

HAMBURGER UNIVERSITÄTSREDEN

24

DIE AUSROTTUNG DER MALARIA
ALS AUFGABE DER
INTERNATIONALEN FORSCHUNG

Rede

gehalten anlässlich der Feier des Rektorwechsels
an der Universität Hamburg
am 12. November 1958

von

Dr. med. Dr. med. vet. h. c. Ernst Georg Nauck
ordentlichem Professor für Tropenmedizin,
Direktor des Bernhard-Nocht-Instituts
für Schiffs- und Tropenkrankheiten

1958

IM SELBSTVERLAG DER UNIVERSITÄT HAMBURG

Gesundheit und Leben des Menschen sind durch Gefährdungen bedroht, die sich im Laufe der Geschichte vielfältig gewandelt haben. Die Entwicklung der Technik hat Gefahren heraufbeschworen, die früheren Generationen unbekannt waren. Der täglich anwachsende Verkehr, die Verunreinigung der Luft und des Wassers mit Giftstoffen und die Einwirkung chemischer Industrieprodukte, unkontrollierbare Strahleneinwirkungen und die Schrecken atomarer Vernichtungswaffen leben im Bewußtsein unserer Zeit und beherrschen in zunehmendem Maße die Vorstellungen von der Bedrohung der Menschheit.

Darüber gerät in Vergessenheit, daß es bis vor sehr kurzer Zeit die großen Seuchen waren, die ungezählte Menschenopfer forderten und entscheidend in das Leben ganzer Völker eingriffen. Erst die Fortschritte des 19. Jahrhunderts auf dem Gebiet der Seuchebekämpfung, die internationale Überwachung gemeingefährlicher Infektionskrankheiten, Seuchengesetze und Schutzimpfungen ermöglichten eine wirksame Abwehr.

Trotz aller Fortschritte der Hygiene — auch auf dem Gebiet der Tropenkrankheiten — gehört der Kampf gegen die Malaria, diese uralte Geißel der Menschheit, noch immer zu den vordringlichsten, größten und zugleich schwierigsten Aufgaben tropenmedizinischer Forschung und Praxis. Die Aufklärung ursächlicher Zusammenhänge bei dem Zustandekommen und der Übertragung der Malariainfektion in den Endemiezonen, die Anwendung wirksamer Heilmittel und die Einführung neuartiger Methoden der Stechmückenbekämpfung haben die Aussichten auf Erfolg wesentlich verbessert. In vielen Ländern macht sich ein deut-

licher Rückgang der Malaria bemerkbar, und doch bedarf es noch sehr intensiver und gemeinsamer Anstrengung in weltweitem Maßstabe, um die Malaria durch eine Zusammenfassung aller verfügbaren Mittel und Kräfte zu bezwingen.

Vor kurzem noch wurde die Zahl der in der ganzen Welt mit Malaria infizierten Menschen auf 250 Mill. und der jährlich auftretenden Malaria-Todesfälle auf 2 Mill. geschätzt. Aber nicht allein in diesen Zahlen drückt sich die Bedeutung der Malaria als gesundheitliches Problem aus. Nur selten sind es dramatische epidemische Ausbrüche, die unter besonderen Umständen, wie z. B. auf Ceylon in den Jahren 1934/1935, auftreten können. Es ist seit langem bekannt, daß in den endemischen Gebieten, die sich auch heute vor allem in den unterentwickelten Ländern der Tropen finden, chronische Schäden entstehen, die auf die körperliche und geistige Entwicklung der Bevölkerung einwirken, die Produktionskraft schwächen und den sozialen Fortschritt der betroffenen Länder hemmen.

Es hat deshalb auch in früheren Zeiten nicht an Versuchen gefehlt, Bekämpfungsmaßnahmen auf internationaler Grundlage einzuleiten, zu fördern oder zu unterstützen. Schon die Hygiene-Kommission des Völkerbundes hat sich in den Jahren nach dem ersten Weltkriege mit der Malaria-bekämpfung befaßt und eine Malaria-Kommission gebildet, zu deren Leiter Bernhard Nocht berufen wurde. Nach dem zweiten Weltkriege hat sich die Welt-Gesundheits-Organisation sehr bald dem Malariaproblem zugewandt und die Bekämpfung der Malaria zu einem ihrer Hauptvorhaben gemacht mit dem Ziel, die Malaria nicht

nur einzuschränken, sondern vollständig auszurotten und in der ganzen Welt zum Verschwinden zu bringen.

Sind diese Pläne realisierbar? Reichen die durch die moderne Forschung erarbeiteten Methoden der Bekämpfung aus, um die Malaria wirklich auszulöschen? Oder handelt es sich dabei um unerfüllbare utopische Vorstellungen? Lassen Sie uns diese Frage im Lichte der heutigen Forschungsergebnisse betrachten und den Stand unserer Kenntnisse, zugleich mit einem Rückblick auf die historische Entwicklung der Malariaforschung, prüfen.

Die Beschreibung der charakteristischen Symptome des Wechselfiebers findet sich schon in den Schriften des Altertums und des Mittelalters, und es besteht kein Zweifel darüber, daß die Malaria zu allen Zeiten weit verbreitet war. Auch in früheren Epochen ist die Ausbreitung der Malaria und ihre Bedeutung als Volksseuche sicherlich nicht gleichmäßig gewesen. Keine Anhaltspunkte gibt es dafür, daß die Malaria im alten Ägypten geherrscht hat, dagegen war sie im Babylonisch-Assyrischen Reich, in China und in Indien schon in den ältesten Zeiten eine wohlbekannte und gefürchtete Krankheit. In den alten Schriften ist die Periodizität des Fiebers, das Hitze- und Froststadium, ja sogar die typische Milzschwellung beschrieben, in China vor allem verbunden mit naturphilosophischen Vorstellungen über den Einfluß des dualistischen Prinzips des Yang und Yin und dem herrschenden Dämonenglauben. Unter den assyrisch-babylonischen Gottheiten gibt es die Darstellung eines Höllenfürsten oder eines Gottes der Pestilenz unter dem Bilde eines Insektes — es wäre aber wohl eine allzu spekulative Vorstellung, wenn man annehmen wollte, daß

schon die Priester jener Zeit Fliegen oder Mücken als Überträger von Krankheiten erkannt hätten.

Auch im Talmud finden sich Hinweise auf die Kontagiosität von Fiebern, und wir können vermuten, daß Palästina seit jeher zu den Malarialändern gehört hat, wenn auch im Alten Testament keine mit Sicherheit auf Malaria deutenden Beschreibungen enthalten sind. Nicht genau bekannt ist es, ob die Malaria auf Kreta eine Rolle gespielt hat und ob sie, wie behauptet wurde, an dem Niedergang der kretisch-mykenischen Kultur mitschuldig gewesen ist. Im alten Griechenland war die Malaria häufig und ein wohldefiniertes Krankheitsbild. Sorgfältige Beobachtungen über die Erscheinungen des Leidens und seine Ursachen finden sich schon in den Schriften des Hippokrates, so daß er nicht ganz mit Unrecht als der erste „Malariologe“ gelten kann. Er unterschied bereits verschiedene Fieberformen, kannte das Auftreten der Rückfälle und ihre periodische Wiederkehr und erwähnte die bei Kindern auftretenden chronischen Schäden. Vor allem aber stammen von ihm die ersten genauen Feststellungen über das jahreszeitliche Auftreten des Wechselfiebers, über örtliche Bedingungen seiner Verbreitung und über den Zusammenhang von Fieber und Sumpfgebieten.

Es gehört zu den historischen Tatsachen, daß die starke Malariaverbreitung in Italien nicht ohne Einfluß auf die Lebenskraft der Bevölkerung und auf die spätere Entwicklung des römischen Imperiums geblieben ist. Rom und die römische Campagna waren auf das schwerste von Malaria heimgesucht. Auch in Rom gab es einmal eine Gottheit des Fiebers, eine „Dea Febris“, der geopfert wurde. Und in den

Schriften eines Celsus Claudius Galenus, eines Cato oder Marcus Terrentius Varro („rerum rusticarum“) finden sich sehr genaue Schilderungen des Wechselfiebers und eines eindeutigen Zusammenhangs mit Sumpfgebieten.

Im Mittelalter hat sich die Malaria wahrscheinlich über ganz Europa, Asien, zweifellos auch in Afrika ausgedehnt. Fraglich ist geblieben, ob Malaria schon vor der Entdeckung in Amerika geherrscht hat oder erst durch Parasitenträger, die aus Europa als Kolonisten nach Amerika einwanderten, eingeschleppt wurde. Einige Historiker sind der Ansicht, daß sie bereits in vorkolumbianischer Zeit auf dem amerikanischen Kontinent vorhanden gewesen oder vom asiatischen Festland in prähistorischer Zeit nach der Westküste Amerikas gelangt sei. Jedenfalls reichte das Verbreitungsgebiet der Malaria wahrscheinlich schon im 16. Jahrhundert vom südlichen Kanada bis nach Nordargentinien und Chile.

Die weiteste geographische Ausdehnung hat die Malaria wohl in der Mitte des vorigen Jahrhunderts erfahren und in den Jahren nach dem ersten Weltkrieg, als sie sogar in Rußland bis in den arktischen Gürtel vorstieß und — allerdings nur vorübergehend — in Archangelsk festgestellt wurde. Heute finden sich — trotz des erheblichen Rückganges — noch ausgedehnte endemische Malariaherde in Mittel- und Südamerika, in Asien, in Indonesien, im südlichen Pazifik und vor allem im tropischen Afrika.

In den älteren Schriften finden sich recht klare Begriffe über das Wesen des Wechselfiebers, die auf empirischer Beobachtung beruhen und richtige Erkenntnisse enthalten. Die mittelalterlichen Vorstellungen über Krankheiten und Krank-

heitsursachen waren dagegen so sehr von der Einwirkung kosmischer Kräfte, vom Einfluß der Sternbilder, von Aberglauben und Volksmedizin beherrscht, daß das Wissen um natürliche Zusammenhänge verlorenging und die Kenntnis der Malaria bis in die Zeit der Renaissance keine Fortschritte machte. Mit der Errichtung der Medizinschule von Salerno, Montpellier, Paris, begannen sich seit dem 11. Jahrhundert Ansätze einer Krankheitsforschung zu zeigen, bei der auch kontagiösen, intermittierenden Fiebern Beachtung geschenkt wurde. Aber erst im 17. Jahrhundert führten Vorstellungen über den Zusammenhang zwischen Sumpfgebieten und Wechselfieber, der „febris palustris“ oder des „paludismus“, zu der an sich richtigen Folgerung, daß ein infektiöses Agens von außen in den Körper eindringt, nicht etwa durch Kontakt übertragen wird oder im Organismus entsteht. So taucht im 18. Jahrhundert der Name Mal-aria, die „schlechte Luft“, als Begriff für geheimnisvolle Fieberdünste und Miasmen auf. Durch das fortschreitende Verständnis für Hygiene, das sich im achtzehnten Jahrhundert anfangs Bahn zu brechen, ist die Erforschung der Malaria kaum gefördert worden; und erst im 19. Jahrhundert wurden die entscheidenden Grundlagen geschaffen, die zu einer Aufklärung der Ätiologie und der Übertragung führten. — Schon viel früher, selbst vor der Miasmenlehre, war der Gedanke aufgetaucht, lebende, sich vermehrende, unsichtbare Organismen — „animalia quaedam minuta“ — wären die Ursache der Krankheit. Aber selbst nach Bestätigung dieser Theorie und nach Klärung der Rolle pathogener, zu den Pflanzen oder Tieren gehörender Mikroorganismen als spezifische Ursache von In-

fektionskrankheiten vergingen noch Jahre bis zur Entdeckung des Malariaerregers.

Als Vorläufer dieser Entdeckung kann der Nachweis eines durch die Parasiten in den inneren Organen abgelagerten dunklen Farbstoffes, des Malariapigmentes, gelten. Im Blut, in Präparaten vom Gehirn und aus der Milz beobachteten die Pathologen — zuerst wohl Meckel (1847/48), später Virchow und Frerichs — Ablagerungen, die zunächst nicht richtig gedeutet, dann aber als Malariafolgen erkannt wurden. Die von Frerichs in seinem 1858 erschienenen Atlas veröffentlichten Zeichnungen von Präparaten einer „melanämischen Leber“ bei „Intermittens comitans“ lassen vermuten, daß hier bereits Malariaparasiten abgebildet, wenn auch noch nicht als solche erkannt waren.

Erst 1880 fand Charles Louis Alphonse Laveran bei seinen Arbeiten in einem französischen Militärhospital in Algier nicht nur die schon früher beschriebenen Pigmentkörner, sondern die Parasiten selbst, die er bei Lebendbeobachtung unter dem Mikroskop in ihrer Natur erkannte. Diese erste Beobachtung — wohlgemerkt am ungefärbten Präparat und mit einem Mikroskop, das noch keineswegs das Auflösungsvermögen unserer heutigen optischen Geräte besaß — erbrachte bereits den Nachweis verschiedener Entwicklungsstadien — amoeboide Formen, Teilungen, Halbmonde, bewegliche Geißeln. Italienische Forscher — Marchiafava, Celli, Bastionelli, Golgi — setzten die Untersuchungen fort, zerstreuten alle Zweifel an der Richtigkeit der Befunde und konnten mit Hilfe besserer Mikroskope und geeigneter Färbemethoden in kurzer Zeit die Grundlagen unserer parasitologischen Kenntnisse über Reifung, Vermehrung,

Entwicklung der Parasiten im Blut ebenso wie über die Unterscheidung verschiedener Arten der Malariaparasiten schaffen.

Damit war der entscheidende Schritt für die ätiologische Aufklärung und die Erkennung der Malaria durch den Nachweis von Parasiten im Patientenblut getan; aber noch fehlte die Kenntnis der Übertragungsweise. Wer zuerst auf den Gedanken kam, daß die Krankheitskeime durch blut-saugende Insekten übertragen werden könnten, steht nicht fest. Es fehlt nicht an Abhandlungen aus älterer Zeit, in denen sich entsprechende Hinweise finden. So wird schon 1717 von Giovanni Maria Lancisi in einem Werk „De noxiis paludum effluviis eorumque remediis“ erwähnt, daß nach Drainagearbeiten und Trockenlegung von Sümpfen auch die Mücken, die ihre schlechten Säfte auf den Menschen übertragen, zum Verschwinden gebracht würden.

Wesentliche Impulse für die experimentelle Erforschung der Malariaübertragung gingen aber erst in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts von dem großen englischen Tropenarzt Patrick Manson aus. Ihm war es gelungen, der Übertragung bestimmter, im Blut vorkommender Entwicklungsstadien des Erregers einer in den Tropen verbreiteten Wurmkrankheit, der Filariasis, auf die Spur zu kommen und den Nachweis zu erbringen, daß die sogenannten Mikrofilarien durch blut-saugende Insekten, und zwar durch Stechmücken der Gattung *Culex*, übertragen würden und sich in diesen am Leben erhalten und entwickeln könnten. Durch diese in der Geschichte der Tropenmedizin bedeutungsvolle Entdeckung war erwiesen, daß im Blut von Mensch und Tier vorhandene Krankheitserreger nicht

direkt übertragen werden, sondern durch Zwischenträger, die zu den blutsaugenden Arthropoden gehören. Dies veranlaßte Manson, auch für die Malaria die Arbeitshypothese einer Übertragung durch Stechmücken aufzustellen. Aber erst 14 Jahre nach der Entdeckung des Malariaparasiten durch Laveran sollte es Ronald Ross, der den von Manson ausgehenden Anregungen folgte, vorbehalten sein, durch grundlegende Studien an Vogel malaria die Übertragungsweise und die Entwicklung der Malariaparasiten im Überträger vollständig aufzuklären. Wieder waren es italienische Forscher, die sehr bald darauf auch für die menschliche Malaria den experimentellen Beweis der Übertragung durch Stechmücken der Gattung *Anopheles* erbrachten. Trotz der genauen Kenntnis des Entwicklungszyklus der Parasiten in Mensch und Überträger waren damit noch nicht alle Rätsel gelöst. Die Einzelheiten des Generations- und Wirtswechsels waren genau erforscht. Nur für die Zeit zwischen dem Eindringen der Parasiten in den menschlichen Körper und dem Befall des Blutes mit den darauf folgenden Fieberanfällen, also für die Zeit der sogenannten Inkubation oder Präpatenz, fehlten genauere Anhaltspunkte für Aufenthalt und Entwicklung der in den Körper gelangten Parasiten. Die Annahme, daß die während des Mückenstiches übertragenen Parasitenformen unmittelbar in das Blut gelangen und sich dort vermehren, konnte nicht zutreffen. Dem widersprach die Beobachtung langdauernder Latenzperioden bei vollständigem Verschwinden der Parasiten aus dem Blut. Die Erfahrungen verdichteten sich, durch weitere klinische und experimentelle Beobachtungen gestützt, zu einer schon 1930 vertretenen Theorie, nach der

die Parasiten sich nicht sogleich im Blut vermehren, sondern zunächst in bestimmte Gewebszellen eindringen. Eine Bestätigung dieser Theorie folgte durch ausgedehnte, in verschiedenen Ländern—auch in Deutschland—ausgeführte Untersuchungen an experimenteller Vogel- und Affenmalaria, bis es schließlich erst nach dem zweiten Weltkrieg, im Jahre 1948, einer englischen Forschergruppe (Shortt und Garnham) gelang, in sorgfältig geplanten Versuchen auch für den Menschen Gewebsformen oder extraerythrozytäre Stadien in Zellen des Leberparenchyms nachzuweisen. Damit war — erst 68 Jahre nach der Entdeckung des Malaria-Parasiten im Blut des Menschen — auch diese Lücke geschlossen und das mysteriöse Verhalten des Malariaparasiten im Stadium der Latenz oder Präpatenz aufgeklärt.

Heute gehört die Malaria zu den Infektionskrankheiten, die in ihrer Ursache und Entstehung genau erforscht sind. Durch sehr umfangreiche Untersuchungen in aller Welt hat sich das Studium der die Malaria übertragenden Anophelesarten, ihrer Rassen und Varianten, zu einem besonderen Zweig der medizinischen Entomologie entwickeln können. Das komplizierte Zusammenspiel in dem biologischen Verhältnis Mensch—Stechmücke—Parasit bei der Entstehung oder Erhaltung endemischer Malariaherde, bei dem Ansteigen oder Abfallen von Epidemien ist durch eine Fülle von Beobachtungen und systematischen Untersuchungen immer weiter aufgeklärt worden. Mit diesem Schatz an Kenntnissen und Erfahrungen, die in den Laboratorien, bei Freilandbeobachtungen, epidemiologischen und klinischen Untersuchungen in allen Malarialändern gewonnen wurden, sind wir gut gerüstet.

Welches Arsenal an Waffen steht uns für den Kampf gegen die Malaria zu Gebot und welche Mittel bieten Aussicht auf Erfolg?

Die Malaria gehört zu den Krankheiten, die bei längerer Dauer zu einer Selbstheilung neigen, wenn es nicht in endemischen Gebieten immer wieder zu Reinfektionen kommt. Es wurden deshalb lange Zeit verschiedene unwirksame Drogen und Kräuter angewendet, die nur scheinbar zu einer Heilung beitrugen. In das 17. Jahrhundert fiel ein besonders bedeutungsvolles Ereignis der Medizingeschichte: Die Einführung der Chinarinde nach Europa und die Verwendung des Chinins als erstes spezifisches Heilmittel gegen Malaria. Anekdotisches rankt sich um den ersten Transport der Chinarinde von der Heimat des Cinchona-baumes in den südamerikanischen Kordillern, am Ostabhang der peruanischen Anden nach Europa – Überlieferungen, die mit dem Namen der Frau des Vizekönigs von Peru, der Gräfin Chinchon, zusammenhängen, die angeblich mit diesem Indianermittel von Malaria geheilt wurde.

Wahrscheinlich waren es unbekannte Seefahrer oder Reisende, dann aber Jesuitenpatres, denen es zu verdanken ist, daß das Chinin in jener Zeit in die Behandlung der Malaria Eingang fand. Die Alkaloide der Cinchona beherrschten lange Zeit die Malariatherapie, sie wurden rein dargestellt, in Form von Salzen verabreicht oder als standardisierte Mischung der gesamten Cinchonaalkaloide verwendet. Die synthetische Darstellung des Chinins gelang erst 1944 und ist so kompliziert, daß sie keine praktische Verwendung finden konnte.

Viel früher, schon bald nach dem ersten Weltkrieg, wurden aber bereits ganz andere Wege beschritten, die zu der Herstellung synthetischer Malariamittel führten. Die ersten Versuche in dieser Richtung unternahm eine Gruppe deutscher Forscher — Schulemann, Schönhofer und Wingler — in den Laboratorien der IG Farben. In Zusammenarbeit mit Roehl, nach Prüfung zahlreicher chemischer Abwandlungen bestimmter Substanzen und unter Verwendung von mit Erregern der Vogel malaria infizierten Kanarienvögeln als Testobjekt wurde ein wirksames Antimalariamittel, das *Plasmochin*, entdeckt. Dies war der Beginn einer systematischen chemotherapeutischen Forschung, die eine neue Ära der Malariatherapie mit synthetischen Heilmitteln eröffnen sollte und den wesentlichsten Beitrag der deutschen Wissenschaft auf dem Gebiet der Malaria darstellt. In den folgenden Jahren wurden viele Tausende neuer Verbindungen in den Laboratorien der Bayerwerke in Elberfeld im Testversuch erprobt, bis man auf das *Atebrin*, ein wasserlösliches Akridinderivat, stieß. Die Kombination von Atebrin und Plasmochin erwies sich der bisherigen Chininbehandlung als überlegen. Kurz vor dem Krieg wurde in Deutschland ein weiteres Mittel, das *Resochin*, synthetisiert, das aber erst nach dem Kriege — im Ausland unter dem Namen Aralen oder Chloroquine — eingeführt wurde und wegen seiner ausgezeichneten Wirkung und guten Verträglichkeit das Chinin und das Atebrin verdrängt hat.

Während des zweiten Weltkrieges hatte der Mangel an Chinin die Anwendung des Atebrins in großem Maßstab veranlaßt. Im Westpazifik hatten die alliierten Truppen schwer unter der Malaria zu leiden, die Verluste an Malaria

übertrafen den Ausfall durch Kriegseinwirkungen um ein Vielfaches. Die Chininkrise veranlaßte nicht nur eine Steigerung der Atebrinproduktion, sie löste ausgedehnte chemische, pharmakologische und klinische Untersuchungen aus. Noch während des Krieges wurden große Forschungsprogramme unter Beteiligung verschiedener Forschergruppen, wissenschaftlicher Institute und pharmazeutischer Firmen in den USA, in Großbritannien, Australien, entwickelt, unzählige chemische Verbindungen auf ihre Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Stämmen von Vogel malaria geprüft und pharmakologisch untersucht. Dabei sind einige weitere wirksame Mittel mit neuartiger chemischer Struktur gefunden worden: das in England entwickelte *Paludrin* und das in anglo-amerikanischer Zusammenarbeit hergestellte *Daraprim*. In therapeutischer Hinsicht stehen diese Präparate dem Resochin nach, das schneller und zuverlässiger wirkt und — da es keine Nebenwirkungen zeigt — bei erhöhter Dosierung eine Abkürzung der Behandlungsdauer, unter Umständen sogar auf einen Tag oder eine Dosis, erlaubt. *Paludrin* und besonders *Daraprim* scheinen dagegen eine prophylaktische Wirkung zu haben, indem sie die Entwicklung der Parasiten in der Mücke hemmen.

Durch die experimentellen Arbeiten vieler Forscher in vielen Ländern sind Grundlagen einer wirksamen spezifischen Therapie der Malaria geschaffen — ein langer und mühevoller Weg von Zaubermitteln und Kräutern über die Chinarinde zu der modernen Chemotherapie. Trotzdem bleibt bei der Auswertung und praktischen Anwendung noch viel zu tun. Noch immer fehlt ein Mittel, das die Malaria im Sinne der „*therapia sterilians magna*“ heilt,

die Gewebsformen angreift und die Anfangsstadien vernichtet, also kausalprophylaktisch wirkt. Die uns bekannten Mittel sind nützlich und anwendbar für einen individuellen Schutz bei vorübergehendem Aufenthalt in einem Malariagebiet im Sinne einer vorbeugenden suppressiven Therapie. Ihre Massen Anwendung zur Behandlung oder zum Schutz großer Bevölkerungsgruppen in den gefährdeten Zonen ist, wie sich immer wieder herausgestellt hat, außerordentlich schwierig und reicht allein nicht aus, um der Malaria Herr zu werden. Therapie und medikamentöse Prophylaxe müssen deshalb mit Bekämpfungsmaßnahmen kombiniert werden, die sich gegen den Überträger, die Anophelesmücke, richten.

Schon frühzeitig zielte die Bekämpfung der Malaria auf eine Vernichtung des Überträgers mit der Absicht, sein normales Gedeihen und seine Vermehrung durch eine Änderung der Lebensbedingungen zu verhindern. Entwässerung und Trockenlegung von Sümpfen, Uferbefestigungen in stehenden Gewässern, Regulierungen des Wasserstandes, Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit oder Beseitigung der Vegetation und ähnliche biologisch wirksame Maßnahmen führten unter besonderen Bedingungen und kostspieligem Aufwand — wie z. B. in den Pontinischen Sümpfen — zu einer Malariaassanierung. Es entwickelten sich zugleich Bekämpfungsmethoden, die es ermöglichten, die *Mückenbrut* durch Vertilgung der im Wasser lebenden Larvenstadien zu vernichten. Die Brutplätze wurden durch Übergießen mit öligen Substanzen, z. B. Petroleum, unschädlich gemacht oder durch chemische Produkte, die auf

der Wasseroberfläche verstäubt wurden, wie das als Fraßgift wirksame Schweinfurter Grün.

Das Hauptgewicht der Bekämpfung liegt heute auf der Vernichtung der *erwachsenen Stechmücken* in menschlichen Behausungen und Wohnstätten. Die unzulänglichen Methoden des Totschlagens oder des Ausräucherns sind durch neuartige insektentötende Mittel ersetzt, deren Einführung geradezu revolutionierend gewirkt hat. Die Verwendung des DDT (Dichlor-Diphenyl-Trichloräthan) und verwandter chlorierter Kohlenwasserstoffe eröffnete ganz neue und unerwartete Möglichkeiten einer Bekämpfung der Malaria.

Das heute in größtem Umfang verwendete DDT ist eine chemische Substanz, die schon 1874 von Othmar Zeidler in Straßburg gefunden wurde. Die insektiziden Eigenschaften des Präparates wurden aber erst 1939 entdeckt bei der Bemühung, geeignete Schädlingsbekämpfungsmittel, vor allem gegen Kleidermotten, zu finden. Das 1948 mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Verdienst von Paul Müller in der Firma Geigy in der Schweiz war es, die besonderen insektentötenden Fähigkeiten des DDT erkannt und damit die Insektenbekämpfung auf neue Grundlagen gestellt zu haben. Inzwischen sind zahlreiche andere Präparate hergestellt worden, die chemisch zu ähnlichen Gruppen gehören — BHC (Hexachlorbenzol), Chlordan, Dieldrin —, vermehrt um organische Phosphorverbindungen. Bei Anbringung der Insektizide an Decken und Wänden durch Versprühen von Suspensionen dieser hochwirksamen Mittel werden die Insekten, die sich auf die vorbehandelten Unterlagen niederlassen, getötet. Das Neuartige dieser Wirkstoffe, die eine große Anwendungsbreite und lange Wirkungsdauer

haben, beruht auf der Vernichtung der Insekten durch bloße Berührung. Ein kurzer Kontakt mit dem Gift genügt, um bei geeigneter Konzentration eine tödliche Wirkung auszuüben. Es ist verständlich, daß eine Behandlung aller Häuser eines Malariagebietes, die je nach örtlichen Bedingungen alle vier bis sechs Monate wiederholt wird, dazu führen muß, alle in die Behausungen einfliegenden Stechmücken, die als Überträger dienen können und mit dem Gift in Berührung kommen, zu vernichten und damit die Infektionsketten zwischen Mücke und Mensch zu unterbrechen. Die bei der praktischen Anwendung der Insektizide erzielten überraschenden Erfolge berechtigten zu der Annahme, daß nicht nur die Malaria, sondern auch andere durch Insekten übertragene Krankheiten schnell beherrscht oder ausgerottet werden könnten. Die optimistische Beurteilung dieser Anfangserfolge war so groß, daß es nur eine Frage der Zeit, der Organisation und der Geldmittel zu sein schien, um dieses Ziel zu erreichen. Einer der führenden amerikanischen Malariologen verstieg sich sogar zu der scherzhaften Äußerung, die Malaria würde bald verschwunden sein; es bliebe dann nur noch die Aufgabe, die Malariaforscher auszurotten.

Die ersten Befürchtungen bei der großräumigen Anwendung der insektiziden Mittel, die sich für Mensch und Haustiere als harmlos erwiesen, bezogen sich nur darauf, daß neben den Schädlingen vielleicht auch nützliche Insekten ausgerottet und das Gleichgewicht in der Natur gestört werden könnte. Sehr bald aber stellte sich heraus, daß die angegriffenen Insekten sich zur Wehr setzten und den Kampf aufnahmen. Es gehört zu den biologischen Grund-

gesetzt, daß überall dort, wo Leben bedroht oder vernichtet wird, eine Abwehr einsetzt mit dem Ziel der Erhaltung des Individuums oder der Art. Auch bei den Insekten stellte sich ein Abwehrmechanismus ein, der sich durch das Auftreten einer auch bei den Mikroorganismen schon seit langem bekannten Giftresistenz äußerte.

Dieses im Laboratorium und bei Feldversuchen festgestellte Phänomen wurde zunächst bei Fliegen beobachtet, später auch bei Stechmücken und anderen Insekten, und läßt sich folgendermaßen definieren: „Resistenz gegenüber Insektiziden ist die Entwicklung der Fähigkeit bei Insektenstämmen, Mengen eines Giftstoffes zu vertragen, die auf die Mehrzahl der Individuen einer normalen Insektenpopulation tödlich wirken.“ Diese als „physiologisch“ bezeichnete Resistenz ist also nicht eine Eigenschaft, die von einzelnen Individuen während ihres Lebens erworben oder ausgebildet wird. Es handelt sich vielmehr um einen *genetisch* bedingten selektiven Vorgang. Während die empfindlichen Individuen der Giftwirkung erliegen, überlebt ein geringer Prozentsatz der resistenten Individuen. In den folgenden Generationen nimmt die Zahl der überlebenden Individuen zu, weil die Resistenz an bestimmte Gene gebunden ist und vererbt wird. Durch die genetische Massenselektion entsteht, falls das vererbte Gen vorhanden ist, eine Population, die gegenüber dem angewandten Insektizid unempfindlich, das heißt resistent geworden ist.

Das Problem der Resistenz hat eine Fülle von theoretisch und praktisch wichtigen Fragen aufgeworfen, um deren Aufklärung sich die Forschung in einer großen Zahl von Laboratorien verschiedener Länder bemüht. Die bei vielen

Anophelesarten, die als Malariaüberträger dienen, beobachtete Resistenzbildung bedeutet zweifellos eine ernste Gefährdung der in vielen Malariagebieten geplanten oder eingeleiteten Bekämpfungsprojekte. In manchen ehemals schwer verseuchten Ländern — Italien, Jugoslawien, Venezuela, brit.- und franz.-Guayana, Ceylon — ist die Malaria praktisch verschwunden. In anderen Ländern sind beträchtliche Erfolge erzielt. Vielfach steht die Malariabekämpfung noch in ihrem Beginn. Der Erfolg aller Malaria-Kampagnen ist, wie sich immer deutlicher zeigt, von dem Umfang der eingesetzten Bekämpfungsmittel und von den Eigenschaften der örtlich vorhandenen Überträger abhängig. So können die in Südamerika oder in Südostasien gewonnenen Erfahrungen nicht ohne weiteres auf afrikanische Gebiete übertragen werden, in denen die Verhältnisse ungleich schwieriger sind. Gerade die in Afrika verbreitete *Anopheles gambiae* scheint sich besonders hartnäckig zu verteidigen und entwickelt nach neueren Untersuchungen eine beträchtliche, gegen verschiedene Insektenmittel wirksame Resistenz.

Die Welt-Gesundheits-Organisation hat in ihrem Hauptquartier in Genf und ihren regionalen Büros die Entwicklung genau verfolgt, Beobachtungen aus aller Welt gesammelt und ausgewertet. Sie ist bemüht, den Kampf gegen die Malaria organisatorisch zu unterstützen und durch Erfahrungsaustausch, Konferenzen, Beratungen, Entsendung von Experten und Lehrtrupps sowie durch eine weitreichende Koordinierung der Planung zu fördern. Man ist bereits zu der Erkenntnis gekommen, daß das gesteckte Ziel der Ausrottung der Malaria nur erreicht werden kann, wenn die

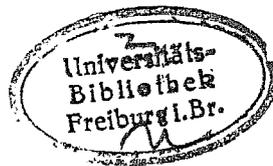
Projekte möglichst gleichzeitig, systematisch und beschleunigt durchgeführt werden. Eine Verschleppung der eingeleiteten Aktion oder eine planlose, den örtlichen Verhältnissen nicht angepaßte Verwendung der eingesetzten Mittel führt zu Fehlschlägen und läßt dem Überträger genügend Zeit, eine Resistenz auszubilden. Die einzelnen Kampagnen müssen deshalb aufeinander abgestimmt, großräumig geplant, sorgfältig vorbereitet und zeitlich begrenzt werden. Zugleich muß verhindert werden, daß die Malaria im Bereich sanierter Gebiete, in denen die Bekämpfung abgeschlossen ist, erneut eingeschleppt wird.

Der experimentellen Forschung fällt in diesem Stadium die wesentliche Aufgabe zu, nach neuen, praktisch verwertbaren Möglichkeiten einer wirksamen Bekämpfung zu suchen. Das Beispiel der Malaria ist ein eindrucksvoller Beweis dafür, daß praktische Erfolge der angewandten Wissenschaft auf dem Gebiet der Insektenbekämpfung nicht ohne die Erkenntnisse biologischer und chemischer Grundlagenforschung erzielt werden können. Die Welt-Gesundheits-Organisation hat sich deshalb entschlossen, die Grundlagenforschung zu unterstützen und Untersuchungen über Entstehung und Mechanismus der Resistenzbildung durch eine internationale Zusammenarbeit wissenschaftlicher Institute zu fördern, an denen auch das Hamburger Tropeninstitut beteiligt ist.

Ob das Ziel der Ausrottung der Malaria in der Auseinandersetzung zwischen Mensch und Mücke erreicht wird und wie der Kampf ausläuft, ist noch ungewiß. Nach dem augenblicklichen, am 1. September 1958 veröffentlichten Stand sind Malariaausrottungsprogramme in 76 Ländern

geplant oder begonnen. Von der Gesamtbevölkerung unserer Erde, die 1956 auf 2,737 Milliarden geschätzt wurde, können in endemischen Zonen 466 Millionen der Bevölkerung als vor Malaria geschützt gelten, während noch 1,168 Milliarden gefährdet bleiben. Vielleicht werden wir erst in einigen Jahren zu einem Urteil kommen. Die bisherigen Erfolge sprechen aber dafür, daß der grandiose Versuch der Malariaausrottung trotz aller Schwierigkeiten oder möglicher Rückschläge doch noch, wenn auch nicht in kurzer Zeit, gelingen wird. Die Malariaforschung wird dabei, wie ich Ihnen zeigen durfte, entscheidend mitwirken durch Aufgaben, deren Lösung nur durch eine intensive Gemeinschaftsarbeit auf internationaler Basis erreichbar ist.

Zugleich scheint mir das Problem der Ausrottung der Malaria durch gemeinsame Bemühungen aller Völker und aller Regierungen in unserer Zeit der politischen Spannungen und Gegensätze ein Symbol völkerverbindender und humanitärer Bestrebungen zu sein. Die Frage der Humanität sollte mehr denn je Entscheidendes für uns bedeuten — als Vorbedingung einer gesunden und würdigen Zukunft aller Völker und ihres Zusammenlebens.



B9310, st i