

28. SULLA MALARIA INDOTTA DA PLASMODIUM IMMACULATUM CEPPPO ETIOPICO E CEPPPO CAMPAGNA ROMANA.

R. Koch, basandosi su una serie numerosa di osservazioni fatte nell'Africa orientale ed in Italia, a Grosseto, rilevava che le febbri tropicali propriamente dette non differivano dalle nostre febbri estivo-autunnali, descritte dai malariologi italiani, per caratteri essenziali. Egli faceva però notare che, mentre la malaria tropicale non rappresentava una malattia così pericolosa, come generalmente era ammesso, i casi di febbri estivo-autunnali osservati in Italia, invece, davano sempre l'impressione di una malattia grave ed assai pericolosa. Osservò ancora che nei casi di malaria tropicale generalmente era sufficiente 1 gr. di chinina per portare alla scomparsa dei parassiti dal sangue periferico, mentre nei casi osservati a Grosseto la dose di chinina doveva essere aumentata di molto per poter conseguire lo stesso effetto. In riguardo alla morfologia dei parassiti, non rilevò alcuna evidente differenza da giustificare una separazione; l'unica differenza, che egli poté notare, consisteva nel fatto che i parassiti dei ceppi italiani si dimostravano alquanto più grandi e più pigmentati di quelli africani.

Koch ⁽¹⁾ nel 1898-1899 così scriveva: « Diese letzteren (Aestivo-Autumnalfälle) waren für uns insofern von besonderen Interesse, als sie eine vollkommene Bestätigung lieferten für die in meinen vorjährigen Berichte ausgesprochene Meinung, dass die sogenannten Aestivo-Autumnalfieber nicht verschiedenen, sondern nur einer eizigen Art von Malaria angehören und das dieselbe mit der tropischen Malaria identisch ist... Die tropische Malaria ist an und für sich keine so gefährliche Krankheit, wie man gewöhnlich annimmt... In der Regel genügt 1 gr. Chinin, um die Parasiten aus dem Blute verschwinden zu lassen... Die frischen Aestivo-Autumnalfieber dagegen machten immer den Eindruck einer schweren und lebensgefährlichen Erkrankung... Die Chinindosis musste bei dieser Form

der Malaria erheblich höher gegriffen werden, um einen sicheren und schnellen Erfolg zu erzielen. Wir gaben in der ersten Intermission 2 gr. Chinin, ebenso in der nächstfolgenden. Damit war gewöhnlich das Verschwinden des Fiebers erreicht... Auch in bezug auf den die Krankheit bedingenden Parasiten bestehen, wie ich überzeugen konnte, zwischen Aestivo-Autumnalfieber und Tropenmalaria keine ausreichenden Unterschiede zwischen denselben zu rechtfertigen. Die einzigen Unterschiede welche ich bemerken konnte, bestanden darin, dass die italienischen Parasiten zuweilen etwas grösser und deutlicher pigmentiert erscheinen als die afrikanischen ».

Da queste osservazioni si poteva dedurre che esistevano fra il ceppo di *P. immaculatum tropicale* (Africa) ed il ceppo di *P. immaculatum subtropicale* (Italia) tenui differenze morfologiche e più marcate differenze biologiche, che però non consentivano di creare una varietà.

Successivamente James, Nicol e Shute (²), sperimentando con otto ceppi di *P. immaculatum*, provenienti due dall'India, tre dalla Campagna Romana, uno dalla Sardegna e due dall'Africa orientale, hanno trovato una notevole differenza, sia rispetto alla resistenza offerta ad un eguale trattamento curativo, sia in rapporto alla virulenza degli attacchi febbrili: i ceppi indiani si sono dimostrati più miti e molto più sensibili all'azione della chinina che i ceppi italiani. Inoltre i pazienti che aveva acquisito, in seguito a ripetute inoculazioni, una ben marcata immunità contro il ceppo indiano, erano estremamente suscettibili ad una nuova infezione provocata mediante il ceppo romano. In rapporto ancora alla capacità di infezione negli anofeli, mentre non riuscirono ad infettare anofeli indigeni facendoli pungere su malarici inoculati con il ceppo indiano, ciò riusciva nella proporzione del 100 % quando gli ammalati erano infetti con il ceppo italiano.

Queste osservazioni mi indussero ad eseguire alcune ricerche nella nostra Sezione di Malarioterapia, per studiare il comportamento di differenti ceppi di *P. immaculatum*, provenienti da località diverse.

Questa prima nota comprende le indagini eseguite con due ceppi di *P. immaculatum*, uno etiopico, l'altro della campagna romana.

Il ceppo di *P. immaculatum* etiopico mi venne fornito dal Prof. Babudieri, che prelevò il sangue ad un paziente che contrasse la malaria per la prima volta in Etiopia; il ceppo della campagna romana venne isolato da un ragazzo febbricitante nelle scuole di Fondi.

Con i due ceppi di *P. immaculatum* isolati, vennero inoculati due gruppi di quattro individui; l'inoculazione fu fatta sempre a mezzo sangue citratato infetto, per via intramuscolare.

In tutti i pazienti la temperatura venne controllata ogni tre ore, ed ogni giorno venne esaminato il sangue, striscio e goccia spessa, per la ricerca dei parassiti nel sangue periferico, per tutto il periodo di osservazione.

Si è cercato di vedere se esistessero differenze fra i due ceppi di *P. immaculatum* rispetto:

- a) durata del periodo di incubazione;
- b) tipo febbrile e severità degli accessi febbrili;
- c) grado di resistenza alla chinina;
- d) numero delle recidive;
- e) capacità di infezione nell'*A. maculipennis*, var. *atroparvus*.

a) *Durata del periodo di incubazione.* — Per i quattro casi del primo gruppo, inoculati con il ceppo di *P. immaculatum etiopico*, la durata del periodo di incubazione fu rispettivamente di 11, 10, 9 e 10 giorni; per il secondo gruppo, ceppo campagna romana, la durata fu di giorni 10, 11, 12 e 12. Questo risultato non sembra indicare una differenza fra i due ceppi in esame; le variazioni minime osservate, comuni a tutti e due i ceppi, sono da riferirsi piuttosto a fattori individuali.

b) *Tipo febbrile e severità degli accessi febbrili.* — In ambedue i gruppi il tipo clinico fu di terzana semplice, più o meno regolare, ad eccezione del quarto caso del primo gruppo (ceppo etiopico), che presentò una tipica febbre quotidiana. Si riconobbero, invece, notevoli differenze fra i due ceppi, riguardanti la durata degli accessi febbrili e la gravità dei sintomi presenti. Tenendo conto soltanto degli accessi febbrili presentatisi prima della somministrazione della chinina, nel gruppo inoculato con il ceppo di *P. immaculatum etiopico* la durata dei singoli accessi febbrili fu rispettivamente di 24, 18, 9 e 36 ore nel primo caso; di 18, 18, 9, 18 e 33 ore nel secondo caso; di 15, 18, 33 e 27 ore nel terzo caso; di 12, 12, 12, 9 e 12 ore nel quarto caso. La durata media degli accessi febbrili da ceppo etiopico fu quindi di circa 18 ore.

Nei quattro casi inoculati con il ceppo di *P. immaculatum campagna romana*, la durata dei singoli accessi febbrili fu invece superiore: nel primo caso la durata degli accessi febbrili fu rispettivamente di 33, 27, 24 e 42 ore; nel secondo caso di 42 e 33 ore; nel terzo caso di 42 e 36 ore;

nel quarto caso di 18, 33 e 27 ore. La durata media degli accessi febbrili da ceppo campagna romana fu di circa 36 ore, cioè una durata doppia di quella presentata dai casi inoculati con il ceppo etiopico.

La differente durata degli accessi febbrili si manifestò ancora evidente nelle prime recidive; nei casi di infezione provocati con il ceppo etiopico, gli accessi febbrili si mantennero sempre miti, nei casi da ceppo campagna romana comparvero attacchi nuovamente gravi e talvolta più prolungati di quelli dell'attacco primario.

Oltre la differente durata degli accessi febbrili, si aggiunse una differente severità dei sintomi; mentre nei casi inoculati con il ceppo etiopico, il decorso degli attacchi febbrili non richiamò speciale attenzione, nei casi inoculati con il ceppo della campagna romana la sindrome fu generalmente severa (cefalea assai intensa, forte prostrazione, vomito, frequenti epistassi, polso frequente, e, spesso, dicroto); i pazienti già dai primi accessi febbrili hanno dato sempre l'impressione di essere colpiti da una infezione grave, male tollerata, tanto che si doveva ricorrere ad una pronta cura chininica, mentre ciò non si era obbligati a fare con il ceppo etiopico.

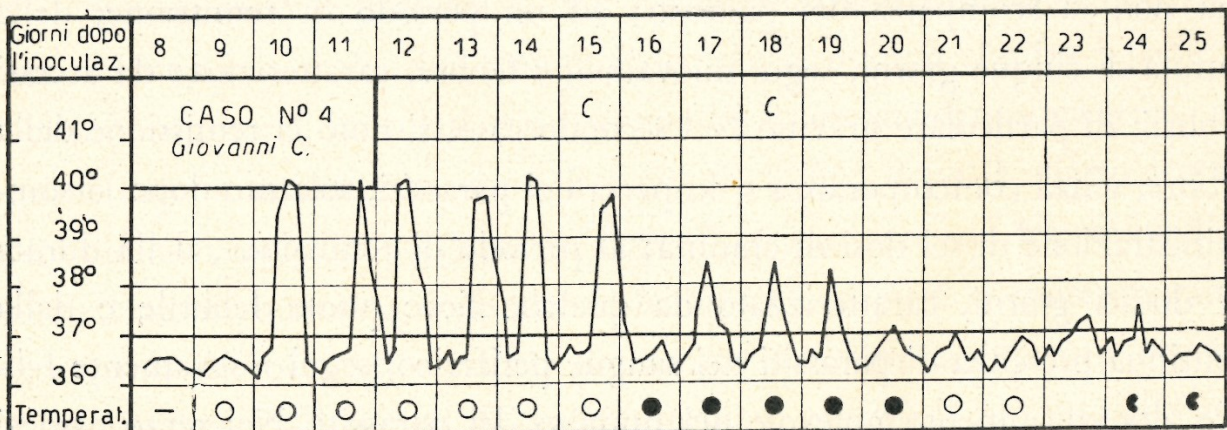
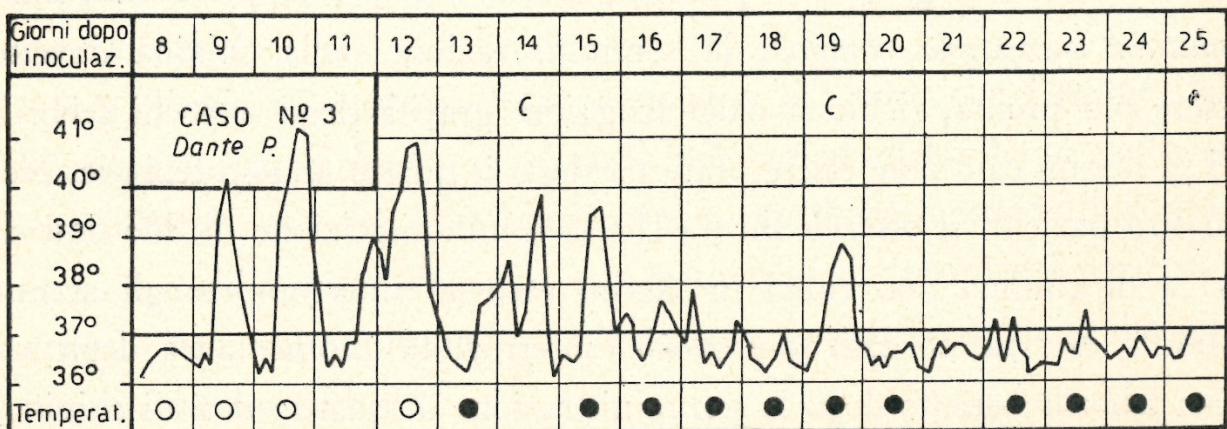
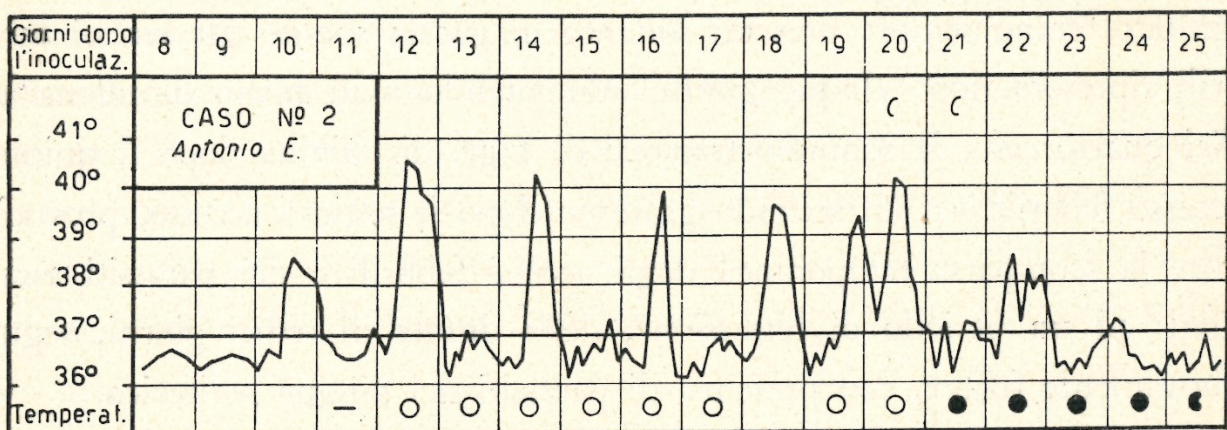
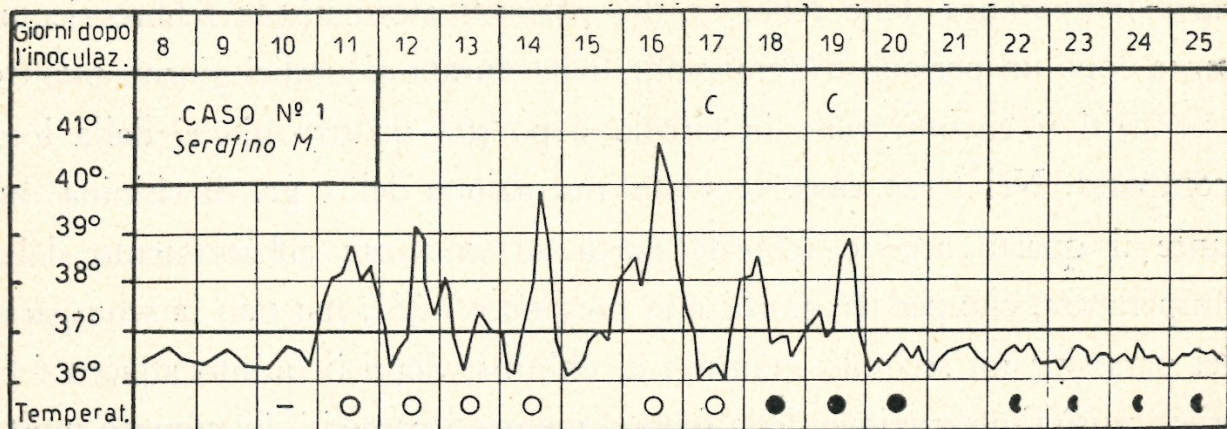
c) *Grado di resistenza alla chinina.* — E' noto che l'azione della chinina è molto differente a seconda del periodo febbrile in cui viene somministrata; si cercò di stabilire, perciò, una linea di condotta comune per gli individui dei due gruppi, per quanto le condizioni dei pazienti lo permettessero, somministrando la chinina, in dosi di gr. 1, dopo il quarto e quinto accesso febbrile.

Esaminando le grafiche n. 1 e 2, che illustrano il decorso della febbre nei singoli casi dei due gruppi inoculati, si osservò che fra i pazienti del primo gruppo, inoculati con il ceppo di *P. immaculatum etiopico*, nel primo caso la somministrazione di 1 gr. di chinina dopo il quarto accesso febbrile e di un secondo grammo dopo il quinto accesso, determinò l'interruzione momentanea degli accessi febbrili e così pure la contemporanea scomparsa dei parassiti asessuati dal sangue periferico; dopo un periodo di remissione, della durata di dodici giorni, si osservò il ritorno della febbre e dei parassiti. Nel secondo caso, una eguale dose di chinina, som-

ministrata dopo il quinto e sesto accesso febbrile, provocò pure la scomparsa temporanea della febbre e dei parassiti asessuati; la febbre ricomparve dopo un periodo di remissione della durata di undici giorni, mentre i parassiti si riscontrarono in circolo dopo soli quattro giorni dalla loro scomparsa. Nel terzo caso, la somministrazione del 1 gr. di chinina durante il quarto accesso febbrile portò ad un forte abbassamento della temperatura, che per tre giorni non raggiunse i 38°, ma non la scomparsa dei parassiti; un secondo grammo di chinina, dopo il quinto attacco febbrile, causò l'interruzione della febbre, mentre i parassiti, in numero molto limitato, erano sempre presenti soltanto in goccia spessa; gli accessi febbrili ripresero dopo cinque giorni, aumentando man mano di intensità. Nel quarto caso, la somministrazione di 1 gr. di chinina dopo il quinto accesso febbrile, ed un secondo grammo dopo il settimo accesso, provocò pure la scomparsa temporanea degli accessi febbrili e dei parassiti asessuati; ad un periodo di remissione, della durata di sedici giorni, seguì nuovamente febbre, con presenza di parassiti nel sangue periferico.

Nel secondo gruppo di pazienti, inoculati con il ceppo di *P. immaculatum* *campagna romana*, la somministrazione della chinina dovette essere più pronta, richiesta dalla maggiore gravità degli attacchi febbrili ed in nessun caso potè essere praticata dopo il quarto accesso febbrile. Nei quattro pazienti si osservò ancora che la somministrazione di due dosi di gr. 1 di chinina non riuscì in nessun caso ad interrompere gli accessi febbrili. Nel primo caso si provocò l'interruzione momentanea degli accessi febbrili soltanto dopo la somministrazione di quattro dosi di chinina, ma non la scomparsa dei parassiti; ad un periodo di remissione, della durata di cinque giorni, seguì nuovamente febbre, caratterizzata da accessi febbrili di particolare gravità. Nel secondo caso, si notò la remissione della febbre, senza contemporanea scomparsa dei parassiti, soltanto dopo la somministrazione di sei dosi di chinina; al periodo di remissione, della durata di dodici giorni, caratterizzato da qualche lieve punta febbrile e dalla continua presenza di parassiti nel sangue periferico, seguì nuovamente febbre alta ed aumento notevole del numero dei parassiti. Nel terzo caso si osservò un breve periodo afebbrile, con continua presenza però dei paras-

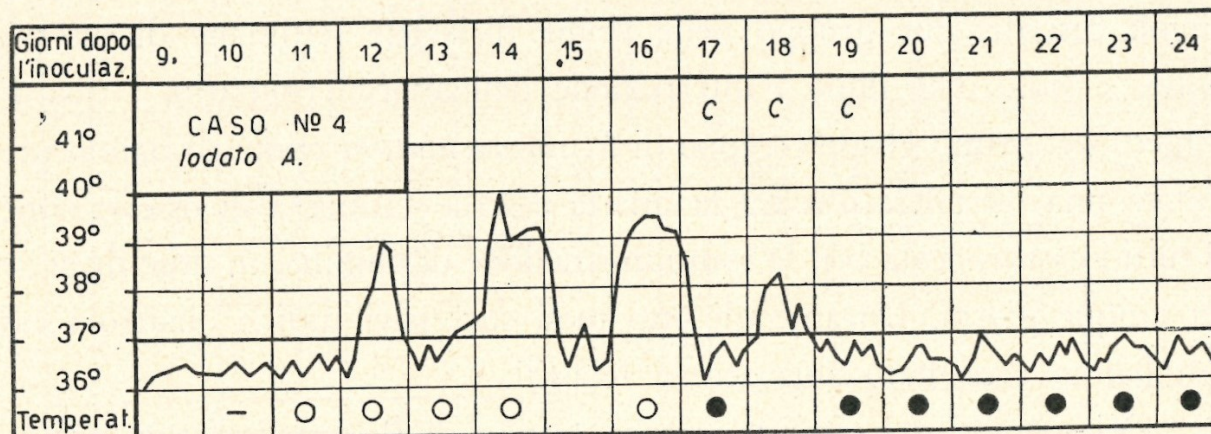
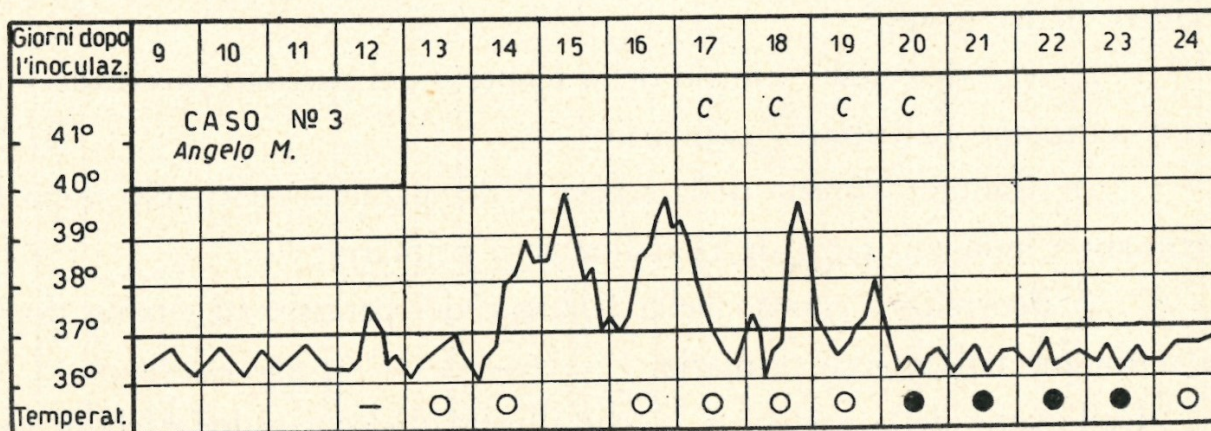
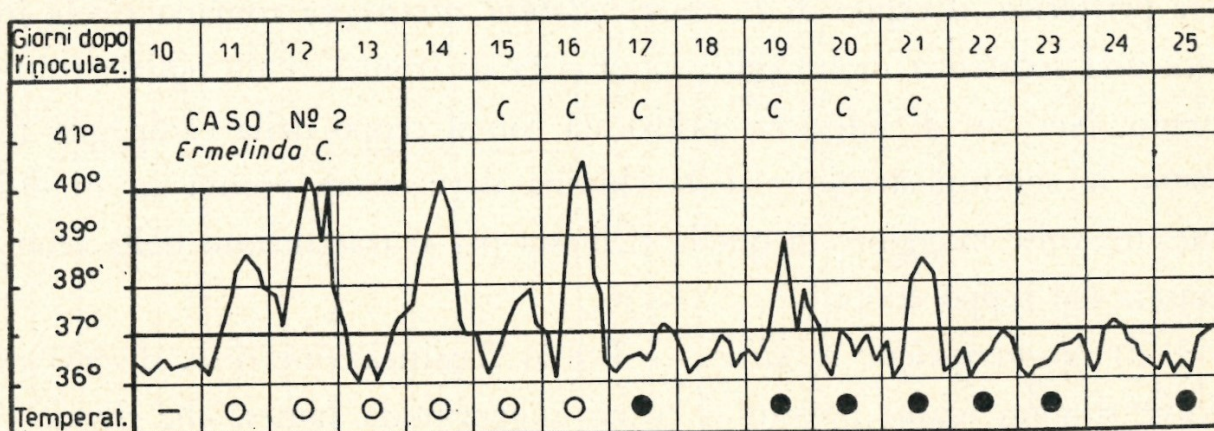
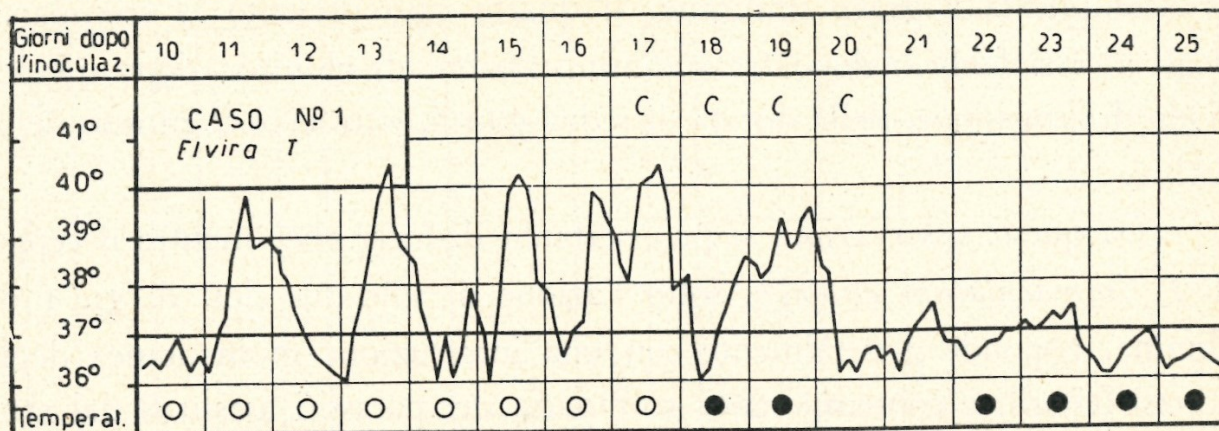
PAZIENTI INOCULATI CON *P. IMMACULATUM* (ceppo etiopico)



- = negativo ○ = presenza di anelli
● = presenza di anelli e gametociti

(=) = presenza di gametociti
C = somministrazione di chinina

PAZIENTI INOCULATI CON *P. IMMACULATUM* (ceppo campagna romana)



— = negativo ○ = presenza di anelli
● = presenza di anelli e gametociti

◐ = presenza di gametociti
C = somministrazione di chinina

siti, dopo la somministrazione di quattro dosi di chinina, a cui seguì febbre complicata a grave sindrome. Il quarto caso presentò la scomparsa degli accessi febbrili dopo tre somministrazioni di chinina; dopo un periodo di remissione, della durata di sedici giorni, si osservò il ritorno della febbre.

Da queste osservazioni si può pertanto dedurre che, mentre il ceppo di *P. immaculatum etiopico*, sotto l'azione di sole due dosi di gr. 1 di chinina, risponde generalmente con una interruzione momentanea degli accessi febbrili e contemporanea scomparsa dei parassiti asessuati dal sangue periferico, il ceppo di *P. immaculatum campagna romana* rivela invece una resistenza molto più pronunziata di fronte ad un eguale trattamento. Nei casi di infezione provocata con il ceppo della campagna romana, la somministrazione della chinina deve essere pronta ed in dosi due, tre volte maggiore di quella richiesta per il trattamento della febbre causata dal ceppo etiopico.

d) *Numero delle recidive*. — Per la classificazione delle diverse recidive si sono tenuti presenti i criteri suggeriti da James, che divide le recidive in tre gruppi:

1) *recrudescenze*: ritorno della febbre e dei parassiti in circolo entro 8 settimane dall'attacco primario;

2) *ricadute*: ritorno della febbre e dei parassiti in circolo dopo 8 settimane e non più tardi di 24 dall'attacco primario;

3) *ricorrenze*: ritorno della febbre e dei parassiti in circolo dopo 24 settimane dall'attacco primario.

Dall'esame della grafica n. 3, che illustra il decorso della febbre nei singoli casi dei due gruppo nelle prime diciassette settimane di osservazione, si notò, che dopo l'interruzione dell'attacco primario, i quattro soggetti del primo gruppo (ceppo di *P. immaculatum etiopico*) hanno presentato una recrudescenza fra la quarta e sesta settimana di osservazione, in tutti i casi troncata con la somministrazione di chinina, in dose di gr. 1, per cinque giorni. Durante gli otto mesi successivi tutti e quattro i casi non hanno presentato altri accessi febbrili.

Dei soggetti del secondo gruppo (ceppo di *P. immaculatum campagna romana*), il primo caso presentò tre recrudescenze, la prima alla

CEPPO ETIOPICO E CEPPO ROMANO DI P. IMMACULATUM

PAZIENTI INOCULATI CON P. IMMACULATUM (ceppo etiopico)

Settimana	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	dopo l'inoculaz.
CASO N° 1																		40° 39° 38° 37° 36°
CASO N° 2																		40° 39° 38° 37° 36°
CASO N° 3																		40° 39° 38° 37° 36°
CASO N° 4																		40° 39° 38° 37° 36°

PAZIENTI INOCULATI CON P. IMMACULATUM (ceppo campagna romana)

Settimana	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	dopo l'inoculaz.
CASO N° 1																		40° 39° 38° 37° 36°
CASO N° 2																		40° 39° 38° 37° 36°
CASO N° 3																		40° 39° 38° 37° 36°
CASO N° 4																		40° 39° 38° 37° 36°

— = negativo O = presenza di anelli (= presenza di gametociti ● = presenza di anelli e gametociti C = somministrazione di chinina

quarta settimana, la seconda alla sesta settimana e la terza all'ottava settimana di osservazione, troncate rispettivamente con gr. 5, 5 e 10 di chinina; presentò in seguito due ricadute, una alla tredicesima settimana, l'altra alla sedicesima settimana di osservazione, troncate con 5 gr. e rispettivamente 10 gr. di chinina e 5 dosi di cgr. 6 di certuna (³). Il secondo caso presentò pure tre recrudescenze, la prima alla quinta settimana, la seconda alla settima e la terza all'undicesima settimana di osservazione, curate rispettivamente con 5, 10 e 10 gr. di chinina e 30 cgr. di certuna.

	N. anofeli applicati	N. anofeli esaminati	N. anofeli infettati	% anofeli infetti
I gruppo: <i>P. immaculatum</i> ceppo etiopico	50	34	8	24
	50	40	16	40
II gruppo: <i>P. immaculatum</i> ceppo campagna romana	50	38	22	58

Il terzo caso presentò una recrudescenza alla quarta settimana di osservazione, che per la sindrome grave cui si accompagnava (anuria, subitiero, anemia molto spiccata e stato di sopore), venne prontamente trattato con 5 dosi di gr. 1,5 ed altre 5 dosi di gr. 1 di chinina; alla decima settimana di osservazione presentò una seconda recrudescenza, trattata con altri 10 gr. di chinina e 5 dosi di cgr. 6 di certuna. Il quarto caso presentò due recrudescenze, alla quarta e decima settimana di osservazione, troncate rispettivamente con 8 e 10 gr. di chinina e 5 dosi di cgr. 6 di certuna.

Da quanto si è esposto, risulta che i due ceppi di *P. immaculatum* etiopico e campagna romana, anche in riguardo al numero delle recidive presentano una notevole differenza: la probabilità di recidivare nei soggetti inoculati con il ceppo etiopico è minore che in quelli inoculati con il ceppo della campagna romana.

e) *Capacità di infezione nell' A. maculipennis var. atroparvus.* — Riporto i gruppi di *A. maculipennis* varietà *atroparvus*, fatti infettare su pazienti inoculati con i due differenti ceppi.

Essendo noto quanti fattori concorrano nell'infezione sperimentale degli anofeli, dai risultati ottenuti si può dedurre che per quanto riguarda

la capacità di infezione nell' *A. maculipennis* varietà *atroparvus*, i due ceppi di *P. immaculatum* studiati non hanno dimostrato una apprezzabile differenza, sia rispetto alla percentuale degli anofeli infetti, sia rispetto al numero delle oocisti osservate nei singoli stomachi.

f) *Osservazioni sui parassiti dei due differenti ceppi di P. immaculatum.* — Per quanto riguarda la morfologia dei parassiti dei due ceppi *P. immaculatum*, l'esame giornaliero degli strisci di sangue non ha fatto rilevare differenze essenziali; come già aveva osservato Koch, i parassiti del ceppo della campagna romana sembrano soltanto più nettamente pigmentati rispetto a quelli del ceppo africano.

Dato che è assai difficile emettere un giudizio circa differenze morfologiche senza procedere alla misura micrometrica dei parassiti, lo studio su eventuali differenze morfologiche, riguardanti principalmente la grandezza dei parassiti, la loro forma e la loro intima struttura, è stato affidato a Giovannola.

Nei casi inoculati con il ceppo etiopico, due fatti richiamarono, invece, l'attenzione, riguardanti uno il processo di maturazione dei gametociti, l'altro il comportamento dei parassiti nel sangue periferico.

Osservando i preparati a fresco del ceppo etiopico, si constatò come già nel brevissimo tempo necessario all'allestimento dei preparati, una gran parte delle semilune presenti nei preparati si dimostravano arrotondate; il processo di flagellazione dei gameti maschili avveniva però regolarmente, alla temperatura di 25° C., dopo 16-18 minuti dal prelevamento del sangue, in un periodo cioè corrispondente a quello noto per la flagellazione dei gametociti dei ceppi italiani. Il fatto della precoce tendenza ad arrotondarsi dei gametociti del ceppo etiopico si dimostrò, in tutti i quattro casi, costante ed a diverse condizioni di temperatura.

L'altro fatto, che richiamò la mia attenzione nei casi di infezione provocata con il ceppo etiopico, fu il comportamento dei parassiti nel sangue periferico.

E' noto, che la schizogonia del *P. immaculatum* avviene nei capillari degli organi interni; nel sangue periferico si riscontrano generalmente soltanto i piccoli, medi e grandi anelli ed i gametociti. Quando l'infezione rivela sintomi di perniciosità, questa formula parassitaria spesso si modifica: si osserva allora nel sangue periferico la presenza di parassiti in differenti studi di evoluzione schizogonica: forme anulari, forme ameboidi,

forme compatte con blocchetti di pigmento, schizonti in via di divisione e rosette. Il numero degli elementi maturi varia a seconda della gravità dell'infezione, ed è sempre molto inferiore rispetto al numero dei parassiti giovani.

Nell'esame quotidiano degli strisci di sangue, prelevati ai pazienti inoculati con il ceppo etiopico, mi colpì la presenza, sia pure non regolare, di forme compatte con blocchetti di pigmento, forme in divisione e rosette. Già Perry e Bensted ⁽⁴⁾ avevano messo in evidenza che nelle regioni tropicali si possono osservare frequentemente schizonti adulti della terzana maligna nel sangue periferico, senza che tale reperto indichi nessuna speciale gravità. Questo reperto non si riscontrò, invece, in nessuno dei casi inoculati con il ceppo della campagna romana. Il mancato parallelismo fra gli schizonti adulti e la gravità dell'infezione, dato che nei casi infettati con il ceppo etiopico la sindrome fu generalmente mite, può essere spiegato, probabilmente, dal fatto che queste infezioni corrispondano ad un ceppo benigno di *P. immaculatum*.

CONCLUSIONI.

Dal complesso delle indagini riferite, si può dedurre:

1) I ceppi di *P. immaculatum* (*falciparum*), etiopico e campagna romana, non dimostrarono apprezzabili differenze per quanto riguarda il periodo di incubazione, la capacità di infezione nell'*A. maculipennis* varietà *atroparvus* e la morfologia dei parassiti.

2) il ceppo di *P. immaculatum* etiopico presenta invece rispetto al ceppo di *P. immaculatum* campagna romana notevoli differenze riguardanti la durata e la gravità degli accessi febbrili. Mentre nei casi di infezione provocata con il ceppo etiopico gli accessi febbrili sono relativamente di breve durata e caratterizzati da una sindrome mite, i casi di infezione da ceppo campagna romana si differenziano, invece, per accessi febbrili di durata quasi doppia e per la gravità dei sintomi presenti.

3) Il ceppo di *P. immaculatum* etiopico si differenzia ancora dal ceppo di *P. immaculatum* campagna romana per il diverso comportamento verso la chinina; mentre due dosi di gr. 1 di chinina, somministrata nei casi inoculati con il ceppo etiopico, determinano generalmente l'interruzione momentanea degli accessi febbrili e la contemporanea scom-

parsa dei parassiti asessuati dal sangue periferico, la stessa dose di chinina non è sufficiente, nei casi inoculati con il ceppo della campagna romana, ad interrompere la serie degli accessi febbrili e ad indurre la scomparsa dei parassiti dal sangue periferico. Nei casi di infezione provocata con il ceppo della campagna romana la somministrazione della chinina deve essere più pronta ed in dose due, tre volte maggiore di quella richiesta per il trattamento dei casi di infezione da ceppo etiopico.

4) Il ceppo di *P. immaculatum etiopico* dimostra, inoltre, rispetto al ceppo di *P. immaculatum campagna romana*, una netta differenza in rapporto al numero delle recidive; la probabilità di recidivare è minore nei soggetti inoculati con il ceppo etiopico, che in quelli infettati con il ceppo della campagna romana.

5) Dal complesso delle osservazioni fatte, si può infine dedurre, che il ceppo di *P. immaculatum etiopico* presenta le stesse caratteristiche cliniche osservate da Koch e da James per i ceppi tropicali dell'Africa e dell'India.

RIASSUNTO

L'autore, in uno studio comparativo di due ceppi di *P. immaculatum (falciparum)*, isolati uno da un paziente che contrasse la malaria in Etiopia, l'altro da un malarico della campagna romana, non ha trovato apprezzabili differenze per quanto riguarda il periodo di incubazione, la capacità di infezione nell'*A. maculipennis* varietà *atroparvus* e la morfologia dei parassiti.

Il ceppo di *P. immaculatum etiopico* si è nettamente differenziato, invece, dal ceppo della campagna romana per la differente virulenza clinica. Nei casi di infezione malarica, provocata con il ceppo etiopico, gli accessi febbrili furono relativamente di breve durata, caratterizzati da una sindrome mite, che non richiese una grande quantità di chinina per essere curata. I casi di infezione provocati con il ceppo di *P. immaculatum campagna romana*, si distinsero, invece, per attacchi febbrili di durata quasi doppia, per la gravezza dei sintomi presenti, per la dose di chinina necessaria per la cura, che dovette essere due, tre volte maggiore, e per il maggior numero delle recidive presentate.

BIBLIOGRAFIA

(¹) KOCH R. - « Berichte des Geheimen Professor Dr. R. Koch über die Ergebnisse seiner Forschungen in Deutsch-Ostafrika. Erster Bericht über die Tätigkeit der Malariaexpedition. Ergebnisse der wissenschaftlichen Expedition des Geheimen Professor Dr. Koch nach Italien zur Erforschung der Malaria », Gesammelte Werke von Robert Koch, pp. 307-325, 389-396, 344-347 (1898-1899).

(²) JAMES S. P., NICOL W. D. e SHUTE P. G. - « A study of induced malignant tertian malaria », Proc. Roy. Soc. Med., 25, 1153-1186 (1932).

(³) MISSIROLI A e MOSNA E. - « La sterilizzazione dei gametociti dei plasmodi malarici », Riv. Parassit., 2, 55-71 (1938).

(⁴) PERRY H. M. e BENSTED H. J. - « Plasmodium falciparum in the Leeward Island (Antigua). Some unusual forms noted in the peripheral blood films », Trans. Roy. Soc. Med. Res., 16, 1120-1125 (1933).

