviluppo progressivo che si riscontrano invece nello stesso tipo di cellule nelle infezioni da *P. gallinaceum* o da *P. cathemerium*. Di conseguenza, poichè le cellule reticolo endoteliali nelle infezioni da *P. elongatum* non costituiscono un terreno adatto per lo sviluppo dei parassiti, viene a verificarsi una netta differenziazione su base istologica tra il *P. elongatum* e i plasmodi che hanno il ciclo nell'apparato reticolo endoteliale.

Inoltre ricerche compiute da me in collaborazione con Gramiccia ⁽¹⁷⁾ hanno dimostrato che il ciclo di sviluppo del *P. elongatum* nelle cellule ematopoietiche è riscontrabile in qualsiasi periodo dell'infezione. Quindi tale ciclo schizogonico deve essere considerato come espressione parziale del ciclo normale della specie con un valore biologico identico a quello del ciclo schizogonico endoeritrocitico. Il ciclo schizogonico del *P. elongatum* nelle cellule ematopoietiche non può essere quindi analogo al ciclo schizogonico che in altri plasmodi aviari, come il *P. gallinaceum*, si svolge

nelle cellule dell'apparato reticolo endoteliale. Quest'ultimo infatti è transitorio e la sua comparsa è legata a leggi particolari. In complesso i due cicli appaiono nettamente differenziati tra loro per la sede istologica, per i caratteri del decorso, e per il significato biologico.

In altri plasmodi non si è mai potuto rinvenire alcun ciclo schizogonico oltre quello osservabile nei globuli rossi. Prolungate ricerche compiute nel nostro Istituto e da altri sul *P. knowlesi* delle scimmie e sul *P. subpraecox* delle civette hanno finora dato esito negativo.

Anche per i plasmodi dell'uomo non si è finora avuto alcun reperto dimostrativo. Numerose ricerche compiute nel nostro Istituto sul midollo osseo di malarici della Sardegna non hanno mai rivelato l'esistenza di forme attribuibili a un eventuale ciclo endoistiocitario dei plasmodi umani. Ugualmente esito negativo hanno avuto le ricerche di Quattrin ⁽¹⁸⁾ della scuola Di Guglielmo, compiute su soggetti con malaria indotta.

Kikuth e Mudrow ⁽¹⁾ tentano di dare importanza ad alcuni reperti di dubbia interpretazione rilevati da alcuni autori in soggetti malarici. Di questi reperti, in parte considerati da Reichenow ⁽¹⁹⁾ come alterazioni regressive delle cellule endoteliali e non accettati da Wenyon ⁽²⁰⁾, ho avuto occasione di parlare in un lavoro pubblicato nel Policlinico ⁽²¹⁾ e in alcune recensioni pubblicate in Rivista di Parassitologia ⁽²²⁾. Sarà qui sufficiente ripetere che la più gran parte dei reperti osservati nell'uomo sono da considerare come semplici prodotti di fenomeni di citolisi. Altre volte si tratta di rare forme, simili a parassiti, rinvenute, libere o fagocitate, in strisci di organi di soggetti malarici. Il principale argomento invocato dagli autori per considerare queste forme come appartenenti a un eventuale ciclo endoistiocitario dei plasmodi umani è costituito dalla assenza di pigmento. Ma, come è noto, i parassiti endoeritrocitici negli strisci di organi occasionalmente si presentano apigmentati per avere eliminato o perduto il loro pigmento e talvolta per non averlo prodotto. Per esempio Marchiafava e Bignami nel loro classico trattato ⁽²³⁾ segnalano casi di perniziosa in cui i parassiti endoeritrocitici nei capillari cerebrali si presentavano tutti senza pigmento in tutti gli stadi di sviluppo.

Per una dimostrazione obiettiva dell'esistenza di un ciclo dei plasmodi umani nell'apparato reticolo endoteliale, non è sufficiente la segnalazione di forme più o meno simili a parassiti libere nello striscio o

fagocitate: è necessario trovare forme di sviluppo che invadano l'intero citoplasma di una cellula istiocitaria, come avviene nel *P. gallinaceum*.

Fino a che un reperto simile non sarà rinvenuto e dimostrato con sicurezza, non si può parlare di ciclo dei plasmodi umani nell'apparato reticolo endoteliale. Tanto meno appare opportuno trarre deduzioni riguardanti la patogenesi e la cura della malaria, che debbono poggiare su basi più solide di qualche raro e non dimostrativo reperto microscopico.

D'altra parte è opportuno domandarsi se realmente la patologia della malaria umana risulti così oscura da doversi ritenere necessaria l'esistenza di un ciclo speciale, finora ignoto, dei parassiti per delucidarla.

Secondo alcuni autori risulta ancora da chiarire come si originino le recidive e perchè la somministrazione dei medicinali antischizontici non riesca a impedirle.

In realtà tali problemi non appaiono del tutto inesplicabili a chi abbia sufficienti conoscenze sulle relazioni biologiche che in linea generale intercedono tra parassita e ospite nelle malattie protozoarie. Infatti la malaria non è l'unica malattia in cui questi fenomeni si verifichino, ma anzi essi si osservano, entro limiti più o meno vasti, nella maggior parte delle infezioni protozoarie. Anche nelle tripanosomiasi, per esempio, i medicinali non riescono in genere a impedire le recidive, e non è stato mai ritenuto per questo necessario dover ammettere l'esistenza di un ciclo di sviluppo endoistocitario dei tripanosomi.

C. Schilling (²⁴), che ha profondamente studiato il problema generale delle recidive nelle infezioni protozoarie, ne condensa la genesi con le seguenti parole: «Un certo numero più o meno grande di persone o di animali si ammala, supera il primo attacco e si rimette, almeno in apparenza, completamente. I parassiti non scompaiono però del tutto dall'organismo, ma vi rimangono se anche in numero molto ridotto..... Soltanto in un piccolo numero di casi termina, con l'esaurirsi del primo attacco, anche la malattia subiettiva; molto spesso la guarigione è soltanto apparente e dopo un periodo di benessere insorge una ricaduta (recidiva). Le recidive sono una caratteristica delle malattie protozoarie: noi le osserviamo nelle infezioni da piroplasmii, regolarmente nella dissenteria amebica, nelle infezioni con tripanosomi e specialmente nella malaria..... Durante il periodo di incubazione e durante i primi giorni di malattia,

i parassiti si moltiplicano e molti di essi vengono distrutti e si sciolgono nell'organismo. In questo modo sono messe in libertà molte sostanze appartenenti ai corpi parassitari e queste agiscono da antigene sulle cellule dell'organismo ammalato. Le cellule producono anticorpi che aumentano sempre più nel sangue. Quando gli anticorpi sono giunti ad un certo limite si ha per essi distruzione di una grande quantità di parassiti. Diminuiscono i parassiti e diminuisce la loro azione, per esempio quella producente febbre; l'attacco passa e l'ammalato si avvia verso la convalescenza. Non tutti i parassiti sono però distrutti, alcuni, attaccati con minor intensità dagli anticorpi, superano la catastrofe, si adattano agli anticorpi a loro avversi, e benchè impediti di svilupparsi in massa e d'inondare nuovamente l'organismo, hanno pure tanta resistenza da poter fino a un certo punto moltiplicarsi e non scomparire del tutto. Se insorgono dei fatti che debilitino l'organismo, diminuiscano o rendano meno attivi gli anticorpi, si avrà una nuova ondata di sviluppo parassitario e di conseguenza una recidiva».

Tuttavia risulta che mentre per le altre infezioni protozoarie si è in genere stati concordi nel ritenere che le recidive sieno da attribuirsi alla moltiplicazione dei parassiti sopravvissuti all'azione dei medicamenti o al processo immunitario susseguente all'attacco primario, per la malaria invece si è più volte tentato di dare una spiegazione che si discostasse da questa legge generale.

I fatti dimostrano che non è necessario supporre per le recidive malariche una patogenesi diversa da quella delle recidive delle altre malattie protozoarie.

Per la malaria dell'uomo risultano tuttora valide le osservazioni e le argomentazioni pubblicate da Bignami ⁽²⁵⁾ fin dal 1910. Egli, a proposito della genesi delle recidive, scriveva: «che verosimilmente si debbono considerare le recidive, siano a brevi, siano a lunghi intervalli, siano separate da grandi periodi di latenza, da un punto di vista unitario, cioè come aventi fondamentalmente la identica genesi in rapporto con la persistenza di parassiti del ciclo pirogeno. In un gruppo di recidive il materiale parassitario che mantiene l'infezione è rappresentato da una minima quantità di forme del comune ciclo febbrigeno, qualche volta riconoscibili all'esame microscopico accurato, almeno in alcuni momenti del decorso.

le quali anche per molto tempo possono non raggiungere la quantità o la virulenza necessaria per dare la febbre. Specialmente nei casi nei quali i gruppi di recidive si seguono a distanze più o meno lunghe di tempo, senza che vi sia stata l'influenza della terapia specifica, si deve anche tener presente la possibilità che dopo una serie di attacchi febbrili l'organismo acquisti una certa immunità rispetto all'azione pirogena dei parassiti; la quale immunità essendo, come accade in altre infezioni, transitoria, si attenui o cessi dopo un certo periodo di apiressia, onde l'insorgere della recidiva ».

Inoltre la mia esperienza diretta mi induce a ritenere che neppure nel *P. gallinaceum*, il quale, come si è detto, presenta un ciclo endoistiocitario, le recidive sono da attribuirsi necessariamente a quest'ultimo. Infatti come ho pubblicato in un recente lavoro ⁽²⁶⁾, nei polli inoculati con sangue infetto, l'osservazione quotidiana del sangue periferico dimostra che rari parassiti del ciclo endoeritrocitico, in via di moltiplicazione, si rinvenivano intermittenemente almeno fino a 146 giorni dall'inoculazione, mentre al contrario le forme endoistiocitarie non sono risultate reperibili in polli morti 51-155 giorni dopo l'inoculazione. Da queste osservazioni appare chiaro che l'infezione era sostenuta dalla presenza di forme endoeritrocitiche scarse ma rilevabili, piuttosto che da forme endoistiocitarie che non era possibile mettere in evidenza.

In conclusione i fatti finora accertati dimostrano:

- 1) che alcune specie di plasmodi aviari presentano, oltre al ciclo endoeritrocitico, un ciclo schizogonico endoistiocitario;
- 2) che il *P. elongatum* presenta, oltre al ciclo endoeritrocitico, un ciclo schizogonico endoemoblastico, mentre il ciclo endoistiocitario risulta assente;
- 3) che in numerose specie di plasmodi, tra i quali quelli dell'uomo, non è dimostrato con sicurezza che il solo ciclo endoeritrocitico;
- 4) che i cicli endoistiocitario ed endoemoblastico sono espressioni di particolari proprietà biologiche, specifiche dei plasmodi che li presentano, e la loro produzione risulta indipendente dagli sporozoit.

Come ho già avuto occasione di rilevare ⁽⁶⁾ ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾, il problema del significato del ciclo di sviluppo presentato da alcuni plasmodi

aviari in cellule diverse dai globuli rossi è un problema di biologia comparata dei plasmodi e di patologia comparata delle relative infezioni. Non essendo finora stato dimostrato con reperti non criticabili, un analogo sviluppo nei plasmodi dell'uomo, il problema non presenta alcun particolare valore per la patologia umana.

RIASSUNTO

Sulla base di ricerche personali, viene illustrata la biologia comparata di alcune specie di plasmodi e vengono discusse alcune deduzioni tratte nei riguardi della patologia della malaria umana.

SUMMARIUM

Auctor pervestigationibus fretus a se peractis circa quasdam plasmodiorum species, earum biologiam comparatam illustrat.

Idem nonnullas perpendit deductiones ad malariae humanae pathologiam pertinentes.

Roma. — Istituto di Sanità Pubblica - Laboratorio di Malariologia.

BIBLIOGRAFIA

(¹) KIKUTH W. & MUDROW L., «Malariaprobleme im Lichte neuer pathologischer Erkenntnisse», Deutsche Med. Woch., 67, 85-89 (1941).

(²) KIKUTH W. & MUDROW L., «Malariaübertragungsversuche mit Blut und Organen sporozoiteninfizierter Kanarienvögel», Riv. Malar., 17, 1-14 (1938).

(³) KIKUTH W. & MUDROW L., «Die Entwicklung der Sporozoiten von *Plasmodium cathemerium* in Kanarienvögel», Cblatt. f. Bakt. Paras. u. Inf. Orig., 145, 81-88 (1939).

(⁴) MISSIROLI A., «Sullo sviluppo dei parassiti malarigeni», Riv. Parass., 4, 69-78 (1940).

(⁵) KIKUTH W. & MUDROW L., «Die Umwandlung der Sporozoiten in die endotheliale Phase der Malariaparasiten», Riv. Malar., 19, 1-15 (1940).

(⁶) CORRADETTI A., «Osservazioni sul ciclo schizogonico dei plasmodi nelle cellule dei tessuti e proposta di una nuova classificazione degli *Haemosporidiidea*», Riv. Parass., 2, 23-37 (1938).

(7) KIKUTH W. & MUDROW L., « Chemoterapeutische Untersuchungen an den endothelialen Formen (E.-stadien) des *Plasmodium cathemerium* », Zeitschr. f. Immunitätsf., 95, 285-307 (1939).

(8) MUDROW L., « Klinische und parasitologische Befunde und chemoterapeutische Ergebnisse bei der Hühnermalaria », Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 44, 257-275 (1940).

(9) CORRADETTI A., « Ricerche sulla biologia del *Plasmodium gallinaceum* nei polli inoculati con sangue infetto », Riv. Parass., 4, 249-276 (1940); Rend. Ist. San. Pubbl., 4, 508-538 (1941).

(10) JACOBI L., « Beiträge zur Pathologie der Infektion des Huhnes mit *P. gallinaceum* Brumpt », Arch. Exper. Path. u. Pharm., 191, 482-491 (1939).

(11) SCHULEMANN W., « Zur Pathologie der Malaria », Deutsche Med. Woch., 66, 253-256 (1940).

(12) JAMES S. P., « The incidence of exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaceum* in relation to the mode of infection », Trans. R. Soc. Trop. Med., 32, 763-769 (1939).

(13) VILLALOBOS E., « Sull'origine delle forme esoeritrocitiche nel *P. gallinaceum* », Riv. Parass., 4, 113-116 (1940).

(14) HUFF C. G., « *Plasmodium elongatum* n. sp. an avian malarial organism with an elongate gametocyte », Amer. Jour. Hyg., 11, 385-391 (1930).

(15) HUFF C. G. & BLOOM W., « A malarial parasite infecting all blood and blood forming cells of birds », Journ. of Inf. Dis., 57, 315-336 (1935).

(16) CORRADETTI A., « Il comportamento dei macrofagi nelle infezioni da *Plasmodium elongatum* », Rend. Ist. San. Pubbl., 3, 647-652 (1940).

(17) CORRADETTI A. & GRAMICCIA G., « Ricerche sul valore biologico del ciclo schizogonico del *Plasmodium elongatum* nelle cellule ematopoietiche », Rend. Ist. San. Pubbl., 4, 495-507 (1941).

(18) QUATTRIN N., « Sul ciclo esoeritrocitico del parassita malarico nel midollo sternale umano », Riv. Parass., 5, 17-24 (1941).

(19) REICHENOW E., « Die endothelialen Entwicklungsformen der Malariaparasiten im Lichte der Phylogenie der Haemosporidien », Third Intern. Cong. for Microbiology, 139-151 (1939).

(20) WENYON C. M., Trop. Dis. Bull., 37, 59 & 285 (1940).

(21) CORRADETTI A., « Sulla teoria che considera la malaria umana come una malattia dell'apparato reticolo endoteliale », Policlinico Sez. Prat., 47, 1140-1142 (1940).

(22) CORRADETTI A., Riv. Parass., 4, 280-284 (1940).

(23) MARCHIAFAVA E. & BIGNAMI A., « L'infezione malarica », Milano, Vallardi, 1902.

(24) SCHILLING C., « La guarigione delle infezioni protozoarie. Dal volume: Fattori di guarigione spontanea delle malattie infettive », Ist. Sieroter. Milan., 1927.

(²⁵) BIGNAMI A., « Sulla patogenesi delle recidive nelle febbri malariche », Atti Soc. per gli Studi della Malaria, 11, 731-745 (1910).

(²⁶) CORRADETTI A., « Studi sul *Plasmodium gallinaceum* - III. Sui rapporti tra ciclo esoeritrocitico e recidive », Soll. Soc. Biol. Sper., 15, 995-996 (1940).

(²⁷) CORRADETTI A., « Sullo sviluppo dei parassiti malarici. Discussione con L. Verney », Riv. Mal., 17 (sez. II), 3-4 & 363-367; 18 (sez. II), 149-154 (1938-39).

(²⁸) CORRADETTI A., « Il significato del ciclo esoeritrocitico dei plasmodi », Rend. Ist. San. Pubbl., 3, 467-476 (1940).

(²⁹) CORRADETTI A., « The significance of the exoerythrocytic cycle of plasmodia », Journ. of Trop. Med., 43, 110-113 (1940).

(³⁰) CORRADETTI A., « Su alcune teorie relative alla malaria degli uccelli e dell'uomo », Policlinico Sez. Prat., 47, 1213-1215 (1940).
