

41. Augusto CORRADETTI - Felice VEROLINI. — Relazioni tra *Plasmodium berghei* e cellule della serie rossa durante l'attacco primario nel ratto albino.

Riassunto. — Si definiscono tre differenti tipi di cellule della serie rossa (eritrociti maturi, eritrociti immaturi, eritroblasti basofili) reperibili nel sangue del ratto albino durante l'attacco primario da *Plasmodium berghei*, e si determinano i rapporti tra il plasmodio e questi tre tipi di cellula ospite nelle varie fasi dell'attacco primario.

Durante l'attacco primario si ha una diminuzione progressiva nella percentuale dei globuli rossi immaturi e, ad infezione avanzata, comparsa degli eritroblasti basofili. Questo processo nei casi mortali risulta assolutamente progressivo fino alla morte: nei ratti che superano l'infezione esso risulta progressivo fino ad un acme corrispondente ai giorni in cui si verifica la crisi parassitologica, dopo di che si ha una inversione del processo con un progressivo aumento della percentuale dei globuli rossi maturi, corrispondente diminuzione della percentuale dei globuli rossi immaturi e scomparsa degli eritroblasti basofili, fino a tornare alla norma in 6-10 giorni. I parassiti dimostrano fin dall'inizio dell'infezione una evidente tendenza a svilupparsi in eritrociti con emoglobina non ancora matura: infatti la percentuale degli eritrociti immaturi parassitati rispetto ai non parassitati è in ogni momento dell'infezione molto alta e spesso vicina al 100%, mentre la percentuale degli eritrociti maturi parassitati rispetto ai non parassitati arriva al massimo all'11% ed è in genere molto al di sotto di questo limite. All'inizio dell'infezione i globuli rossi si presentano quasi esclusivamente del tipo maturo e i parassiti, ancora in scarso numero, si osservano naturalmente in eritrociti maturi: a mano a mano che nei giorni seguenti l'infezione si va facendo più intensa, la distruzione dei globuli rossi agisce da stimolo per la immissione in circolo di eritrociti immaturi e, in un secondo tempo, di eritroblasti basofili. Data la grande affinità dei parassiti per gli eritrociti immaturi, con l'aumentare in circolo di questi elementi, l'invasione parassitaria diviene imponente e giunge a percentuali estremamente alte. L'infezione giunta all'acme può terminare con la morte dell'ospite o con una crisi parassitologica: la morte avviene in genere col massimo di invasione parassitaria, una percentuale minima di eritrociti normali e una percentuale massima di eritrociti immaturi e di eritroblasti basofili; la crisi parassitologica appare caratterizzata da una progressiva diminuzione del numero dei parassiti fino alla loro scomparsa, mentre la percentuale dei globuli rossi maturi oscilla intorno al minimo e quella dei globuli rossi immaturi oscilla intorno

al massimo verificatosi in corrispondenza dell'acme. L'intensità con cui si svolgono le modificazioni ematiche è in diretto rapporto con l'intensità dell'invasione parassitaria. Dalle presenti ricerche è derivato che il *P. berghei* non ingrandisce il globulo rosso, contrariamente a quanto è stato affermato da altri autori: l'errore deriva dal fatto che a infezione avanzata, per le peculiari preferenze del parassita, appaiono parassitati in stragrande maggioranza eritrociti con emoglobina non ancora matura, il cui diametro misura da micron 6,15 a micron 13,13, mentre il diametro degli eritrociti con emoglobina matura varia da micron 4,38 a micron 9,13. Si è osservato infine che i gametociti si sviluppano esclusivamente in eritrociti maturi, e che la gametogenesi maschile si effettua in camera umida in 15-25 minuti.

Résumé. - Les A.A. définissent trois types de cellules de la série rouge (érythrocytes mûrs, érythrocytes non-mûrs et érythroblastes basophyles) que l'on peut découvrir dans le sang du rat albinos pendant l'attaque primaire dû au *Plasmodium berghei*, et déterminent les rapports entre *P. berghei* et les trois types des cellules-hôtes, dont ci-dessus au cours des différentes phases de l'attaque primaire.

On observe pendant cet attaque une diminution progressive du pourcentage des globules rouges non-mûrs et, lorsque l'infection est avancée, l'apparition d'érythroblastes basophyles. Dans les cas mortels ce processus conserve son caractère progressif jusqu'à la mort de l'animal, tandis que chez les rats qui guérissent, il reste progressif jusqu'à l'acmé correspondant aux journées de la crise parasitolytique; après cela on a une inversion du processus avec augmentation progressive du pourcentage des globules rouges mûrs, la réduction de la proportion des globules rouges non-mûrs et la disparition des érythroblastes basophyles; le retour à la normalité se fait en 6-10 jours. Dès le début de l'infection les parasites montrent une tendance prononcée à se développer à l'intérieur des érythrocytes, dont l'émoglobine n'est pas encore mûre: de fait, le pourcentage des érythrocytes non-mûrs infectés par le parasite par rapport aux érythrocytes non-infectés est très élevé à n'importe quel moment de l'infection et souvent se rapproche du 100%, tandis que la proportion des érythrocytes mûrs infectés par rapport aux érythrocytes mûrs indemnes, atteint au maximum 11% et elle est habituellement bien au-dessous de cette limite. Au début de l'infection, les globules rouges sont presque exclusivement du type mûr et les parasites, dont le nombre est encore restreint, s'observent naturellement à l'intérieur des érythrocytes mûrs. Au fur et à mesure que l'infection devient plus intense pendant les jours qui suivent, la destruction des globules rouges mûrs

agit comme stimulus sur l'entrée dans la circulation des érythrocytes non-mûrs et, en second lieu, des érythroblastes basophyles.

Vu qu'il existe une grande affinité entre les parasites et les érythrocytes non-mûrs, l'augmentation du nombre de ces derniers dans la circulation intensifie l'invasion des parasites, dont le nombre devient extrêmement élevé.

Lorsque l'acmé est atteint, l'infection peut, soit provoquer la mort de l'hôte, soit terminer par une crise parasitolytique. La mort se vérifie généralement lorsque l'invasion parasitaire atteint son maximum et que l'on a un pourcentage minimum d'érythrocytes normaux contre un pourcentage maximum d'érythrocytes non-mûrs et d'érythroblastes basophyles. Par contre, la crise parasitolytique est caractérisée par une diminution progressive du nombre des parasites jusqu'à leur complète disparition, tandis que le pourcentage des globules rouges mûrs oscille autour du minimum, et celui des globules rouges non-mûrs autour du maximum observés en correspondance avec l'acmé. L'intensité, avec laquelle ces modifications hématiques se produisent, est en rapport direct avec l'intensité de l'invasion parasitaire. Les dernières recherches ont établi que le *P. berghei* n'agrandit pas les globules rouges, contrairement à ce que d'autres auteurs ont affirmé: l'erreur doit être attribuée au fait que, lorsque l'infection est avancée et étant donnée la préférence particulière des parasites, on observe que l'énorme majorité des érythrocytes infectés sont des érythrocytes non-mûrs, dont les diamètres mesurent de 6,13 à 13,13 microns, tandis que les diamètres des érythrocytes contenant de l'hémoglobine mûre, varient entre 4,38 et 9,13 microns. On a enfin observé que les gamétocytes se développent exclusivement dans les érythrocytes mûrs et que la gamétogénèse masculine se produit dans un milieu humide en 15-25 minutes.

Summary. — There are 3 different types of cells in the red series (mature erythrocytes, immature erythrocytes, basophilic erythroblasts) which can be found in the bloodstream of white rats during the primary attack of *Plasmodium berghei* and the relations between the plasmodium and these three types of host-cells were studied during the various phases of the primary attack.

During the primary attack there is a gradual decrease of the percentage of immature red blood cells and as soon as a progress of the infection takes place, basophilic erythroblasts appear. This process continues in lethal cases until the end. In rats, which overcome the infection the process continues to it's high, which coincides with the parasitological crisis. Thereafter an inversion of the process takes place and there

is a progressive increase of the percentage of mature red blood cells, a corresponding diminution of the percentage of immature red corpuscles and disappearance of the basophilic erythroblasts, until normal values are reached in 6-10 days. The parasites show, from the very beginning, a tendency to develop in erythrocytes with immature haemoglobin. As a matter of fact the percentage of parasitized erythrocytes to parasite-free ones is in every moment of the infection rather high and often near 100%, while the percentage of mature parasitized erythrocytes to parasite-free ones reaches a maximum of 11% and is generally considerably under this limit. At the begin of the infection the red corpuscles are almost exclusively of the mature type and the parasites, as long as their number remains scarce, are of course to be found in mature erythrocytes. Gradually, when in the following days the infection becomes more intense, the destruction of red blood cells stimulates the immission of immature erythrocytes into circulation so that their number in the blood stream increases; then the invasion of parasites becomes intense and reaches extremely high values. When the infection reaches it's peak the animal dies or a parasitolytic crisis takes place. The death generally comes at the peak of the parasite-invasion, with a very low percentage of normal erythrocytes and a maximum of immature erythrocytes and basophilic erythroblasts. The parasitolytic crisis appears characterized by a progressive diminution of the number of parasites until their disappearance, while the percentage of mature red corpuscles oscillates around the minimum and the figure for immature ones around the maximum, which characterizes the peak. The intensity of the modifications of the blood elements is directly proportionate to the intensity of the parasitary invasion. The present researches show, that *P. berghei* does not increase the size of the red corpucle, although this had been suggested by other authors. The error is due to the fact, that in the advanced stages of the infection the parasites live mainly in the immature forms, which show a diameter of 6,13-13,13 micron, while the diameter of mature erythrocytes varies from 4,38 to 9,13 micron. Finally it has been observed, that gametocytes develop exclusively in mature erythrocytes and that the male gametogenesis requires 15-25 minutes in the wet chamber.

Zusammenfassung. — Es werden drei Zelltypen der roten Reihe charakterisiert (reife Erythrocyten, unreife Erythrocyten, basophile Erythroblasten), die im Blute der Albinoratte während der Primärattacke von *Plasmodium berghei* zu finden sind und es werden die Beziehungen zwischen dem Plasmodium und diesen drei Zelltypen der möglichen Wirtszellen in den verschiedenen Phasen des Erstangriffes beschrieben.

Während des Erstangriffes kommt es zu einer fortschreitenden Verminderung der Verhältniszahlen der unreifen roten Blutkörperchen und der Weiterverbreitung der Infektion zum Auftreten basophiler Erythroblasten. Dieser Prozess schreitet bei den mit dem Tode endigenden Zellen unaufhaltsam weiter fort. Bei Ratten, die über die Krankheit hinwegkommen schreitet der Prozess bis zu einem Höhepunkt vor, der der parasitolytischen Krise entspricht, wonach es zu einer Umkehr mit fortschreitender Erhöhung der Anzahl der reifen roten Blutkörperchen kommt, die der Abnahme der Anzahl der unreifen Formen entspricht, wobei die basophilen Erythroblasten verschwinden und das Blutbild in 6-10 Tagen zur Norm zurückkehrt. Die Parasiten zeigen vom Anfang an eine ausgesprochene Tendenz, sich in den unreifen Formen anzusiedeln. Das Verhältnis von parasitenhaltigen zu parasitenfreien unreifen roten Blutkörperchen ist in jedem Augenblick der Infektion sehr hoch und beträgt oft 100%, während das Verhältnis der parasitär befallenen zu den unbefallenen reifen Erythrocyten höchstens 11% beträgt und meistens weit unter diesem Werte liegt. Zu Beginn der Infektion sind die roten Blutkörperchen so gut wie ausschliesslich reif und die spärlich vorhandenen Parasiten sind natürlich in den reifen roten Blutkörperchen zu finden. Beim allmählichen Fortschreiten der Infektion wirkt das Zerfallen der roten Blutkörperchen als Reiz für den Eintritt unreifer Formen in den Kreislauf, wobei dann sekundär noch die basophilen Erythroblasten hinzutreten. In Anbetracht der grossen Affinität der Parasiten zu den unreifen Erythrocyten wird beim Eintritt dieser Element in den Kreislauf die Parasiteninvasion besonders eindrucksvoll und erreicht ganz aussergewöhnlich hohe Werte. Wenn die Infektion ihren Höhepunkt erreicht hat kann es zum Tode des Wirtstieres oder zur parasitolytischen Krise kommen. Der Tod tritt meistens auf der Höhe der Parasiteninvasion ein, wobei eine minimale Anzahl von reifen Erythrocyten und ein hoher Prozentsatz unreifer Formen und basophiler Erythroblasten vorhanden ist. Die parasitologische Krise dagegen ist durch ein allmähliches Absinken der Parasiten bis zu ihrem vollständigen Verschwinden gekennzeichnet, während die Anzahl der reifen roten Blutkörperchen ihren Tiefpunkt, die Anzahl der Unreifen dagegen ihren Höhepunkt erreicht. Die Veränderungen des roten Blutbildes stehen in geraden Verhältnis zur Intensität der Parasiteninvasion. Die gegenwärtigen Untersuchungen zeigen, dass *P. berghei* im Gegensatz zu den Behauptungen früherer Autoren das rote Blutkörperchen nicht vergrössert. Der Irrtum rührt davon her, dass in Anbetracht der Vorliebe des Parasiten für unreife Formen bei Fortgeschrittener Fällen vor allem die unausgebildeten roten Blutkörperchen befallen sind, welche 6,13-13,13 Millimikron gross sind, während die Mas-

se der reifen Formen zwischen 4,38-9,13 liegen. Es wurde weiters beobachtet, dass sich die Gametocyten ausschliesslich in den reifen Erythrocyten entickeln, und dass die männlich Gametogenese in der feuchten Kammer etwa 15-25 Minuten dauert.

Nella descrizione originale di VINCKE e LIPS veniva osservato che nelle infezioni da *Plasmodium berghei* il globulo rosso appariva fortemente ipertrofico, per cui è oggi normalmente ammesso che questa specie di plasmodio abbia la proprietà di ingrandire il globulo rosso.

Nelle nostre osservazioni sul *P. berghei* ottenuto nel nostro laboratorio per la cortesia del dott. VINCKE che ci ha inviato il ceppo originale dal Congo Belga, abbiamo dapprima ricevuto un'impressione analoga a quella ottenuta dagli scopritori, ma a mano a mano che acquistavamo maggiore consuetudine col decorso dell'infezione da questo plasmodio nel sangue dei ratti abbiamo dovuto modificare la nostra opinione sull'argomento.

Portando la nostra attenzione sulla qualità dei globuli rossi che si osservano nel ratto albino in condizioni normali e nei vari momenti dello sviluppo dell'infezione da *Plasmodium berghei* abbiamo potuto notare i seguenti fatti:

1. Esistono, in condizioni normali in grande prevalenza, globuli rossi maturi con emoglobina matura, colorabile normalmente in rosa con il liquido di Giemsa e quindi a reazione acidofila. Questi elementi possono presentare un grado di anisocitosi in genere di lieve entità.

2. In condizioni di anemia prodotta da *P. berghei*, e talvolta anche in condizioni normali, si osservano globuli rossi caratterizzati da una più o meno marcata basofilia del citoplasma comunque da assenza di decisa acidofilia. Questi sono elementi in cui il processo di maturazione della emoglobina non è ancora compiuto interamente, e la loro caratteristica fondamentale, oltre i caratteri cromatici assunti con il liquido di Giemsa, è costituita dal diametro decisamente maggiore di quello dei globuli rossi normali (6,13-13,13 micron di diametro rispetto a 4,38-9,13 micron degli eritrociti normali). Una parte di questi elementi può presentare reazione granulo filamentosa, e in alcuni possono esser visibili residui nucleari, ma è importante notare che *i due processi di maturazione dell'emoglobina e di scomparsa dei residui nucleari e della sostanza granulo filamentosa sono totalmente indipendenti tra loro*: infatti possono osservarsi elementi con citoplasma ancora nettamente basofilo privi di

residui nucleari e di sostanza granulo filamentosa, ed elementi con emoglobina matura ma ancora provvisti di sostanza granulo filamentosa o di residui nucleari.

3. Si osservano infine, in genere solo ad infezione avanzata e quando c'è un forte grado di anemia, eritroblasti basofili.

Il presente studio è diretto a determinare i rapporti tra questi tre tipi di cellule e i parassiti nelle varie fasi del decorso dell'infezione da *Plasmodium berghei*.

Gli esperimenti sono stati condotti su 9 ratti di 2-3 mesi di età, 5 dei quali con infezione risultata mortale e 4 sopravvissuti. In tutti i ratti lo studio del sangue è stato eseguito giornalmente dalla comparsa dei primi parassiti fino al giorno della morte o fino ad alcuni giorni dopo la cessazione dell'attacco primario. Ogni giorno venivano esaminati sullo striscio di sangue 1000 elementi della serie rossa (nel ratto 62 ne furono esaminati 4000 ogni giorno): questi elementi venivano classificati in: 1) *eritrociti maturi* ossia elementi con emoglobina matura (indipendentemente dall'esistenza o non esistenza di residui nucleari o di sostanza granulofilamentosa); 2) *eritrociti immaturi* ossia elementi con emoglobina non ancora matura e quindi senza decisa reazione acidofila (indipendentemente dall'esistenza o non esistenza di residui nucleari o di sostanza granulo filamentosa); 3) *eritroblasti basofili*. Si osservava infine in quanti elementi di ciascuna categoria erano presenti parassiti.

RISULTATI DEGLI ESPERIMENTI

I dati relativi ai 9 ratti studiati sono esposti nelle annesse tabelle. In ciascuna di esse sono presi in considerazione:

1) le variazioni giornaliere del numero totale degli elementi parassitati (‰);

2) le variazioni della composizione del sangue e della relativa distribuzione dei parassiti, ossia il numero (su 1000 elementi) degli eritrociti maturi, degli eritrociti immaturi e degli eritroblasti basofili, e il numero degli elementi parassitati di ciascuna di queste tre categorie.

3) la distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue osservata da due diversi punti di vista: a) la percentuale di eritrociti normali, di eritrociti immaturi e di eritroblasti basofili riscontrati parassitati; b) la distribuzione percentuale dei parassiti in eritrociti normali, eritrociti immaturi ed eritroblasti basofili.

RATTO 62 (*) ; INOCULATO IL GIORNO II-3-1950 CON IL RATTO N. 53 (14 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰/100	Composizione del sangue e relativa distribuzione dei parassiti (°)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue					
		Eritrociti normali ‰/100		Eritrociti immaturi ‰/100	Eritrociti basofili ‰/100	Su 100 Eritrociti normali sono parassitati	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati	Su 100 Eritroblasti basofili sono parassitati	Di 100 parassiti sono situati in:	
		Eritrociti normali ‰/100	Eritrociti immaturi ‰/100	Eritrociti basofili ‰/100	Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritrociti basofili	Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritrociti basofili
13-3-50	27	994 (23)	6 (4)	—	2,31	66,60	—	85,18	14,81	—
14	11	1000 (11)	—	—	1,10	—	—	100	—	—
15	14	997 (12)	33 (2)	—	1,22	66	—	85,71	14,20	—
16	29	979 (10)	21 (19)	—	1,02	90,47	—	34,48	65,51	—
17	104	937 (46)	63 (58)	—	7,15	92,06	—	44,23	55,76	—
18	158	840 (3)	160 (155)	—	0,35	96,87	—	1,89	98,10	—
19	172	818 (24)	182 (142)	—	2,93	81,30	—	13,95	86,04	—
20	180	791 (4)	209 (170)	—	0,50	84,21	—	2,22	97,77	—
21	249	701 (34)	299 (215)	—	4,85	71,90	—	13,65	86,40	—
22	363	569 (24)	431 (339)	—	4,21	78,65	—	6,41	93,38	—
23	248	710 (24)	290 (224)	—	3,38	77,24	—	9,67	91,32	—
24	513	432 (25)	564 (477)	4 (1)	5,78	84,57	25	4,97	94,83	0,19
25	686	253 (19)	744 (666)	3 (1)	7,50	89,51	33	4,76	97,08	0,14
26	661	279 (—)	718 (658)	3 (3)	—	91,64	100	—	99,54	0,45
27	703	248 (1)	738 (690)	14 (12)	0,40	93,49	85,74	0,14	98,15	1,70
28	701	208 (1)	763 (679)	29 (21)	0,48	88,99	72,41	0,14	96,86	2,99
29	398	281 (22)	690 (361)	29 (15)	7,82	52,30	51,72	5,52	90,70	3,76
30	691	244 (12)	607 (597)	150 (82)	4,91	98,35	46,60	1,73	86,39	11,86
31	†									

(°) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

(*) In questo ratto ciascun esame è stato compiuto su 4.000 globuli rossi anziché su 1000 come negli altri.

RATTO 13: INOCULATO IL 18-II-1949 CON IL RATTO N. II (3 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰/100	Composizione del sangue e relativa distribuzione dei parassiti (1)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue							
		Eritrociti normali ‰/100		Eritrociti immaturi ‰/100	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati		Su 100 Eritrociti basofili sono parassitati		Di 100 parassiti sono situati in:			
		Eritrociti normali ‰/100	Eritrociti immaturi ‰/100	Eritrociti immaturi sono parassitati	Eritrociti basofili sono parassitati	Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritrociti basofili				
21-XI-49	19	1000 (19)	—	—	—	1,9	—	100	—	—	—	—
22	52	987 (41)	13 (11)	—	—	4,15	84,61	78,84	21,15	—	—	—
23	52	958 (14)	42 (38)	—	—	1,46	90,47	26,92	73,07	—	—	—
24	68	925 (—)	75 (68)	—	—	—	90,66	—	100	—	—	—
25	121	880 (3)	120 (118)	—	—	0,34	98,33	2,47	97,52	—	—	—
26	107	883 (4)	117 (103)	—	—	0,45	88,03	3,73	96,26	—	—	—
27	120	839 (3)	163 (117)	—	—	0,35	71,77	2,50	97,50	—	—	—
28	163	786 (9)	214 (154)	—	—	1,14	71,96	5,52	94,47	—	—	—
29	156	773 (—)	227 (156)	—	—	—	68,72	—	100	—	—	—
30	268	580 (2)	420 (266)	—	—	0,34	63,33	0,74	99,25	—	—	—
1-XII-49	379	499 (19)	501 (360)	—	—	3,80	71,95	5,01	94,98	—	—	—
2	276	657 (8)	320 (267)	5 (1)	—	1,24	83,43	2,89	96,73	—	—	0,36
3	598	368 (—)	632 (598)	—	—	—	94,62	—	100	—	—	—
4	600	369 (1)	621 (59)	10 (9)	—	0,27	95	0,16	98,33	—	—	1,50
5	498	450 (—)	548 (496)	2 (2)	—	—	90,51	—	99,59	—	—	0,40
6	543	397 (—)	594 (542)	9 (1)	—	—	91,24	—	99,81	—	—	0,18
7	†											

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

RATTO 67: INOCULATO IL 22-3-1950 CON IL RATTO N. 61 (15 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰/100	Composizione del sangue e relativa distribuzione dei parassiti (1)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue						
		Eritrociti normali ‰/100		Eritrociti immaturi ‰/100	Eritrociti basofili ‰/100	Su 100 Eritrociti normali sono parassitati	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati	Su 100 Eritrociti basofili sono parassitati	Di 100 parassiti sono situati in:		
									Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritrociti basofili
23-3-50	1	1000 (1)	—	—	—	0,1	—	—	100	—	—
24	11	1000 (11)	—	—	—	1,10	—	—	100	—	—
25	12	1000 (12)	—	—	—	1,20	—	—	100	—	—
26	27	1000 (16)	8 (8)	—	—	1,91	100	—	70,37	29,62	—
27	16	976 (57)	—	—	—	1,60	—	—	100	—	—
28	79	936 (14)	24 (22)	—	—	5,84	91,66	—	72,15	27,84	—
29	78	992 (19)	64 (64)	—	—	1,49	100	—	17,94	82	—
30	92	845 (22)	78 (77)	—	—	1,62	98,71	—	16,30	83,69	—
31	173	708 (18)	155 (151)	—	—	2,60	97,41	—	12,70	87,28	—
1-4-50	290	922 (15)	290 (272)	2 (2)	—	2,54	93,71	100	6,20	93,79	0,68
2	309	694 (23)	306 (286)	—	—	3,31	93,46	—	7,44	92,55	—
3	311	662 (24)	337 (287)	1 (1)	—	3,62	85,16	100	7,71	92,28	0,32
4	396	546 (7)	440 (389)	14 (5)	—	1,28	88,40	35,71	1,76	97,03	1,20
5	544	297 (7)	699 (537)	4 (—)	—	2,35	76,82	—	1,28	98,71	—
6	603	320 (15)	680 (588)	—	—	4,68	86,47	—	2,48	97,51	—
7	709	234 (21)	733 (688)	33 (20)	—	8,97	93,86	60,60	2,96	97	0,28
8	†										

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

RATTO 88: INOCULATO IL 22-4-1950 CON IL RATIO N. 83 (25 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰/100	Composizione del sangue e relativa distribuzione dei parassiti (1)				Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue					
		Eritrociti normali ‰/100		Eritrociti immaturi ‰/100		Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati		Su 100 Eritroblasti basofili sono parassitati		Di 100 parassiti sono situati in:	
		Eritrociti normali ‰/100	Eritrociti immaturi ‰/100	Eritrociti immaturi ‰/100	Eritroblasti basofili ‰/100	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati	Su 100 Eritroblasti basofili sono parassitati	Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritroblasti basofili	
23-4-50	29	1000 (29)	—	—	—	2,90	—	—	100	—	—
24	22	1000 (22)	—	—	—	2,20	—	—	100	—	—
25	18	1000 (18)	—	—	—	1,80	—	—	100	—	—
26	29	999 (28)	1 (1)	—	—	2,80	100	—	96,55	3,40	—
27	31	975 (15)	25 (16)	—	—	1,53	64	—	48,39	51,61	—
28	35	967 (4)	33 (31)	—	—	0,41	93,93	—	1,14	88,57	—
29	65	938 (7)	62 (58)	—	—	0,74	93,34	—	10,76	89,23	—
30	68	925 (3)	74 (65)	—	—	0,32	87,83	—	4,40	95,58	—
1-5-50	86	861 (13)	138 (73)	1 (—)	—	1,50	52,89	—	15,11	84,88	—
2	112	860 (20)	138 (90)	2 (2)	—	2,32	65,21	100	17,85	80,35	1,78
3	134	800 (8)	136 (126)	2 (—)	—	1,0	92,64	—	5,97	94,02	—
4	261	650 (2)	344 (259)	6 (—)	—	0,30	75,29	—	0,76	99,23	—
5	435	310 (6)	683 (428)	6 (1)	—	1,93	82,66	16,60	1,37	98,39	0,22
6	557	413 (14)	581 (404)	6 (2)	—	3,38	69,53	33	3,33	96,16	0,47
7	420	320 (8)	677 (549)	3 (—)	—	2,50	81,09	—	1,43	98,56	—
8	712	126 (6)	873 (704)	6 (2)	—	4,76	80,64	33	0,84	98,87	0,28
9	795	159 (9)	817 (766)	24 (20)	—	5,66	93,75	83	1,13	96,35	2,51
10	†										

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

RATTO 94: INOCULATO IL 26-4-1950 CON IL RATTO N. 85 (26 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰/100	Composizione del sangue e relativa distribuzione dei parassiti (1)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue					
		Eritrociti normali ‰/100	Eritrociti immaturi ‰/100	Eritroblasti basofili ‰/100	Su 100 Eritrociti normali sono parassitati	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati	Su 100 Eritroblasti basofili sono parassitati	Di 100 parassiti sono situati in:		
								Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritroblasti basofili
27-4-50	3	999 (3)	1	—	0,3	—	—	100	—	—
28	15	998 (14)	2 (1)	—	1,40	50	—	93,30	6,60	—
29	15	1000 (15)	—	—	1,50	—	—	100	—	—
30	18	996 (15)	4 (3)	—	1,50	75	—	83	16,65	—
1-5-50	27	994 (24)	6 (3)	—	2,41	50	—	88	11	—
2	24	999 (23)	1 (1)	—	2,30	100	—	95,83	35,71	—
3	70	970 (45)	30 (25)	—	4,60	83,30	—	4,16	6,25	—
4	48	950 (3)	46 (45)	—	0,31	97,82	—	64,28	93,75	—
5	223	756 (14)	240 (206)	4 (3)	1,85	85,83	75	6,27	92,37	1,34
6	240	760 (17)	236 (219)	4	2,23	92,79	—	7,08	91,25	—
7	239	771 (18)	226 (213)	3 (2)	2,33	96,90	66	7,53	91,63	0,83
8	236	752 (4)	241 (227)	7 (5)	0,53	91,19	71,42	1,69	96,18	2,11
9	353	605 (1)	390 (350)	5 (2)	0,16	89,74	40	0,28	99,15	0,56
10	492	488 (5)	505 (481)	7 (6)	1,02	95,24	85	1,01	97,76	1,21
11	430	542 (1)	449 (421)	9 (8)	0,18	93,73	88	0,23	97,90	1,80
12	507	437 (3)	548 (493)	15 (11)	0,68	89,96	73	0,59	97,23	2,10
13	457	491 (4)	492 (436)	17 (17)	0,81	88,61	100	0,87	95,40	3,71
14	485	405 (5)	595 (481)	20 (18)	1,23	80,84	90	1,02	95,27	3,70
15	515	401 (8)	599 (507)	19 (16)	2	84,64	84,29	1,55	96,24	3,16
16	II									

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

RATTO 31: INOCULATO IL 22-12-1949 CON RATTO N. 25 (7 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰	Composizione del sangue e relativa distribuzione dei parassiti (1)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue				
		Eritrociti normali ‰	Eritrociti immaturi ‰	Eritroblasti basofili ‰	Su 100 Eritrociti normali sono parassitati	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati	Su 100 Eritroblasti basofili sono parassitati	Di 100 parassiti sono situati in:	
								Eritrociti normali	Eritrociti immaturi
24-12-49	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	7	992	8	—	0,6	—	—	—	—
26	9	994 (6)	6 (1)	—	0,9	16,66	—	14,38	—
27	12	1000 (9)	—	—	1,20	—	—	—	—
28	20	998 (12)	2 (—)	—	2,01	—	—	—	—
29	110	995 (20)	5 (—)	—	11	—	—	—	—
30	18	998 (110)	2 (—)	—	1,82	—	—	—	—
31	34	985 (18)	15 (—)	—	3,22	—	—	—	—
1-1-50	11	962 (31)	38 (3)	—	0,62	7,89	—	8,82	—
2	6	962 (6)	62 (2)	—	0,42	13,15	—	45,45	—
3	13	938 (4)	38 (5)	—	1,05	3,22	—	33	—
4	38	952 (10)	48 (3)	—	2,70	6,25	—	23	—
5	59	888 (24)	112 (14)	—	2,31	12,50	—	36,84	—
6	73	820 (19)	180 (40)	—	1,41	22,20	—	67,79	—
7	60	705 (10)	295 (63)	—	1,59	21,35	—	86,30	—
8	8	688 (11)	312 (49)	—	—	15,70	—	81,66	—
9	9	603 (—)	397 (8)	—	0,14	20,15	—	100	—
10	1	696 (1)	304 (8)	—	0,14	2,63	—	88	—
11	—	876 (1)	124	—	—	—	—	—	—
12	—	953	47	—	—	—	—	—	—
13	—	985	15	—	—	—	—	—	—
14	—	996	2	—	—	—	—	—	—
15	—	999	1	—	—	—	—	—	—
16	—	2000	1	—	—	—	—	—	—

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

RATTO 200: INOCULATO IL 22-10-1949 CON RATTO N. 196 (52 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati $\frac{0}{100}$	Composizione del sangue e relativa distribuzione dei parassiti (1)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue				
		Eritrociti normali $\frac{0}{100}$		Eritrociti immaturi $\frac{0}{100}$	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati		Su 100 Eritroblasti basofili sono parassitati		Di 100 parassiti sono situati in:
		Eritrociti normali $\frac{0}{100}$	Eritrociti immaturi $\frac{0}{100}$	Eritrociti immaturi parassitati	Eritrociti immaturi parassitati	Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritroblasti basofili	
25-10-50	3	999 (2)	1 (1)	100	—	66	33	—	
26	8	998 (8)	2 (—)	—	—	100	—	—	
27	12	1000 (12)	—	—	—	100	—	—	
28	56	997 (56)	3 (—)	—	—	100	—	—	
29	28	998 (26)	2 (2)	—	—	92,86	7,14	—	
30	46	997 (46)	3 (—)	100	—	100	—	—	
31	61	985 (56)	15 (5)	—	—	100	—	—	
1-11-50	199	784 (46)	216 (153)	33	—	91,80	8,19	—	
2	323	717 (60)	283 (263)	70,83	—	23,11	7,68	—	
3	330	655 (5)	338 (325)	92,93	—	18,57	81,42	—	
4	475	514 (6)	485 (469)	96,15	7 (7)	1,51	96,34	2,12	
5	450	501 (18)	497 (432)	96,70	1 (1)	1,26	98,73	0,21	
6	346	637 (10)	359 (336)	86,92	2 (1)	4	95,75	0,22	
7	518	274 (5)	661 (513)	93,59	4 (1)	2,89	96,80	0,28	
8	332	291 (20)	709 (312)	77,60	—	0,96	99,04	—	
9	46	170	830 (46)	44	—	6,02	93,97	—	
10	6	190	810 (6)	5,54	—	—	100	—	
11	1	270	730 (1)	0,74	—	—	100	—	
12	—	300	700	0,13	—	—	100	—	
13	—	587	413	—	—	—	—	—	
14	1	839 (1)	161	—	—	—	—	—	
15	1	887 (1)	113	—	—	100	—	—	

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

RATTO 207: INOCULATO IL 3-II-1950 CON IL RATTO N. 205 (55 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰/100	Composizione del sangue e relativa composizione dei parassiti (1)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue						
		Eritrociti normali ‰/100		Eritrociti immaturi ‰/100	Eritroblasti basofili ‰/100	Su 100 Eritrociti normali sono parassitati	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati	Su 100 Eritroblasti basofili sono parassitati	Di 100 parassiti sono situati in:		
		Eritrociti normali ‰/100	Eritrociti immaturi ‰/100	Eritroblasti basofili ‰/100					Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritroblasti basofili
4-11-50	3	995 (3)	5	—	—	0,30	—	—	100	—	—
5	5	997 (4)	3	(1)	—	0,40	33	—	80	20	—
6	10	1000 (10)	—	—	—	1,00	—	—	100	—	—
7	8	998 (6)	2	(2)	—	0,60	100	—	75	25	—
8	19	985 (4)	15	(15)	—	0,40	100	—	21	79	—
9	43	952 (12)	32	(31)	—	1,20	96,87	—	27,90	72	—
10	49	954 (8)	46	(41)	—	0,80	89,13	—	16,46	83,79	—
11	74	931 (7)	69	(67)	—	0,70	97,10	—	9,40	90,54	—
12	165	813 (15)	187	(159)	—	1,85	80	—	9	90,99	—
13	195	786 (11)	210	(181)	4	1,39	86,19	—	5,72	94,27	—
14	314	598 (8)	412	(306)	(3)	1,33	74,27	—	2,50	97,10	1,40
15	55	368 (5)	632	(59)	—	1,35	7,91	75	9	90,90	—
16	8	256	744	(8)	—	—	1,07	—	—	100	—
17	6	284	748	(6)	—	—	0,80	—	—	100	—
18	2	293	707	(2)	—	—	0,28	—	—	100	—
19	—	750	250	—	—	—	—	—	—	—	—
20	—	849	151	—	—	—	—	—	—	—	—
21	—	913	87	—	—	—	—	—	—	—	—
22	—	963	37	—	—	—	—	—	—	—	—
23	—	970	30	—	—	—	—	—	—	—	—
24	—	978	22	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	981	19	—	—	—	—	—	—	—	—
26	—	990	10	—	—	—	—	—	—	—	—
27	—	992	8	—	—	—	—	—	—	—	—
28	—	2000	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

RATTO 211: INOCULATO IL 9-II-1950 CON IL RATTO N. 203 (56 PASSAGGIO)

Giorni di infezione	Numero totale degli elementi parassitati ‰	Composizione del sangue e relativa composizione dei parassiti (1)			Distribuzione dei parassiti nei vari elementi del sangue					
		Eritrociti normali ‰		Eritrociti immaturi ‰	Eritrociti basofili ‰	Su 100 Eritrociti normali sono parassitati	Su 100 Eritrociti immaturi sono parassitati	Su 100 Eritrociti basofili sono parassitati	Di 100 parassiti sono situati in:	
		Eritrociti normali ‰	Eritrociti immaturi ‰	Eritrociti basofili ‰	Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritrociti basofili	Eritrociti normali	Eritrociti immaturi	Eritrociti basofili
10-11-50	15	994 (13)	4 (2)	—	1,30	50	—	86,60	13,33	—
11	20	1000 (20)	—	—	2	—	—	100	—	—
12	14	988 (4)	12 (10)	—	0,44	83	—	28,56	71,42	—
13	20	982 (5)	18 (15)	—	0,50	83,33	—	25	75	—
14	110	891 (7)	108 (102)	1	0,78	94,40	100	6,36	92,72	0,90
15	184	822 (12)	176 (170)	2	1,45	96,50	100	6,52	92,39	1,08
16	241	757 (—)	237 (237)	6	—	100	66	—	98,34	1,65
17	193	780 (3)	219 (190)	1	0,38	86,76	—	1,55	98,44	—
18	169	703 (4)	291 (164)	6	0,56	56,35	16,60	2,35	97,04	0,59
19	89	503 (3)	496 (86)	1	0,59	17,33	—	3,37	96,62	—
20	27	223 (—)	773 (27)	4	—	3,42	—	—	100	—
21	10	264 (3)	733 (7)	3	—	0,95	—	30	70	—
22	4	106 (—)	894 (4)	—	—	0,44	—	—	100	—
23	1	169 (—)	831 (1)	—	—	0,12	—	—	100	—
24	—	206	800	—	—	—	—	—	—	—
26	—	600	400	—	—	—	—	—	—	—
27	—	825	175	—	—	—	—	—	—	—
25	—	946	54	—	—	—	—	—	—	—
28	—	915	85	—	—	—	—	—	—	—
29	—	926	74	—	—	—	—	—	—	—
30	—	978	22	—	—	—	—	—	—	—
1-12-50	—	982	18	—	—	—	—	—	—	—

(1) Il primo numero di queste tre colonne rappresenta il numero degli elementi del sangue: il numero tra parentesi rappresenta il numero degli elementi riscontrati parassitati.

A) Analizzando i risultati dei ratti 62, 13, 67, 88, 94, che hanno avuto un'infezione mortale, si osservano i fatti seguenti:

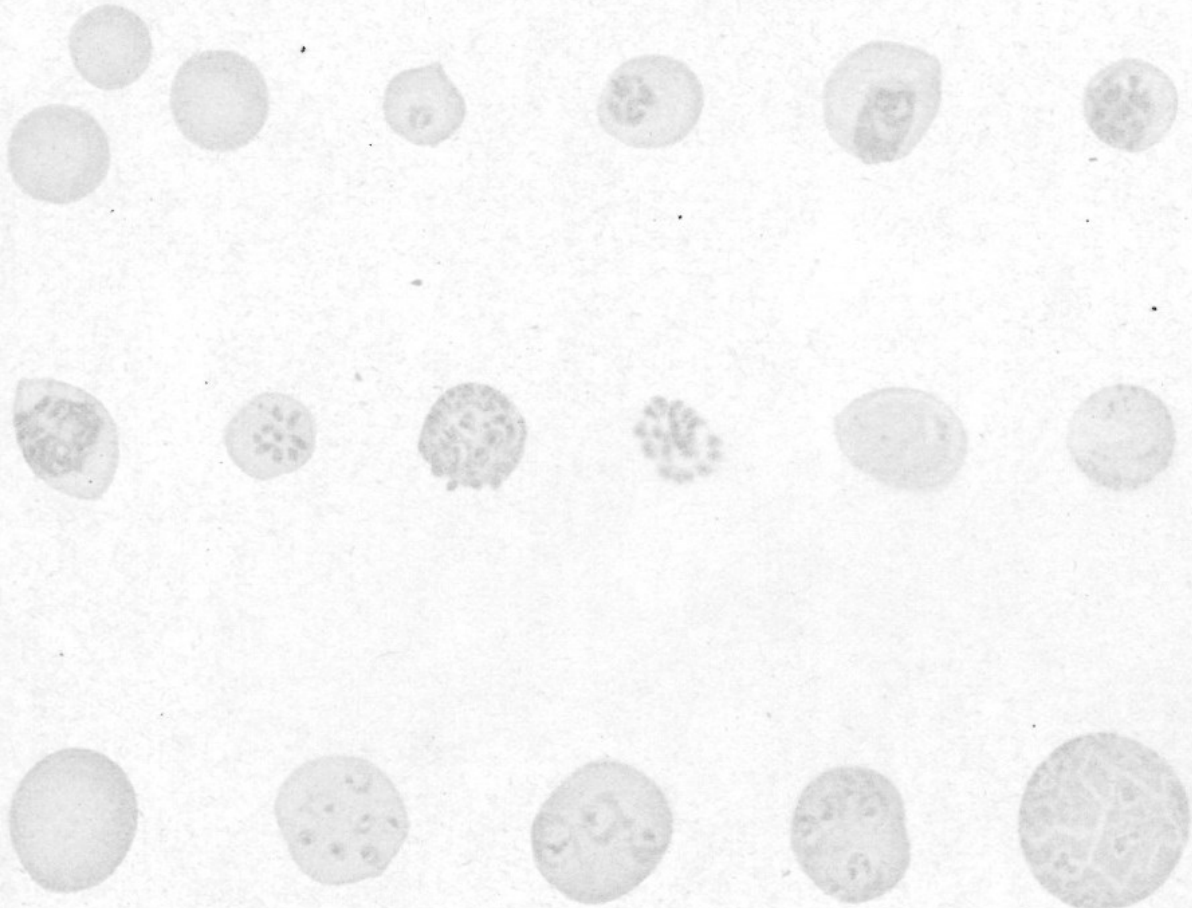
1) in tutti i ratti il numero totale degli elementi parassitati è andato costantemente aumentando con qualche lieve oscillazione dall'inizio dell'infezione al giorno della morte. Nei ratti studiati questa è avvenuta 17-20 giorni dalla comparsa dei parassiti nel sangue periferico con percentuali di elementi parassitati che hanno raggiunto 515-795 per mille;

2) il numero degli eritrociti normali che costituiva la quasi totalità nei primi giorni di infezione è andato progressivamente diminuendo con lievi oscillazioni fino alla morte dei ratti fino a raggiungere al momento della morte cifre variabili tra 159 e 401 per mille elementi. La percentuale degli eritrociti normali parassitati rispetto agli eritrociti normali non parassitati ha subito in tutti i ratti scarse variazioni in tutta la durata dell'infezione ed è stata contenuta per ciascun ratto entro i limiti seguenti: Ratto 62 (0,10-7,82%); ratto 13 (0,27-4,15%); ratto 67 (0,50-8,97%); ratto 88 (0,30-5,66%); ratto 94 (0,16-4,60%);

3) il numero degli eritrociti immaturi che appariva nullo o molto scarso all'inizio dell'infezione andava progressivamente aumentando fino a raggiungere al momento della morte cifre variabili tra 594 e 817 per mille. La percentuale degli eritrociti immaturi parassitati rispetto agli eritrociti immaturi non parassitati ha anch'essa subito in tutti i ratti scarse variazioni ed è stata contenuta per ciascun ratto nei limiti seguenti: ratto 62 (52,30-98,35%); ratto 13 (63,33-98,33%); ratto 67 (76,82-100%); ratto 88 (52,89-100%); ratto 94 (50-100%);

4) gli eritroblasti basofili sono comparsi in circolo dopo 8-12 giorni di positività, e il loro numero è andato in genere aumentando fino alla morte in corrispondenza della quale si sono avute cifre variate tra 9 e 150 per mille. La percentuale degli eritroblasti basofili parassitati rispetto agli eritroblasti basofili non parassitati ha presentato notevoli e irregolari variazioni, ma è stata in generale alta e tranne poche eccezioni quasi sempre superiore al 50%;

5) le ultime tre colonne di ciascuna tabella dimostrano come la più gran parte del numero totale dei parassiti è distribuita negli eritrociti normali nei primi giorni dell'infezione e passa dopo 3-8 giorni negli eritrociti immaturi per rimanervi in percentuali sempre più alte fino alla morte. Negli ultimi giorni d'infezione parte dei parassiti si osserva anche negli eritroblasti basofili in percentuali che nei presenti esperimenti sono giunte fino all'11,86%.



SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Nella tavola abbiamo voluto mettere in evidenza lo sviluppo dei parassiti in *a*) eritrociti maturi (fig. 2-11); *b*) eritrociti immaturi (fig. 13-18); *c*) eritroblasti basofili (fig. 19-20). La serie dei globuli rossi maturi parassitati dimostra che il *P. berghei* non produce ingrandimento del globulo rosso.

Fig. 1: Eritrociti maturi di diverso diametro.

Fig. 2-8: Vari stadi del processo schizogonico in globuli rossi maturi.

Fig. 9: Stadio finale della schizogonia.

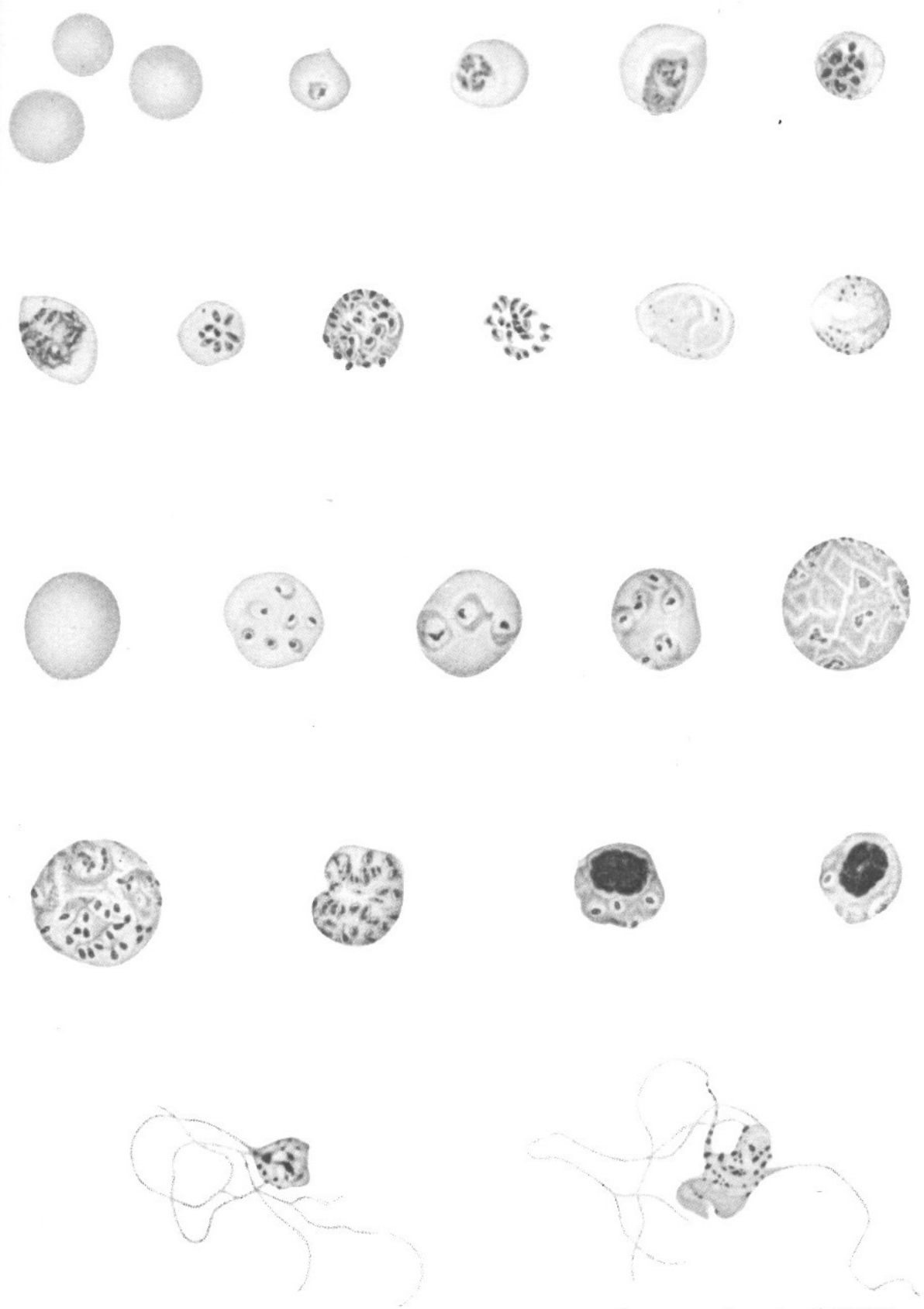
Fig. 10-11: Macrogametocita e microgametocita (osservabili esclusivamente in globuli rossi maturi).

Fig. 12: Eritrocita immaturo (ossia eritrocita con emoglobina non giunta a maturazione, indipendentemente dalla presenza o assenza di sostanza granulo filamentosa). Elementi di diametro notevolmente maggiore di quello degli eritrociti maturi. Tali elementi sono parassitati dal *P. berghei* in percentuale enormemente maggiore dei globuli rossi maturi.

Fig. 13-18: Vari stadi del processo schizogonico in eritrociti immaturi.

Fig. 19-20: Parassiti in eritroblasti basofili.

Fig. 21-22: Formazione dei gameti maschili.



Relazione tra *Plasmodium berghei* e cellule della serie rossa durante l'attacco primario nel ratto albino.

B) Analizzando i dati dei ratti 31, 200, 207 e 211 che hanno avuto un'infezione alla quale sono sopravvissuti, si osservano i fatti seguenti:

a) in tutti i ratti il numero totale degli elementi parassitati è andato progressivamente aumentando con lievi oscillazioni fino a un massimo variato da 110 a 518 per mille elementi, dopo di che è andato progressivamente diminuendo con lievi oscillazioni fino alla scomparsa totale dei parassiti;

b) il numero degli eritrociti normali che costituiva la quasi totalità nei primi giorni d'infezione è andato progressivamente diminuendo con lievi oscillazioni fino ai giorni corrispondenti alla crisi parassitologica durante i quali il numero degli eritrociti normali ha oscillato intorno alla cifra minima verificatasi in ciascun ratto. Terminata la crisi parassitologica e scomparsi i parassiti si è registrato un rapido aumento di numero degli eritrociti normali fino a tornare alla norma in 6-10 giorni. È importante notare che nel ratto 31, in cui l'invasione parassitaria è stata di modico grado per tutto il decorso (essendosi avuto un massimo di 110 per mille di elementi parassitati), la cifra minima di eritrociti normali verificatasi è stata assai più alta che negli altri ratti che hanno avuto un'infezione più intensa (cifra minima: 603 per 1000, contro: 170 per 1000 nel ratto 200; 256 per 1000 nel ratto 207; 106 per 1000 nel ratto 211). La percentuale degli eritrociti normali parassitati rispetto agli eritrociti normali non parassitati ha subito in tutti i ratti scarse variazioni per tutta la durata dell'infezione ed è stata contenuta per ciascun ratto entro i limiti seguenti: ratto 31 (0,14-11%); ratto 200 (0,11-8,36%); ratto 207 (0,30-1,85%); ratto 211 (0,44-2%);

c) il numero degli eritrociti immaturi, che appariva nullo o molto scarso all'inizio dell'infezione, andava progressivamente aumentando fino a raggiungere nei giorni corrispondenti alla crisi parassitologica i seguenti massimi: ratto 31: 397 per 1000; ratto 200: 830 per 1000; ratto 207: 748 per 1000; ratto 211: 894 per 1000.

Dopo la crisi parassitologica si è registrata una rapida caduta del numero degli eritrociti immaturi fino a tornare a cifre presperimentali in 3-8 giorni. La percentuale degli eritrociti immaturi parassitati rispetto agli eritrociti immaturi non parassitati è stata sempre molto alta nel periodo dell'invasione parassitaria e dell'aeme dell'infezione (in cui ha raggiunto cifre non lontane dal 100%, ad eccezione del ratto 31 in cui per la modica invasione parassitaria si è verificato un massimo del 22,20%); la percentuale si è invece abbassata di colpo in ogni ratto a valori minimi in corrispondenza della crisi parassitologica e del periodo immediatamente seguente;

d) gli eritroblasti basofili sono comparsi in scarso numero esclusivamente nei giorni di massima invasione parassitaria nei ratti 200, 207 e 211, mentre non sono mai comparsi nel ratto 31 in cui l'invasione parassitaria fu di modico grado. Anche in questi ratti la percentuale degli eritroblasti basofili parassitati rispetto agli eritroblasti basofili non parassitati è stata in generale alta e quasi sempre superiore al 50% ;

e) l'esame delle ultime tre colonne di ciascuna tabella dimostra che la più gran parte del numero totale dei parassiti è distribuita negli eritrociti normali nei primi giorni dell'infezione e passa successivamente negli eritrociti immaturi per rimanervi in percentuale altissima fino alla scomparsa totale dei parassiti in seguito alla crisi parassitologica.

DISCUSSIONE

Dai dati esposti risulta evidente che a mano a mano che procede il periodo ascendente dell'attacco primario da *P. berghei*, ossia il periodo in cui il numero dei parassiti nel sangue va gradatamente aumentando, si verificano importanti modificazioni nella percentuale dei globuli rossi maturi, dei globuli rossi immaturi, e degli eritroblasti basofili nel sangue periferico. Tali modificazioni consistono nella progressiva diminuzione percentuale dei globuli rossi maturi e nella loro sostituzione sempre maggiore con globuli rossi immaturi: a uno stadio avanzato di questo processo appaiono in percentuale sempre crescente anche gli eritroblasti basofili. Nelle infezioni con esito mortale questo processo appare continuamente progressivo fino alla morte che avviene col più basso numero di eritrociti normali e col più alto di eritrociti immaturi e di eritroblasti basofili: nelle infezioni che al contrario vengono superate il processo suddetto raggiunge il suo acme in corrispondenza dei giorni della crisi parassitologica, per tendere al ritorno a condizioni normali nei giorni successivi con un progressivo aumento della percentuale dei globuli rossi normali e una corrispondente diminuzione della percentuale dei globuli rossi immaturi e degli eritroblasti basofili. Il grado di invasione parassitaria appare avere notevole importanza sull'intensità con cui questo processo si svolge, in quanto il ratto 31 che ha avuto una scarsa invasione parassitaria in tutto il decorso è stato anche il ratto che ha presentato deviazioni ematiche dalla norma di gran lunga inferiori a quelle presentate dai ratti che hanno avuto un'invasione parassitaria più intensa.

Studiando in tutto il decorso delle infezioni da *P. berghei* la percentuale degli eritrociti normali parassitati rispetto ai non parassitati, e facendo ugualmente per gli eritrociti immaturi e per gli eritroblasti basofili, si arriva alla conclusione che il *P. berghei*, in qualsiasi momento

dell'infezione, *dimostra una preferenza evidente a svilupparsi in globuli rossi con emoglobina non ancora matura e che parassita gli eritrociti normali in percentuale assai scarsa rispetto agli elementi di questo tipo a disposizione.* Mentre infatti in tutti i ratti in qualsiasi momento del decorso la percentuale degli eritrociti immaturi e anche degli eritroblasti basofili parassitati rispetto ai non parassitati è stata sempre altissima fino ad avvicinarsi spesso al 100%, la percentuale degli eritrociti maturi parassitati rispetto ai non parassitati ha raggiunto il massimo dell'11%, ed è stata in genere molto al disotto di questo limite.

Complessivamente, dai dati ottenuti, le relazioni del parassita con le cellule della serie rossa dell'ospite durante l'attacco primario possono essere ricostruite come segue: 1) nei primi giorni di positività, non essendosi ancora verificata nell'ospite un'apprezzabile azione anemizzante, i globuli rossi si presentano quasi esclusivamente del tipo maturo: i parassiti sono ancora in numero scarso e si osservano naturalmente in globuli rossi normali; se però coesiste una sia pur piccola percentuale di globuli rossi immaturi, questi risultano parassitati sempre in altissima percentuale rispetto agli elementi del loro tipo non parassitati, il che indica che la tendenza dei parassiti a invadere globuli rossi immaturi si esplica fin dal primo momento; 2. nei giorni seguenti l'infezione si va facendo sempre più intensa e il numero dei parassiti cresce continuamente. La distruzione dei globuli rossi che ne deriva agisce da stimolo per la immissione in circolo di eritrociti immaturi e, in un secondo tempo, di eritroblasti basofili. Le percentuali di questi elementi vanno sempre aumentando mentre diminuisce la percentuale dei globuli rossi maturi. Data la grande affinità dei parassiti per i globuli rossi immaturi e per gli eritroblasti basofili, con l'aumentare in circolo di questi elementi, l'invasione parassitaria diviene imponente e giunge a percentuali estremamente alte; 3) La infezione giunta all'acme può terminare con la morte dell'ospite o con una crisi parassitologica. La morte avviene in genere col massimo di invasione parassitaria, una percentuale minima di globuli rossi normali, e percentuali massime di globuli rossi immaturi e di eritroblasti basofili. Negli animali che superano l'infezione, la crisi parassitologica appare caratterizzata da una progressiva diminuzione del numero dei parassiti fino alla loro scomparsa, mentre la percentuale dei globuli rossi normali oscilla intorno al minimo, e quella dei globuli rossi immaturi e degli eritroblasti basofili oscilla intorno al massimo verificatosi in corrispondenza dell'acme; 4) terminata la crisi parassitologica e scomparsi i parassiti, rapidamente si osserva un progressivo aumento della percentuale dei globuli rossi normali e una corrispondente diminuzione della percentuale

dei globuli rossi immaturi e degli eritroblasti basofili, fino a raggiungere in 6-10 giorni le condizioni normali.

Un corollario che possiamo dedurre dai presenti esperimenti è che la comparsa di un notevole numero di eritroblasti basofili nell'infezione da *P. berghei* è indizio di notevole gravità: infatti gli eritroblasti basofili sono sempre comparsi con notevole numero e continuità nelle infezioni risultate mortali, mentre sono stati assenti o scarsi o sporadici nelle infezioni che sono state poi superate.

Infine dobbiamo portare l'attenzione sul fatto che lo studio continuato del decorso di questa infezione e delle relazioni tra il parassita e i differenti tipi di cellule della serie rossa ci ha dimostrato con evidenza che *il parassita non ingrandisce il globulo rosso*. Specialmente all'inizio dell'infezione, quando i globuli rossi maturi costituiscono la quasi totalità dei globuli rossi, ma anche ad infezione avanzata, quando i globuli rossi maturi sono in percentuale scarsa, è sempre possibile vedere parassiti giunti a completa maturità, in sporulazione o divenuti gametociti, in globuli rossi maturi molto piccoli, in cui non si osserva mai alcuna modificazione di forma o di dimensioni. L'affermazione che il *P. berghei* ingrandisca il globulo rosso è derivata dal fatto che questo parassita ha una preferenza quasi esclusiva per i globuli rossi immaturi che come si è detto hanno un diametro notevolmente superiore a quello dei globuli rossi maturi. L'esistenza nel medesimo striscio di globuli rossi immaturi non parassitati di dimensioni identiche a quelle dei globuli rossi immaturi parassitati, e l'esistenza d'altra parte di globuli rossi maturi parassitati di dimensioni identiche a quelle dei globuli rossi maturi non parassitati, dimostrano a sufficienza che il *P. berghei* non è in grado di produrre l'ingrandimento del globulo rosso.

Terminiamo con alcune osservazioni rilevate durante il nostro studio relativamente ai gametociti. Abbiamo osservato che *i gametociti si sviluppano esclusivamente in globuli rossi maturi*, il che indica che hanno probabilmente necessità di emoglobina matura per compiere il loro sviluppo. Abbiamo notato anche che i gametociti sono più facilmente reperibili nei primissimi giorni di infezione, e che la produzione dei gameti maschili si effettua con un normale processo di flagellazione in camera umida entro 15-25 minuti.

CONCLUSIONI

1. Durante l'attacco primario da *Plasmodium berghei* si verificano nel ratto albino diminuzione progressiva nella percentuale dei globuli rossi maturi (ossia con emoglobina matura a reazione acidofila), aumento

progressivo nella percentuale dei globuli rossi immaturi (ossia con emoglobina non matura, a reazione più o meno basofila), e, ad infezione avanzata, comparsa degli eritroblasti basofili. Nei casi mortali queste modificazioni assumono un andamento progressivo fino alla morte, mentre nelle infezioni che vengono superate il processo raggiunge il suo acme nei giorni corrispondenti alla crisi parassitologica, per tendere al ritorno a condizioni normali nei giorni successivi, mediante un progressivo aumento della percentuale dei globuli rossi immaturi e degli eritroblasti basofili.

2. L'intensità con cui si svolge il processo sopra descritto è in diretto rapporto con l'intensità dell'invasione parassitaria. In particolare gli eritroblasti basofili compaiono in notevole numero e con continuità nelle infezioni che risultano mortali, mentre son assenti o scarsi e sporadici nelle infezioni che vengono poi superate.

3. Il *P. berghei* ha in ogni fase dell'infezione dimostrato una evidente tendenza a svilupparsi in eritrociti con emoglobina non ancora matura. La percentuale degli eritrociti immaturi e anche degli eritroblasti basofili parassitati rispetto ai non parassitati è stata sempre altissima fino ad avvicinarsi al 100%: al contrario la percentuale degli eritrociti maturi parassitati rispetto ai non parassitati ha raggiunto il massimo dell'11%, ed è stata in genere molto al disotto di questo limite.

4. Il *P. berghei* non ingrandisce il globulo rosso. L'affermazione contraria espressa da altri autori è derivata dal fatto che il parassita preferisce gli eritrociti con emoglobina non ancora matura, i quali hanno un diametro variabile tra micron 6,13 e micron 13,13, mentre il diametro degli eritrociti con emoglobina matura varia tra micron 4,38 e micron 9,13. Lo studio comparativo degli elementi parassitati e non parassitati dei due tipi dimostra l'inesistenza di un ingrandimento della cellula ospite.

5. I gametociti di *P. berghei* si sviluppano esclusivamente in eritrociti maturi il che indica che hanno probabilmente necessità di emoglobina matura per compiere il loro sviluppo. I gametociti si osservano specialmente nei primissimi giorni dell'infezione. La gametogenesi maschile si effettua in camera umida in 15-25 minuti.