

**RONALD ROSS:
EEUWGETIJD VAN DE OVERDRACHT VAN
MALARIA DOOR MUSKIETEN**

door

P.G. JANSSENS

(Meegedeeld op de vergadering van 31 januari 1998.)

Terecht of ten onrechte heb ik gedacht dat het gepast was de Academie eraan te herinneren dat één eeuw geleden de medische kennis een grote sprong voorwaarts heeft gemaakt wanneer het bewijs werd geleverd door Ronald Ross dat de overdracht van ziektekiemen door muggen mogelijk was. Deze ontdekking is tevens een voorbeeld van de zeer langzame en moeilijke ontwikkelingsgang van de medische kennis en het medische denken.

**1. MALARIA OF MOERASKOORTS BEPERKT TOT ZIJN KLINISCH
BEELD**

Het bestaan van “moeraskoortsen” kan worden teruggebracht naar het verschijnen van de Homo sapiens (400.000 jaar geleden) of beter tot de aanvang van zijn kultuuruitingen (40.000 jaar geleden), d.i. wanneer hij bewust kon worden van een mogelijke relatie. De klinische identificatie geschiedde 2.500 jaar geleden wanneer Hippocrates de waarde leerde kennen van een scherpzinnige waarneming van de zieke mens, het zorgvuldig volgen van het ziekteverloop van de febris atrabilia, het helder beschrijven van

de verschijnselen tot in hun kleinste bijzonderheden, zoals de koorts, de aanwezigheid van een vergrote milt, het zweten, de huidskleur, het tot zich genomen water en voedingsstoffen, de urine, de ontlasting, de levensgewoonten en het leefmilieu, de ligging van de woonst, de heersende winden, de regens, de seizoenen. Men lette ook op het sterrenbeeld, zoals de overeenkomst van het verschijnen van Sirius of Hondster, de helderste ster aan het firmament in de Grote Hond, met de aanvang van de canalicula. Dit was de eerste aanzet tot de epidemiologie. De heersende ziekteleer sloot aan bij de gangbare filosofie, die steunde op de vier humoren (bloed, slijm, gele en zwarte gal) die overeenkomen met de vier elementen van Empedocles: ziekte volgde op een onevenwicht tussen de humoren.

In de 72 boekdelen van het Corpus Hippocraticum, gaat onze aandacht in de eerste plaats naar de boekdelen over "de Volksziekten of Epidemieën", het verloop van de ziekten met regelmatig intermitterende koortsaanvallen, waartussen de hedendaagse clinicus de semitertiana, tertiana en quartana vormen van malaria kan herkennen. De onregelmatige, meestal langdurige koortsen (quintana, septana, nonana) zijn voor de infectiologen een "voor elk wat wils". De tropenartsen hebben hiervan vroeger ruim gebruik gemaakt: vijfdaagse, zevendaagse, negendaagse, elfdaagse koortsen, zoveel fantasie benamingen voor leptospirosen, virosen en dergelijke meer. Men mag hierbij niet vergeten dat de klinische thermometer zijn eerste toepassing dankt aan Sanctorius in 1611, en vooral Wunderlich in 1868. Koorts bleef lang een wazig begrip. Hippocrates had geen nood aan het geven van namen aan ziekten. Dit zal zo blijven tot de ontdekking van de etiologische oorzaken, met uitzondering voor malaria, gevoelig aan een specifiek geneesmiddel als kinine.

2. DE ONTDEKKING VAN DE VERWEKKER VAN MALARIA EN ALPHONSE LAVERAN

2.1. Voorlopers van Laveran

Lancisi Giovanni beschreef reeds in 1717 de aanwezigheid van pigment in de milt en de hersenen van patiënten gestorven aan

moeraskoortsen. Heinrich Meckel von Helmsbach (1847) beschreef eveneens donker gepigmenteerde granules in de organen van malariapatiënten, hetgeen reeds één jaar vroeger werd gezien door Schütz in Rusland. In 1858 tekende Virchow duidelijk de gepigmenteerde lichaampjes, die noch hij, noch Frerichs, de uitgever van de Atlas, in verband brachten met een verwekker. Gedurende de volgende 20 jaren werden door een aantal auteurs (Afanasiev, Planer, Jones, Delafield) gelijkaardige gepigmenteerde lichaampjes geobserveerd in de hersenletsels bij personen gestorven van perniciëuse intermitterende koortsen. Giovanni Rasori (1846) vermoedde dat de intermitterende koortsen verwekt werden door parasieten.

De doorbraak voor het identificeren van de malariakoortsen werd geleverd door Charles, Louis, Alphonse Laveran (1848-1922). Zoon en kleinzoon van geneesheren, geboren te Parijs op 18 juni 1845, behaalde hij op 18-jarige leeftijd het baccalaureaat en werd toegelaten tot de "Ecole impériale du Service de Santé". Hij zal er vier jaar lang een ernstige en verdienstelijke student, later ook intern van de "Hospices" zijn. Hij behaalde het diploma van dokter in de geneeskunde op 29 november 1867, na verdediging van zijn thesis over de regeneratie van de zenuwen. Zijn militaire opleiding werd vervolledigd aan de "Ecole d'Application du Val de Grâce". In 1874 werd hij benoemd tot geneesheer-majoor 2de klasse (kapitein) en 'professeur agrégé du Val de Grâce'.

In 1878 vertrok hij naar Algerijë, waar hij een deel van zijn jeugd had doorgebracht en werkte eerst in het militair hospitaal van Bône, waar zijn belangstelling voor de anomalieën in de bloedcellen van de malaria patiënten ontstond. Overgeplaatst naar Biskra bleef de aanwezigheid van melanine bij malaria hem interesseren. Na zijn promotie tot geneesheer-majoor 1ste klasse werd hij aangesteld tot hoofd van de geneeskundige dienst te Constantine. Het militair hospitaal is gelegen op de Kasbah. De soldaten die leden aan malaria waren afkomstig van de Bardo, het oude kavaleriekwartier van de Turken. Hij onderzocht obductiepreparaten en tevens druppels bloed opgenomen aan de vinger bij zieken die leden aan koortsen geclassificeerd als malaria. Geïntregeerd door de aanwezigheid in bloedcellen van pigment zet hij met de grootste zorg, zelfs met verbetering, zijn waarnemingen verder. Zijn volharding in het onderzoek van verse, ongekleurde

bloedpreparaten met een droge lens (vergroting 400x) werd beloond met het ontdekken in de rode bloedcellen van gepigmenteerde sferische en halfmaanvormige elementen waarbij hij amoëboïde bewegingen vaststelt. Dit riep de gedachte op van een parasitaire natuur. Bovendien waren zij aanwezig bij 26 van de 44 verdachte patiënten en steeds afwezig bij zieken met een andere etiologie. Dergelijke gepigmenteerde sferische lichaampjes waren reeds vroeger beschreven, nl. door Meckel en vooral door Virchow, Friedreich en Frerichs (1848) die deze keurig reproduceerden in hun publicatie, doch het verband met parasieten niet vermoedden. Wanneer Laveran bovendien op 6 november 1880 uit gepigmenteerde cellen beweeglijke filamenten zag verschijnen, die zich in alle richtingen bewogen, was hij zeker dat het om parasieten ging en noemde ze *oscillaria malariae*. Hij deelde dit mede aan de Académie de Médecine (Parijs), die zijn korte nota opnam in haar Bulletin.

Hierdoor werd de medische wereld allerminst overtuigd, des te meer daar de gerespecteerde wetenschappers Klebs en Tommasi-Crudelli bijna gelijktijdig, en in de bloeiperiode van de bacteriologische ontdekkingen, een *Schizometes bacillaria* of *bacillus malariae* hadden gevonden en gekweekt uit de lucht en uit de modder van de Pontijnse moerassen in de Campagna Romana, en ook bij een zieke. Zij hadden deze kiem overgeënt op het konijn waarvan nu de volledige onvatbaarheid voor malaria gekend is. Dit werd aanvaard als de ontdekking van de verwekker. Het verzet tegen de parasiet van Laveran kwam niet het minst van Franse zijde, met als meest onverzettelijke Alcide Treille, professor aan de medische school van Algiers. Deze haalde klinische, therapeutische, epidemiologische en microscopische argumenten aan om zijn vijandigheid tegen de *oscillaria malariae* te staven in zijn bijdrage "Le spectre de la malaria et l'hématozoaire du Paludisme" in *La Gazette médicale de Nantes* (1893). Zijn buitensporigheden en sarcasmen, zoals de "hématozaireistes", waren geen argumenten, doch tekenen van zinsverbijstering. Zij leverden wel het bewijs dat dertien jaar na de ontdekking, de opinie nog sterk miasmatisch was georiënteerd. (J. Voelckel, 1980). De meest courante Franse reactie was echter het verzwijgen van de parasiet. Aldus citeerde E. Duclaux in zijn "Ferments et Maladies" (1882) de *bacillus malariae* en zal R. Blanchard in zijn "Traité de Zoologie

médicale" (1889) bij de protozoa de haematozoa van Laveran niet vermelden (Théodoridès, 1980).

2.2. De Italiaanse bijdrage

In 1882 ging Laveran naar Rome om er zijn preparaten voor te leggen aan de grootmeesters in het onderzoek van de malaria. Hij stuitte op het ongeloof van Ettore Marchiafava, Angelo Celli, Giuseppe Bastianelli en Camillo Golgi die de filamenten niet terugvonden in hun gekleurde preparaten die zij onderzochten met immersielenzen. Zij interpreteerden de beelden die Laveran toonde als gedegenererde rode bloedcellen. Zij waren des te meer onder de invloed van de zopas ondeckte bacterie daar Ettore Marchiafava een leerling was van Tommasi-Crudelli en dat Theodor Klebs, een befaamde bacterioloog die de oorzakelijke bacterie van de difterie had ontdekt in het keelbelegsel van patiënten die nadien door Loeffler zou gekweekt worden. Hij vond ook als eerste de verwekker van de abdominale tyfus, maar publiceerde dit echter later dan Eberth (1881). Bovendien was hun malariamateriaal afkomstig uit de Pontijnse moerassen. De Italiaanse school zou niettemin vrij vlug haar vergissing inzien. Marchiafava en Celli stelden in 1883-1884 vast dat er wel degelijk in de rode bloedcellen van malariapatiënten een 'sui generis parasiet' aanwezig was met amoëboïde bewegingen en drager van pigment.

Wanneer Laveran in 1884 zijn parasiet demonstreerde aan Pasteur en Roux, was het respons veel beter, want zij erkenden dadelijk het belang van deze ontdekking. Datzelfde jaar infecteerde Gerhardt gezonde mensen door hen bloed van malariapatiënten in te spuiten, doch hij ging niet verder in op de natuurlijke overdrachtswijze.

De onderzoeken van de Italiaanse school zouden zich snel vermenigvuldigen en het parasitair probleem verduidelijken. Het is niet eenvoudig om deze vooruitgang correct te schetsen. Naast de Romeinse groep, die zich om de naburige malariahaard bekommerde, spitste de uitstekende patholoog Camillo Golgi, professor aan de universiteit van Pavia, zich toe op de malaria in de Po-vallei. Door het zorgvuldig toetsen van de evolutie van de levenscyclus van de malaria parasiet aan het verloop van de koorts

stelde Golgi vast dat het cyclisch verschijnen van nieuwe generaties van de parasiet overeenkwam met de kenmerkende periodieke afwisseling van de tertiana- en quartana-koortsaanvallen: de volledige cyclus duurt bij tertiana twee dagen of 48 uren en bij quartana drie dagen of 72 uren. Men kon daadwerkelijk spreken van twee verschillende ziekten.

Dankzij hun rijk materiaal en uitstekende uitrusting zullen E. Marchiafava en A. Celli in 1883 de vivax parasiet bij de tertiana en in 1885 de malariaparasiet bij de quartana beschrijven. De kleurstof ontdekt door D.L. Romanowsky (1891) zou de studie van de morfologie van de verschillende parasieten en hun stadia vereenvoudigen. Grassi en Feletti (1890) beschreven Haemamoeba vivax en stelden vast dat de parasiet hemoglobine omzet in pigment. Deze parasieten worden als amoeben (haemamoeben) aanzien, doch worden door Marchiafava en Celli (1885) plasmodium genaamd. Deze naam zal behouden blijven.

In 1890-92 werd door Marchiafava en Bignami een derde soort geïdentificeerd als verwekker van de kwaadaardiger aestivo-autumnaale aanvallen. Zij was gekenmerkt door de aanwezigheid van de halfmaanvormige parasieten die ontbraken bij P.vivax en P.malariae. Het bestaan van P.falciparum werd door Welch in 1897 vastgesteld en de naam falciparum werd behouden. Terugkerend naar Laveran is het duidelijk, bij nazicht van zijn uitstekende illustraties (1880), dat, rekening houdend met de herkomst van het document (figuren 3 en 4 of 11 en 12) onbetwistbare halfmaanvormige gametocyten zijn, kenmerkend voor P.falciparum. Doch voor Laveran waren dit enkel beelden van de malariaparasiet zonder enig verband met de levenscyclus van deze oscillaria malariae. Een vierde soort, P.ovale, werd ontdekt in 1922 door Stephens.

De Italiaanse groep kende nog een derde ploeg met als leidende figuur Giovanni Battista Grassi, de veelzijdige medicus met uitgesproken interesse voor biologie en entomologie, professor voor vergelijkende anatomie aan de universiteit van Catania (Sicilië), later van Rome. Hij ondernam opzoeken betreffende vogels en humane plasmodia en interesseerde zich sterk voor de malaria-parasieten in de muskieten. Zijn voornaamste vrienden en medewerkers waren Bignami en Bastianelli waarmee hij samen in 1898-1899 de cyclus in de mug zou beschrijven. Zij werkten op nationaal vlak meer samen dan naijverig te zijn.

Ondertussen was nog allerlei gebeurd. Virchow beweerde in september 1886 een micrococcus te hebben ontdekt in het bloed van een malariapatiënt, wat niet kon bevestigd worden. In de U.S.A. was er twijfel ontstaan betreffende de parasiet van de malaria: Sternberg was voor, Welsch twijfelde, William Osler was kritisch, doch zal na grondige studie van bloedpreparaten van malariagevallen zijn vergissing inzien.

De onderzoeken volgden zich snel op, hadden een gediversifieerde oorsprong en waren moeilijk te ordenen omwille van een zeer uiteenlopende terminologie: oscillaria malariae (Laveran), haemamoeba, plasmodium, later pro parte Laverania. Het lijkt derhalve aangewezen een steun te zoeken in de officiële nomenclatuur¹ en datering.

In 1885-1887 had B. Danilewski een gelijkaardige parasiet ontdekt in het bloed van vogels. In 1897 zou Mac Callum, student aan de Johns Hopkins Universiteit, gedurende zijn verlof te Toronto het fenomeen van de exflagellatie van haemoproteus bij mussen, kraaien en uilen bestuderen en vaststellen dat er twee soorten granulaire cellen aanwezig zijn, de ene sluimerend en de andere waaruit flagellen zich losmaken. Bij zorgvuldig observeren zag hij dat de losgekomen flagellen, rondzwermen in het microscopisch veld en ten slotte sluimerende cellen penetreren om er na een 15-tal minuten een zygote vormen: hij heeft aldus de fecundatie van de macrogameet door een microgameet zien gebeuren. Deze observatie droeg bij tot een correct begrip van komende grondige observaties.

2.3. De verdere loopbaan van Laveran

Het is vermeldenswaard dat Laveran in de ontwikkeling van de malariaparasieten geen verdere rol speelde. Hij verliet Algerijë in 1883 en werd titularis van de leerstoel militaire hygiëne en gerechtelijke geneeskunde aan de Val de Grâce tot in 1894. De hogere

1. Huidige taxonomie (Levine 1988, Cox 1991): Phylum, Sporozoa; Classe, Haemosporidea; Order, Haemosporida; Familie, Plasmodiidae (Mesnil 1903); Genus, Plasmodium (Marchiafava en Celli 1885); Subgenera, P.vivax (Grassi en Feletti 1890); P. ovale, (Stephens 1922); P. malariae (Feletti en Grassi 1889); Laverania, P(L) falciparum 1897).

legerleiding die weinig geïnteresseerd was in de geneeskundige wetenschappen weigerde zijn aanvraag voor een affectatie in Parijs waardoor hij zijn internationale relaties beter had kunnen onderhouden en aanwezig had kunnen zijn op de vergaderingen van de Académie de Médecine te Parijs. Op 17 februari 1897 verzocht hij om zijn pensionnering, maar hij zal tot aan zijn dood lid blijven van de Consultatieve Commissie voor militaire hygiëne en epidemiologie.

Hij vond een nieuwe werkring op het Pasteur-Instituut waar hij sinds 1889 aan het onderwijs voor de "Cours de Microbie Technique" deelnam. Eerst diende hij een klein laboratorium te delen met F. Mesnil en samen ontdekten zij de T. lewisi. Na de ontvangst van de Nobelprijs voor Geneeskunde in 1907 installeerde hij op zijn kosten een laboratorium in de rue Falguières. Hij voerde ook briefwisseling met Ronald Ross die hem in zijn toespraak bij de ontvangst van de Nobelprijs "son maître" noemde. Deze briljante protozoöloog stierf in 1922 en werd begraven op het kerkhof van Montparnasse.

3. DE MUSKIETEN ALS VECTOREN VAN MALARIA

3.1. *Gegevens uit de klassieke "oude wereld"*

Zo de vaststelling van de overdracht van ziektekiemen door muskieten een grote sprong voorwaarts was in de medische kennis, zal deze kennis uiterst langzaam opgebouwd worden.

Koortsen werden verbonden aan allerlei vermeende zichtbare en onzichtbare vijandige machten die de ziel kunnen stelen of het lichaam binnendringen om onheil te verwekken. Het verband inzien tussen koorts en moerassen was een eerste doorbraak naar een waarneembare oorzaak. Dit kan herleid worden naar de maatschappijen die zich ontwikkelden in de waterrijke alluviale gronden van de Gele Stroom, de Indus, de Tigris, de Eufraat, de Nijl en gebieden rond de Middellandse Zee. De wijsgeren spannen zich ter dege in om de betekenis van de samengang van natuurverschijnselen met ziekten te doorgronden.

De aandacht spitste zich toe op het gevaar van de miasma's met hun uitwasemingen als mogelijke oorzaak van koorts. Voor de

moeraskoorts zou de aandacht zich toespitsen op hun periodiciteit. Voor de gele koorts werd de schrikwekkende sterfte het hoofdelement, dat regelmatig onderhouden en aangewakkerd werd door de beschrijvingen van de epidemieën in de havensteden, de dodelijke gevaren langshen de kusten van West-Afrika en de schrikwekkende verliezen (soms 50% en meer) geleden bij krijgsverrichtingen. In dagboeken en kronieken werd gewezen op de samenhang van de kilte van de avondstonden of vroege morgen en het verschijnen van dampen of uitwasemingen van verrotte humus, gepaard gaande met steken door insecten, wat ondergaan werd als een onvermijdelijk bijkomend ongemak. Als afweermiddel werd verwezen naar het droogleggen van de moerassen.

In de klassieke literatuur werd reeds gewezen op het belang deze gevaren te vermijden, zoals o.m. blijkt uit de raad verstrekt door Marcus Terentius Varro aan zijn vrouw Fundania voor het bouwen van hun landhuis: op afstand van moerassen met hun miasmata en kleine onzichtbare diertjes, zoals de stofdeeltjes die dansen in de zonnestralen. Voor J.B. Van Helmont (1648) ontstonden uit de slecht riekende moerassen kikkers, slakken, bloedzuigers en ander ongedierte. G.M. Lancisi (1717) waarschuwde voor de dodelijke vochten uit de moerassen en beveelde aan deze droog te leggen.

Het terugbrengen van een mogelijke rol van de muggen tot Nergal, de Babylonische god voor de pestilenties en afgebeeld als een insect, is wat ver gezocht. Dit geldt evenzeer voor het aanvaarden, met Beuperthuy, dat Herodotos muggen bedoelde met zijn gevleugelde slangen. Belangrijker om te vermelden is dat in de Susruta, een Ayurvedisch geschrift van een Bramaanse monnik, muggen vermeld worden als overbrengers van ziekten. Betekenisvoller is het feit dat door de eeuwen heen muggen, met als oorsprong moerassen, in de volksmond verbonden werden met het ontstaan van koorts. Dit werd vastgesteld telkens er aandacht werd aan geschonken: Italiaanse boeren (Lustig), in Zuid-Tirol (Rubner), onder de Afrikaanse inlanders (Burton, Bruce, Koch).

3.2. *Gegevens uit de nieuwe wereld*

Muggen kwamen ook verdacht over bij enkele artsen in de nieuwe wereld, die zich interesseerden voor de oorsprong van koortsen. Naargelang de omstandigheden ging het om moeraskoortsen of gele koorts of beide samen. In 1807 schreef John Crawford in de *Baltimore Observer* dat muggen de oorsprong waren van malaria. Josiah Clark Nott (1848), arts te Mobile-Alabama, was van oordeel dat gele koorts veroorzaakt werd door muskieten en dat aan muggen uit de lage landen een rol kon worden toegeschreven voor het ontstaan van malaria. In 1883 stelde Albert Freeman Africanus King, arts en professor in obstetrie te Washington, in de *Popular Science Monthly* dat, wat ook de oorzaak van malaria mocht zijn, zij overgedragen werd door muggen. Hij staaft deze mening met 19 argumenten. Dit stond mogelijk in verband met de opinie van John T. Metcalfe van de U.S. Sanitary Commission (1862) betreffende het *Nature and Treatment of Miasmatic Fevers*-document, dat heruitgegeven werd in 1893.

De specifieke rol van muggen bij de overdracht van malaria werd denkelijk voor het eerst geformuleerd door erop te wijzen dat gedurende de 'koude' maanden muggen afwezig waren en evenzo malaria. De jarenlange navorsingen van Dr. Louis Daniel Beuperthuy de Benedetti (1803-1867), een Venezolaanse arts geboren op Guadeloupe, M.D. van Parijs en Caracas, tevens naturalist met een uitgesproken biologische trend en micrograaf d.i. een trouwe microscopist. Het moeras als dusdanig was niet de oorzaak van malaria, doch de stekende muggen die de ziekteverwekkende pelagiaanse stoffen uit het moeras opnamen en onder de huid inspoten. Naar zijn oordeel berustten malaria en gele koorts op een gelijkaardige overdrachtswijze. Hij ging de gele koorts bestuderen waar een epidemie verscheen. Zo was hij in 1853 te Cumana, stelde de aanwezigheid vast van overvloedige tipularia-insekten die hij zou specificeren als huismuggen of *Zancudo bobo*. Deze zijn belangrijk en geenszins de rottende planten in het water. Hij bracht verslag uit in de *Gazeta Oficial de Cumana* (n° 57, 23 mei 1854) en stuurde een nota naar de Académie des Sciences te Parijs. Hij benadrukte dat zijn zienswijze nieuw was, ver verwijderd stond van de heersende doctrine en dat hij zich derhalve genoodzaakt voelde deze te staven met degelijke bewij-

zen. Hij deed opmerken dat moeraskoortsen afwezig waren wanneer muggen verdwijnen, zowel gedurende de winter in de noordelijke streken als gedurende het droog seizoen in Senegal, in de vlakten van Caracas en in Guyana. De muggen en niet de moerasen zijn verantwoordelijk voor de gele koorts en de intermitterende koortsen. Beide koortsen zijn niet besmettelijk door rechtstreeks contact.

Hij ging voorbij aan de infectiebron van de muggen nl. de zieke mens. Hij geloofde dat deze de besmetting opnamen uit de rottende pelagische stoffen of vissen, misschien de fosforescente. Op 3 september 1871 stierf hij op het veld van zijn navorsingen, nl. in de Penal Settlement aan de Mazaruni rivier in Brits-Guyana, waar hij een epidemie van gele koorts was komen bestuderen.

Carlos Finlay, een Cubaanse arts opgeleid in Philadelphia, schreef in 1881 in verband met de gele koorts: "El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmission de fiebre amarilla". Laveran vermoedde de rol van muggen bij de malaria-besmetting, doch hij onderzocht dit spoor niet verder. Flugge, de hedendaags nog goed gekende hygiënist, was in 1889 de mening toegedaan dat de overdracht van malaria gebonden was aan lucht, water en insecten, waarvan de twee eerste elementen teruggaan naar Hippocrates.

Overdrachtswijzen door bemiddeling van tussengastheren of alternerende generaties waren goed gekend door de zoölogen. Abilgard (1790) had vastgesteld dat bepaalde stadia van parasieten aanwezig waren in vissen en de volwassenen in waterwild. Eschricht Steenstrup (1811-1812) ontdekte alternerende generaties bij de trematoden. Kuchenmeister (1845-1854) hetzelfde bij cestoden. Leuckart ontdekte dat de ontwikkeling van wormen in vissen volgde op de inname van cyclopsen (watervlooien). Melnikoff beschreef de besmetting van honden met cestoden door luizen. De naturalist Aleksej Pavlovich Fedchenko (1844-1873) toonde aan, op aanwijzing van Leuckart, dat de larven van de *dracunculus medinensis*, de Guynea-worm, werd overgedragen bij de mens door cyclopsen die aanwezig waren in het drinkwater. In 1893 bewezen Theobald Smith (1859-1934) en Lucius Kilborne (1858-1936) dat de verwekker van de Texas-runderkoorts werd overgedragen door een teek (*Boophilus bovis*). In 1877 toonde Patrick Manson (1844-1922) de rol aan van muggen bij het over-

brengen van de microfilaria van *filaria sanguinis hominis* (nu *Wuchereria bancrofti*) bij de mens die lijdt aan elephantiasis.

3.3 *Patrick Manson en de overdracht door muggen*

Rekening houdend met de belangrijke rol van Manson bij de ontdekking door Ross, van de muggenoverdracht bij malaria is het niet onbelangrijk de navorsing van Manson nader toe te lichten. Hij was eerst gezondheidsofficier (M.O.) van de Maritieme Douane van het Chinese Keizerrijk, te Takao op Formosa, nu Taiwan (1866-1871) en nadien te Amoy, een haven nabij de zuidergrens (1871-1881). Op beide plaatsen zag hij talrijke gevallen van elephantiasis waarvan hij er 237 zou opereren. Hij besloot dit probleem nader te bestuderen. Gedurende zijn verlof in 1874 raadpleegde hij de medische literatuur en leerde dat Jean Nicolas Demarquay microfilaria in 1863 had ontdekt in de vloeistof van een pijnloze galactocele bij een jonge man die afkomstig was van Havanna. Na stolling was in het vocht een wormpje gevonden dat groter was dan een wormenei en sterk geleek op de anguillula van de azijsfermentatie. Dit gegeven zou ten slotte erkend worden als het embryonnair stadium van een bloedhelminth. In 1866-1868 vond Otto Wucherer, leerling van Wilhelm Greisinger, te Bahia (Brazilië) bij mensen die aangetast waren door chylurie en hematurie, microfilariae in plaats van de verhoopte schistosomeneieren. Timothy Richard Lewis, die te Calcutta cholera bestudeerde, kon deze nieuwigheden bevestigen in 1876. Hij vond een groot aantal microscopische wormpjes in het bloed bij chylurie, later ook in de urine en noemde ze haematozoa. Deze werden teruggevonden in meerdere districten in India.

In 1876 spande Manson zich in om uit te maken op welke wijze deze wormen overgedragen werden van mens op mens. Grondig nadenken bracht hem tot de mogelijke rol van muggen. Om deze mogelijkheid te onderzoeken besloot hij muggen te doen steken op een drager van microfilaria. Zijn tuinman Hinlo was de geschikte persoon. De overeenkomst was dat hij bij valavond een licht zou plaatsen aan de deur van zijn woonkamer om muskieten aan te trekken, dan de deur zou sluiten, de muggen de kans bieden zich te voeden en de volgende morgen werden de muskieten

gevangen voor onderzoek. Dit werd vijf nachten na elkaar herhaald. Bij dissectie van de volgezogen muggen stelde Manson microscopisch vast dat de bloedparasieten in de maag teruggevonden werden, dat na het stollen van het bloed sommige dood waren en andere levend en gegroeid. Verder zou hij constateren dat de overlevende doorheen de maagwand in de buikholte penetreerden om zich verder te verplaatsen naar de thoraxspieren waar zij zich verder ontwikkelden. Manson had geen nood om verder te zoeken, volgens de toen gangbare opinie gingen de muggen na hun maaltijd terug naar het water om er hun eieren te deponeren en te sterven. De weg van mens naar mug was gekend en de overdracht volgde op het drinken van het water waarin de muggen waren gestorven. Trouwens andere voorbeelden van besmetting van de mens door het innemen van larven van wormen (trichinellosis, hydatidosis enz.) waren gekend. Manson zal zijn opzoekingen en zijn conclusies publiceren in "The China Customs Medical Reports" (Shanghai) in 1876 en opnieuw in 1877 "Further observations on *Filaria sanguinis hominis*" (14, 1-26). De mug werd aangezien als de bakermat (nurse) van de filaria. Deze passieve overdrachtswijze zette gedurende een zekere tijd Ronald Ross op een verkeerd spoor. De muggen van Manson die gedeponneerd waren in het British Museum zullen, bijna een eeuw later geïdentificeerd worden als *C. quinquefasciatus*² en George Nelson (1990) zal na dissectie de aanwezigheid kunnen bewijzen van de microfilaria.

3.4 *Hoe en wanneer onstond malaria: Paleoepidemiologische beschouwingen*

Wanneer de aandacht wordt gevestigd op de overdracht van malarieparasieten door muskieten dringt zich als het ware de vraag op hoe en wanneer de desbetreffende drieledige associatie was ontstaan. De sluier over deze evolutie is slechts zeer gedeeltelijk

2. Het is enigszins verbazingwekkend dat noch Manson, noch nadien Ross enige moeite namen om de muskieten die zij gebruikten bij hun proefnemingen entomologisch te identificeren. De naam van de muskiet die Manson gebruikte bij zijn baanbrekende opzoekingen zal jaren later op exemplaren gedeponneerd in het British Museum als *C. quinquefasciatus* bepaald worden.

opgelicht. De mug is wellicht het oudste gedocumenteerd element, de parasiet door het gebrek aan fossielen het minst en de mens het stevigst toegankelijk, het geheel is derhalve zeer ongelijk gestaafd.

De geschiedenis van de *mens* begint in het Eoceen en vroeg Oligoceen (60-30 miljoen jaren, Mj) met het *verschijnen van de prosimii* of lemurachtige halfapen. In het late Oligoceen scheiden de prosimii zich in diverse apesoorten. Deze evolutie schrijft verder in het Oligoceen naar de huidige apesoorten terwijl meerdere vertakkingen uitsterven. Het Pleistoceen (nieuwste tijd, 2 Mj) is gekenmerkt door perioden van overvloedige regens in het zuidelijk halfrond (met ontstaan van zeer grote meren, valleien en stromen) en in het noordelijk halfrond is het de tijd van de grote ijsmassa's (volgens de streken 2 à 4), de zeespiegel rijst en daalt aanzienlijk, hieruit volgen grote veranderingen in de landen, planten en dieren, veelal overeenkomend met de hedendaagse soorten. De *Hominidae* (4 Mj) splitsen zich in *Pongidae* (voorvaderlijke apen) en *Hominidae*. Deze laatste spreiden zich in de *Australopithecus*, die zal uitsterven, en *Pithecanthropus*, waarvan *Homo* een afstammeling is. Via de *Homo erectus* ontwikkelt deze zich tot *Homo sapiens* (400.000 jaar terug). De huidige drie grote groepen: Mongoloïden, Afrikanen en Eurasiaten diversificeren zich 100.000 à 35.000 j. B.P. De steenkultuur (werktuigen, wapens van spaanders of gehouwen kiezelsteen) wordt duidelijk 40.000 j. B.P., de Neanderthaler mens loopt dood. Het schrift verschijnt 5.000 j. B.P., de industriële en technische revolutie is slechts 200 jaar oud. In de laatste decennia wordt de versnelling beangstigend: enzymologie, moleculaire genetica, polymerase chain reactie.³

3. Specifieke terminologie: Volgens de ontwikkeling van het leven: Azoïcum, Preterozoïcum, Fanerozoïcum; Geologisch: Primair of Paleozoïcum (oudste tijdvak van het Fanerozoïcum): Cambrium (oudste), Ordovicium (tweede), Siluur (derde), Devoon (vierde), Carboon (jongste); Secundair of Mesozoïcum: Trias (oudste), Jura (middelste), Krijt (jongste); Tertiair of Kaenozoïcum: Eoceen (oudste), Oligoceen (middelste), Mioceen (op een na jongste), Plioceen (jongste); Quartair of jongste tijdvak van Fanerozoïcum: Pleistoceen (oudste of Diluvium), Quartair jongste; binnen de Steentijd: Paleolithicum (590.000 B.P.), Mesolithicum 150.000 B.P.), Neolithicum (sinds 7000 B.P.).

De vraag omtrent de overdrager is, althans voor een deel, in ruime mate betrouwbaar dankzij het bestaan van gefossiliseerde overblijfsels. Insekten zijn onbetwistbaar veel ouder dan de mens, want zij waren reeds aanwezig in het Devoon, ofwel reeds op het einde van het Paleozoïcum (400 Mj B.P.). Dipteren of tweevleugelingen dateren uit het Perm, de jongste periode van het Paleozoïcum. De oudste ontdekte diptera-fossielen dateren van het Eoceen (hoog Tertiair, 54 Mj B.P.). Fossielen van Culicinae, Aedes en waarschijnlijk van *Mansonia* werden gevonden in het Oligoceen (middelste Tertiair, 38 Mj B.P.). Fossielen van Anophelinae werden vooralsnog niet ontdekt, doch leefden waarschijnlijk in het laag Oligoceen (23 Mj B.P.) (Lutz M., 1985).

Het huidige insectenbestand is slechts een klein onderdeel van het geheel dat ooit ontstond. Net zoals bij andere soorten stierf een aantal uit in de loop der eeuwen. Dit geldt ook voor de diptera. Culicinae en Anophelinae evolueerden gescheiden, o.m. ten gevolge van hun eigen voedingsvoorkeur. De eerste waren trouwens aanvankelijk aangewezen op reptielen en voeden zich bij voorkeur bij vogels en de tweede bij zoogdieren, die in het Trias (oudste periode van het Mesozoïcum) verschenen. De anophelinae-soorten, zoals andere insecten, verdeelden zich bij de scheiding der continenten en, volgens de aldus ontstane nieuwe ecologische omstandigheden, in de verschillende zoögeografische zones. In het uitgebreide Ethiopisch gebied – belangrijk voor de Oude Wereld – is nog een aantal oude subgenera van de *Myzomyia* aanwezig. Wanneer deze zich zullen voeden bij hominidae (slechts 4 Mj B.P.) zal het bloedzuigen bij de hominidae aanvankelijk exogeen geweest zijn hetzij rechtstreeks in het oerwoud, of later na het vellen van bomen. Endogene associaties zouden ontstaan zijn bij de holbewoners en zich verder aangepast hebben aan de levensgewoonten van de mens. Niet alle anophelinae zijn mensgebonden of anthropofiel. Alle culicidae hadden gedurende miljoenen jaren bij hun bloedbronnen virussen en parasieten kunnen verzamelen alvorens de mens ermee te besmetten.

Het verschijnen van de plasmodia kon, bij gebrek aan objectieve gegevens, slechts vermoed worden door ervaren protozoologen die vertrouwd waren met de morfologie, de biologie en de evolutie-cyclussen van de protozoa. Reconstrueren mag niet louter berusten op verbeeldingskracht, doch op het filteren van we-

tenschappelijk verantwoorde elementen van gelijkenis, zodat het voorstel aanvaardbaar wordt. Reeds in de vorige eeuw werd Metchnikoff (1887) getroffen door de gelijkenis van de cyclus van de intestinale coccidia met deze van de haemosporidea. Alhoewel op het eerste gezicht de afstand tussen beide aanzienlijk was, werd de gelijkenis bij nader onderzoek niet onoverbrugbaar en werd dan ook deze overeenkomst door protozoölogen in de loop der jaren en tot op heden als aanvaardbaar aangezien: R. Pfeiffer, E. Mesnil, E. Reichenow, C.M. Wenyon, A. Missiroli (1934), R.D. Manwell (1955), P.C.C. Garnham, Bray (1957, 1963), Baker. Na een eerste overgang van vrij levende protozoa naar darmprotozoa (*Eimeria*, *Isospora*) die in het lumen van de darm leven, die zich vermenigvuldigen en cysten vormen, die uitgescheiden met de feces zorgen voor het overleven van de soort, kunnen sommige de cellen van het darmepitheel binnendringen; dit is voor deze Sporozoa of Apicomplexa vanzelfsprekend. Zoals de naam het zegt beschikken zij over een apicaal complex dat de penetratie in cellen van het darmepitheelium vergemakkelijkt. Vanuit deze intracellulaire situatie kan het proces zich verder zetten in de celwand van de aansluitende bloedvaten en bijgevolg verder in het bloed. Eens geadapteerd aan het bloed staat de weg open voor hun opname door bloedzuigende insecten. Alhoewel de verschilpunten talrijk en belangrijk zijn, is het niet onlogisch dat de plasmodia evolueerden uit haemogregarinen (parasieten van amfibieën, kruiddieren, vogels). De evolutieve weg kan over een tijdsverloop in miljoenen jaren in verschillende stappen over verschillend stadia worden onderverdeeld, doch dit zijn spitsvondigheden van specialisten. P.C.C. Garnham (1966) formuleerde goede argumenten voor deze algemene thesise door een mogelijke evolutie van plasmodia te postuleren vanuit de quartana groep bij prosimii primaten (Eoceen), van de vivax groep bij de apen (Oligoceen) en ten slotte van de *Laverania* bij de mens (vroeg Pleistoceen). Hij steunde zich hierbij op de identiteit van plasmodia van de mens- apen en van de mens.

Een andere mogelijkheid werd voorgesteld door C.G. Huff (1945, 1958). Hij vertrok van de haemosporidia als apathogene parasieten van insecten. Bloedzuigende insecten kunnen deze parasieten inoculeren bij zoogdieren en bij de mens t.g.v. een bloedmaaltijd nadat hun ontwikkeling het stadium heeft bereikt waar-

bij sporozoieten aanwezig zijn in hun speekselklieren. Coatney aanvaardde deze mogelijkheid.

Wat de waarheid ook moge wezen, deze voorstellingen zijn louter speculatief. Een verantwoorde beoordeling over de ontwikkelingen gedurende de bijna eindeloosheid van de Paleogene ontbreekt. Ons waarnemingsvermogen laat enkel toe te gissen of te pogen te begrijpen wat zich kan voorgedaan hebben gedurende enkele eeuwen en generaties. Of de moleculaire biologie hierover een beter gestaafd antwoord zal kunnen bezorgen is vooralsnog een vraagteken.

De tijdspanne en de manier waarop de mens een mogelijk verband zag tussen moeraskoorts en muggen werd eerder besproken. Het wekt wel verbazing dat de intellectuelen dit pas zoveel later zullen inzien dan de gewone mens. Een professionele belangstelling ontstond eerst midden de XIXde eeuw, de wetenschappelijke is meer recent. De beslissende tussenkomst van Ronald Ross, met Manson als drijfkracht, is één eeuw oud.

4. DE ONSAMENHANGENDE DOCH MEESLEPENDE SAGA VAN RONALD ROSS

Toen ik onverwachts belast werd met de bestrijding van malaria in de mijnen van Kilo beschikte ik over de kennis opgedaan aan het Instituut voor Tropische Geneeskunde 'Prins Leopold' en over een boek van Ross "The Prevention of Malaria" – 2de uitgave 1911 dat zich toevallig tussen de zeldzame boeken van het laboratorium bevond. Een bruikbare technologie voor mijn opdracht was erin niet aanwezig, doch dit boek werd mijn eerste contact met een op wiskunde steunende epidemiologie, wat in 1937 nog grotendeels onbekend was. Dit zette mij aan om informatie te verzamelen betreffende dit originele en veelzijdige personage die op het eerste gezicht niet bijzonder geschikt leek om een doorbraak te verwezenlijken in de wetenschappelijke geneeskunde. De geschiedenis van zijn leven en werken kon geleidelijk aan worden verzameld en gereconstrueerd.

4.1. *Jeugd, basis- en medische opleiding: divergente talenten*

Ronald Ross werd geboren op 13 mei 1857 te Almora, een bergpost op de Kumaon-heuvels van de Himalaya in Indië, als oudste zoon van de tien kinderen van majoor, later brigade-generaal, Sir Campbell Claye Grant Ross van de 66th Bengal Native Infantry (Gurkhas) en Matilda Charlotte Eldeston. Op 8-jarige leeftijd werd hij naar England gestuurd, bij een grootoom te Ryde op het eiland Wight, die zal zorgen voor zijn opvoeding: dorpschool en nadien kostschool te Springhill (Southampton). De tijd was gekenmerkt door 20 jaar regering van koningin Victoria en de industriële revolutie. Op 16-jarige leeftijd is het zijn wens schrijver te worden (toneelstukken, romans, poëzie) of artiest (waterverftekeningen) zoals zijn vader. Deze aanleg bleef hem zijn leven lang bij; hobby's waaraan piano en hogere mathesis werden toegevoegd.

Om de wens van zijn vader in te willigen, studeerde hij geneeskunde aan het St. Bartholomew's Hospital en College (1874-1879), doch zonder veel inzet. Een rechtsgeldige medische opleiding werd slechts in 1858 geïntroduceerd. Het ingangsexamen (Preliminary Scientific Examination) bestond uit plantkunde, dierkunde, mechanische en natuurwetenschappen en was facultatief. Het curriculum was typisch voor het tijdperk en omvatte anatomie, fysiologie, chemie, materia medica, plantkunde, heelkunde, geneeskunde en histologie (microscopie). Infectieziekten werden besproken op grond van hun klinisch beeld, doch niet de kiemen die het veroorzaakten en die ontdekt waren door Pasteur en Koch. Deze kiemen hadden nog geen plaats verworven in het onderwijs, waarin wel de antiseptische heelkunde en de anesthesie gedoceerd werden. De eindbeoordeling berustte op het diploma afgeleverd door de Royal College of Physicians en de Royal College of Surgeons.

Ross slaagde voor het Membership of the Royal College of Surgeons (MRCS), doch zakte voor het Licentiateship of the Royal College of Physicians; beide waren echter vereist voor de toelating tot de geneeskundige praktijk in het Verenigd Koninkrijk. Het MRCS-diploma volstond om aangenomen te worden als scheepschirurgijn. Om niet langer een last te zijn voor de familie voer hij gedurende twee jaren op de Anchor Line tussen Londen en New York.

4.2. *De Indian Medical Service – periode*

Bewust dat deze betrekking niet overeenkwam met de verwachtingen van zijn vader, behaalde hij in 1881 het alternatief diploma van licentiaat aan de Society of Apothecaries, dat hem aanvaardbaar maakte voor de Indian Medical Service (IMS), wat voor hem ook aantrekkelijker was. Na een voorbereiding van vier maanden aan het Royal Victoria Hospital te Netley scheepste hij op 24-jarige leeftijd in voor Indië. De reis naar Bombay op een troepentransport duurde één maand en de treinreis naar zijn eindbestemming Madras drie dagen. Zijn diensturen te Madras lieten ruimte voor allerlei vrijetijdsbezigheden: hij herleerde hindoustani (de lokale 'lingua franca') dat hij als kind vloeiend had gesproken met het huispersoneel, doch volledig vergeten was. Zijn houding t.o.v. de Indiërs werd bepaald door het koloniaal superioriteitscomplex dat later afzwakte. Zijn vrije tijd besteedde hij aan paardrijden, jagen, vissen, tennis, piano, schrijven, dichten en aan een nieuwe hobby nl. autodidactisch aanleren van de hogere mathematica met de bedoeling de ruimte, de stof en de wereld te analyseren en in equaties uit te drukken. Dit werd hem later nuttig bij zijn epidemiologische opzoekingen, hij is de facto de stichter van de mathematische epidemiologie. In 1883-1884 vertoefde hij zes maanden te Bangalore als waarnemend chirurgijn en maakte daar kennis met de muggenplaag. In september 1884 werd hij naar Quetta in de bergen van Baluchistan (NW-grensgebied) gestuurd, een dorre streek op 2.500 m hoogte, om te zorgen voor de repatriëring van de 11ste Madras Pioneers. Zijn tien-daags bezoek was ruim voldoende om zich te vergewissen van de daar heersende onhygiënische toestanden. De derde Birmaanse oorlog wijzigde zijn dienstregeling: met ingang van januari 1885 verbleef hij achtereenvolgens drie maanden te Port Blair op de Adaman eilanden, te Moulmein in Birma als tijdelijke chirurg in het Burgerlijk Hospitaal en keerde in mei terug naar de Adaman eilanden. In 1887 werd hij opnieuw geassigneerd te Madras. Gedurende deze periode begon Ross zich vragen te stellen over de zin van zijn medische bijdrage en de wenselijkheid om zijn energie meer te richten naar een wetenschappelijker georiënteerde bedrijvigheid. In deze geestestoestand vertrok hij in 1887 met verlof naar Engeland. Hij besliste voortaan de geneeskunde ernstig op

te nemen, schreef zich in voor een cursus volksgezondheid die de ontdekking van Laveran evenwel niet behandelde, doch veel aandacht besteedde aan de bezorgdheid voor de arme rurale bevolking van India. Hij werkte zijn kennis in de microbiologie verder bij in het laboratorium van Prof. Emanuel Klein. Het PH diploma bezorgde hem een uitbreiding van zijn verlof met twee maanden. Ondertussen was hij op 25 april getrouwd met Rosa Bessie Bloxam, eveneens in India geboren.

In augustus 1889 reisde hij naar India voor een tweede verblijf en ging terug naar Madras. Na vijf weken werd hij overgeplaatst naar Pakoko, te N. van Ragoon op de Irawaddy, nadien naar Kalewa om een konvooi zieken te begeleiden naar Mandaley, langs de Chindwin. In april 1890 werd hij overgeplaatst naar Madras, op 20 mei 1890 benoemd tot stafchirurgijn wat praktisch overeenkwam met pediatrie voor de gezinnen van officieren. Daarnaast vertoonde hij belangstelling voor buiktyfus en dysenterie wat zeer behulpzaam zou blijken in het Midden Oosten in 1916. Malaria intrigeerde hem en hij poogde vruchteloos in 1892 de *Oscillaria* parasiet van Laveran te ontdekken in het bloed van koortspatiënten. Deze mislukking leidde zelfs tot een artikel in de "Medical Reporter", waarin hij de zogenoemde haematozoon van Laveran bespote als een 'coup de microscopie'. Hij was overtuigd dat malaria volgde op darmstoornissen en geen verband had met miasma's. Ondertussen werd hij in juni 1893 overgeplaatst naar Secunderabad, nabij Hyderabad, gevolgd door een meer vaste benoeming als chirurgijn van het 19de Madras Infantry te Berhampur. Begin 1894 ging hij met verlof naar Londen: het wordt een keerpunt in zijn loopbaan.

4.3. De ontmoeting met Patrick Manson

In datzelfde jaar liet Manson sinds zijn terugkeer in Engeland, geen gelegenheid voorbijgaan om het betreurenswaardig gebrek aan kennis van de tropische ziekten door de Britse artsen aan de kaak te stellen. Hij richtte een reeks voordrachten in over tropische ziekten aan het Livingstone College ten behoeve van missionarissen en werd tevens aangesteld als lesgever over dit onderwerp aan het Charing Cross Hospital. In 1890 was hij ook

geneesheer benoemd aan het Seaman's Hospital Society. Als ervaren microscopist kende hij sedert 1885 de *Oscillaria malariae* van Laveran, doch leerde deze parasiet eerst zien nadat in 1892 de techniek hem werd getoond door Henry George Plimmer, professor in de protozoölogie van de London University.

Het was niet verwonderlijk dat Ross Manson ging opzoeken. Op 10 mei 1894 had hun eerste ontmoeting plaats. Beiden deelden eenzelfde eerste negatieve ervaring bij het zoeken naar de parasiet van Laveran. Manson nam hem mee naar het Seaman's Hospital om bij malaria-patiënten de parasieten te demonstreren en hem de techniek voor het maken van preparaten aan te leren. Manson leerde hem ook de publicaties van Marchiafava en Bignami kennen. Niettegenstaande het ongeloof en zelfs het bespotten van een mogelijke overdrachtsrol van muggen bij de malaria, zoals bij de filariasis, bleef Manson bij zijn overtuiging dat deze weg diende onderzocht te worden in endemische gebieden. In Ross zag hij een potentiële medewerker om dit probleem aan te pakken. Ross is geïnteresseerd en het eigenaardige van dit opzet is dat noch Manson, noch Ross enige entomologische kennis bezaten en evenmin het nut inzagen van dit onderzoek uit te voeren in de rurale besmette gebieden. De mug als overdrager was het juiste doelwit, de wijze van de overdracht beperkt tot een passieve rol van de mug was een dwaalspoor.

4.4. De zoektocht naar de overdracht van malaria door muggen

Ross, nu 38 jaar oud, vertrok op 28 maart 1895, was mentaal omgeschakeld tot navorser, gewapend met een microscoop waarmee hij zelfs onderweg op het schip en te Bombay bloedpreparaten onderzocht, en bekwaamde zich verder in de dissectie van insecten, kakkerlakken of muggen. Op 24 april is hij terug in het warme, vochtige en muskietenrijke Secunderabad bij zijn 19de Madras Infantry Regiment. Hij was sterk gemotiveerd om de muggenoverdracht aan te tonen. Zijn wetenschappelijke kennis beperkte zich tot onbestaande. Malariaparasieten kon hij vakkundig onderzoeken in het bloed van patiënten, doch miste alle entomologische kennis. Aangepaste literatuur had hij niet gevonden en met de entomologen van het British Museum had hij

geen contact gezocht. E.E. Austin leerde hij kennen bij zijn reis naar Sierra Leone in 1899. Met Manson, zijn mentor, waren de relaties uitstekend en de samenwerking voorbeeldig. Te velde bracht Ross, een uitstekend waarnemer, verslag uit van zijn navorsingen in een klare taal ondersteund met duidelijke tekeningen. Op het thuisfront zorgde Manson voor het volgen van de wetenschappelijke literatuur, het tijdig bekendmaken van de vondsten en voor een eventuele invloed op administratieve beslissingen. De details van deze samenwerking zijn terug te vinden in 190 brieven uit de periode 1895-1899: 110 naar en 80 van Manson.

In India heeft Ross één enkele, zeer discrete concurrent nl. Patrick Hehir, die eerder was aangezocht door Manson, doch niet inging op zijn voorstel. In het Indian Medical Report deelde hij zijn microscopische observaties omtrent de hematozoa van de malaria mee (1893), maar dit was een miskleun. In 1904 volgde hij de cursus van Ross aan de Liverpool School

De werkwijze van Ross steunde op het zoeken van patiënten die dragers waren van maansikkelvormige parasieten die exflagelleren, ten einde de flagellen te kunnen volgen in de mug. Hij stelde vast dat dit meer voorkomt in de maag van de mug. De ware betekenis van de flagellen, mannelijke gametocyten, ontging hem volledig. De dissectie van muggen vier tot vijf dagen na hun bloedmaaltijd werd microscopisch in al hun organen bestudeerd alsook de ontwikkeling van de flagellen in de maag: dit leidde tot de ontdekking van de waarheid. Voor het bekomen van muggen verkende hij de muggen die aanwezig waren in de officierskwartieren van het regimentshospitaal en in de kleine woningen van de soldaten. Hij vond grote aantallen getijgerde en grijze muggen, en een kleine, tengere soort met gespikkelde vleugels waarvan het lichaam haaks staat op de wand van de kamer. Momenteel is hun correcte identificatie eenvoudig nl. *Stegomyia*, *Culex*, *Anopheles*. De twee eerste soorten weerhielden het meest zijn aandacht. Hij kweekte ze afzonderlijk uit larven en liet ze afzonderlijk los in de muskietnetten van patiënten die dragers waren van halfmaanvormige parasieten. Alle getijgerde en grijze muggen waren negatief. Tijdens deze voorbereidende fase werd hij in september 1895 overgeplaatst naar Bangalore om daar de uitbraak van cholera te helpen bestrijden. Als arts van de IMS kende hij de wisselvalligheden van de militaire verplichtingen in

zo'n uitgebreid subcontinent t.g.v. opstanden, oorlogen, epidemieën die plotse veranderingen van standplaats kunnen veroorzaken. Met dergelijke verplichtingen was hij van huize uit getrouwd. Anderzijds hadden de leiders van de IMS voor research zeer weinig interesse, vaak misprijzen, legden soms zelfs een zekere vijandigheid aan de dag. Het onderbreken van een research-programma, waarvan het verloop te volgen was in de rapporten, had voor hen niet de minste betekenis. Hij vatte zijn nieuwe opdracht aan met volle inzet en deelde mee aan Manson dat dit geen verloren tijd was, maar dat Bangalore nuttig kon zijn voor zijn studies over de overdracht van malaria in een stedelijke omgeving. Hij poogde trouwens zijn proeven te hernemen, doch Bangalore op 800 m hoogte was geen malariagebied, de gevallen waren er te zeldzaam. Hij overwoog zelfs vogelmalaria te bestuderen, informatie die later nuttig bleek te zijn.

Overtuigd dat hij veel tijd verloren had door het gebruik van ongeschikte muggen besliste hij naar Sigur Ghat, een malariagebied 200 km ten Z-W van Bangalore, te gaan. Het terrein was goed gekozen want hij krijgt er zelf een aanval van malaria niettegenstaande een kinine-profylaxis. Zwak en gedeprimeerd keerde hij na een onderbreking van twee jaar op 18 juni 1897 terug naar Secunderabad. Hij werd er gevelde door cholera die hij overwon door een overvloedige inname van thee.

4.5. De doorbraak

Voor zijn proeven ging zijn belangstelling nu uitsluitend naar de gespikkelde of anopheles-muggen (*Anopheles stephensi*?), die zeldzamer zijn. In een brief van 21 juli 1895 had Manson geschreven "Aanzie uw speurwerk als de Graal en jezelf als Sir Galahad". Dit zou een gunstig voorteken worden. Op 16 augustus 1897 had hij een aantal gespikkelde muggen gekweekt en beschikte hij ook over één malaria-patiënt met maansikkelvormige parasieten Hussein Kahn met wie hij overeenkwam één anna (1/16 ropij) per volgezogen mug te betalen. Na 25 minuten beschikt hij over tien volgezogen muggen. Deze werden om de beurt, op achtereenvolgende dagen onderworpen aan dissectie en onderzoek. Het exemplaar van de derde dag vertoonde eigenaardige gevacuoleerde

cellen op de maagwand. De voorlaatste dag zijn deze cellen veel groter en gepigmenteerd, hij noemde ze coccidia, doch het zijn oocysten, en zij worden geïnterpreteerd als van parasitaire, d.i. flagellaire, oorsprong. De aanwezigheid van pigment deed de oorsprong uit de flagellen betwijfelen. Hij had de betekenis van het flagellum verkeerd ingeschat. Mac Callum (1897) demonstreerde later dat zij de mannelijke elementen zijn die de grote ronde onbeweeglijke vrouwelijke cellen bevruchten. Bij de mug van de laatste dag waren de cellen op de maag nog talrijker en groter. Ross oordeelde dat dit een gelukkige toeval was en vereeuwigde het feit in een gedicht⁴! De dag van 20 augustus 1897 wordt "mosquito day" voor Ross. Hij meldde aan Manson dat hij het bestaan van de ontwikkeling van de malariaparasiet buiten de mens heeft bewezen. Hij zond tevens een korte mededeling naar de British Medical Journal (BMJ) die het publiceerde op 18 december 1897.

Hij was dus goed vertrokken om ook het eindstadium in de mug vast te leggen. Zeer tot zijn spijt vond hij de goede anopheles niet terug, wel een gelijkaardige mug, die echter niet gretig stak en slecht overleefde in gevangenschap. Het was nu een goed gekend feit dat niet alle anophelen goede vectoren zijn. Voor Manson was de mug een passief vervoermiddel dat het water besmette waarin zij kwam te sterven. Ross zal veel tijd verliezen bij overdrachtsproeven door drinken van water besmet door dode muggen.

Op dit cruciaal ogenblik van zijn onderzoek kreeg hij op 24 september 1897 het bevel zich naar Bombay te begeven en tenslotte naar Kherwara in Rajputana, als residerend chirurg. Dit is een afgelegen plaats zonder malaria zodat het voortzetten van zijn proeven onmogelijk werd. Manson was ontstemd en wendde zijn persoonlijke invloed aan om van de staatssecretaris voor India een tijdelijke vrijstelling te bekomen voor de research van Ross.

4. Hij vereeuwigde het verschijnen van de oocyst op de maagwand van de muskiet als volgt:

*I know this little thing
Will bring me pelf and fame
And so myself I sing
And advertise my name.*

4.6. Het sluiten van de volledige overdrachtscyclus

Op 17 februari 1898 is Ross te Calcutta belast met een special duty voor zes maanden studie van Malaria en Kala-Azar. Hij kon beschikken over een lokaal in het Cunnigham-Laboratorium, twee laboratoriumassistenten de zeer attente Mahomed Bux en Puurbona, drager in zijn bloed van halfmaanvormige parasieten, die echter na zijn eerste betaaldag met de zuiderzon verdwijnt. De werkvoorzieningen waren aantrekkelijker, doch malariapatiënten waren schaars en de routinebehandeling met kinine in de twee hospitalen sloot iedere programmatie uit. Incidenten bij de vaccinatiecampagne tegen cholera met de lymfe van Haffkine (pest) hadden de bevolking en ook deze van de twee gevangenen sterk ontstemd, zodat de kansen om vrijwilligers te vinden uiterst beperkt was.

In februari 1898 werd hij attent gemaakt door Manson op de publicatie van Mac Callum aangaande de ware betekenis van de flagellen en de dikke ronde cellen. Deze publicatie was beschikbaar te Calcutta en bevatte ook informatie betreffende vogelmalaria door *Proteosoma*, nu *P.relictum*. Hij besloot deze vogelmalaria als proefobject te gebruiken. In dat verband ging hij eerst na of zijn gekweekte grijze muggen zich inderdaad voedden op vogels en stelde vast dat het klopte. Vogels waren schaars te Calcutta en daarom ving Mahomed Bux leeuweriken, kraaien en mussen en onderhield ze in kooien. Na het voeden van grijze muggen op geparasiteerde leeuweriken werden gepigmenteerde ronde cellen, opnieuw verkeerdelijk coccidia genoemd, geobserveerd. Op 21 maart kon hij aan Manson medelen dat hij deze at libitum kon produceren en dat zij overeenstemden met de oocysten geproduceerd bij de anopheles.

De vraag die zich nu opdroeg was te ontdekken of en hoe de parasieten terugkeren bij de vogels? Ross drukte op 10 mei zijn vrees uit dat hij zijn onderzoek niet zou kunnen beëindigen vóór 17 augustus, de einddatum van zijn bijzondere opdracht. De mugenkweek verliep niet vlot, de vogelvangst in de stad was een probleem zodat hij noodgedwongen overstapte van leeuweriken op mussen. Deze gedwongen overschakeling gebeurde zeer behoedzaam, doch werd op 21 mei 1898 een meevaller. Bij de dissectie van muggen gevoed op geparasiteerde mussen werden door mi-

croscopisch onderzoek op 28 juni in de ronde cellen – steeds aanzien als coccidiae – kiemstaafjes ontdekt die hij vergeleek met kleine trypanosomen. Deze structuren kwamen vrij uit deze oocysten en werden teruggevonden op 29 juni in de lichaamsholte waarin zij waren gepenetreerd. Het eindstadium werd waargenomen in de speekselklieren, die hij slechts moeilijk erkende: de trypanosoomachtige germinal-staafjes (sporozoieten) waren erin aanwezig op 6 juli. De muggencyclus was volledig. Hij stelde Manson in kennis van het verloop van zijn proeven waardoor hij de besmetting in de grijze muggen had kunnen volgen van de maag tot in de speekselklieren.

Uit vrees voor tijdgebrek om de overdrachtswijze te kunnen bewijzen, had hij gezorgd om zonder verwijl te kunnen beschikken over de nodige mussen en grijze muggen. Zo beschikte hij op 25 juni over drie gezonde mussen, parasietenvrij erkend na drie bloedcontroles, en muggen met proteosoma besmet die behoorden tot hetzelfde stel waarvan de parasitaire evolutie praktisch gelijktijdig ter studie was. Nog dezelfde nacht en nadien praktisch dagelijks dienden deze mussen als bloedbronnen voor proteosoma-dragende muggen. Twee weken later waren de gezonde mussen zwaar besmet met proteosoma. Op 1 juli herhaalde hij deze proef op één mus en een baia: de mus was besmet en de baia zeer sterk. In zijn brief van 9 juli aan Manson kon hij bevestigen dat hij de besmettingsweg had afgerond door het besmetten van gezonde vogels met de beten van geparasiteerde muggen. Het bewijs was geleverd, de kringloop was volledig en Ross beëindigde zijn brief met Q.E.D. Hij deelde dit eveneens mee in een verslag aan de directeur-generaal van de IMS en op 28 juli 1898 werd deze fundamentele ontdekking meegedeeld door Manson op de vergadering van de British Medical Association.

Het is merkwaardig dat Ross deze cruciale proefnemingen en ontdekking zelf niet heeft gepubliceerd in een algemeen bekend medisch vakblad. Uit zijn officieel rapport werd het essentiële overgenomen in de Indian Medical Gazette. Verder heeft Ross over zijn research ook gerapporteerd in zijn Nobel Medical Prize Lecture (12 december 1902) en in zijn memoires.

Dr. C.W. Daniels, clinicus en patholoog werd door de Royal Society, mede door tussenkomst van Manson, op onderzoek naar Calcutta gestuurd om de waarde van het werk van Ross te beoor-

delen. Hij kwam er op 18 november aan en geraakte overtuigd door het voorgelegde materiaal: hij kon nagaan dat 12 op 22 mussen door de muggen werden besmet, doch dat de besmettingsopgave door A. Rossi uitgaande van halfmaanvormige parasieten van de mens mislukte. Zijn verslag op 28 januari 1900 incorporeerde de besluiten van Ross. Op suggestie van Right Hon. Chamberlain richtte de Royal Society een Malaria Committee op dat o.m. zou bijdragen tot het wereldwijd verzamelen van culicidae en hun classificering door Ray Lancaster van het British Museum.

In september 1898 werd R. Ross overgeplaatst naar Assam om Kala Azar te bestuderen. De simultane aanwezigheid van Kala Azar en malaria deed deze studie mislukken. Hij twijfelde aan zijn toekomst in India. Op 26 februari verliet hij Calcutta en op 20 maart 1899 was hij te Londen. Dit betekende meteen het einde van zijn IMS periode.

Een terugblik op het hindernisrijke verloop van deze ontdekking tussen 1895 en 1898 illustreert de verbetering waarmee Ross dit programma tot een verantwoorde conclusie heeft gebracht. Op 27 mei 1896 meldde hij dat een overdracht door muggen mogelijk is; op 18 juni 1897 toonde hij aan dat, tussen de verschillend gekweekte muggen, bij de gespikkelde soort vier dagen na een bloedmaaltijd op een drager van halfmaanvormige parasieten in zijn bloed (Husein Khan) op de oppervlakte van hun maag grote ronde cellen beladen met pigment aanwezig waren, zodat de mug wel degelijk de zetel van de overdracht is. Een nieuwe dienstoverplaatsing onderbrak het verder zetten van de navorsing. Deze kon hernomen worden dankzij een vrijstelling voor research die echter beperkt was tot zes maanden te Calcutta, waar de omstandigheden hem dwongen over te schakelen van de malaria bij de mens door anophelesmuggen naar vogelmalaria bij mussen overgedragen door grijze (*Culex*) muggen. Ross lukte erin al dus de deur open te stellen.

De Italiaanse groep, meer bepaald G.B. Grassi et al., werkte op zeer korte tijd nl. in november 1898, dit model uit voor anophelen en de mens. Dit leidde tot een dispuut met Grassi over prioriteiten die slechts eindigde met zijn dood in 1925.

4.7. *De Liverpool School-periode*

Bij zijn aankomst te Londen vond hij een brief van Manson die op de hoogte was van zijn besluiteloosheid en zijn thuiskomst begeleidde met de raad naar India terug te keren. Hij zag hem daar liever met een eigen laboratorium en in voldoende vrijheid werken omdat er nog zoveel te doen bleef en er zo weinig artsen belang stelden in wetenschappelijk onderzoek. Hij gaf hem tevens de raad contact op te nemen met Prof. Rubert Boyce, professor in de pathologie aan de Universiteit van Liverpool en deken van de School for Tropical Medicine. Deze nodigde Ross uit op 25 maart die daarop naar Liverpool trok. Op 4 april meldde Boyce hem dat zijn aanvraag in overweging was genomen en op 10 april deelde hij hem telegrafisch zijn benoeming als docent mee met een jaarlijks salaris van 250£. Deze benoeming als Walter Meyer's lecturer on tropical medicine gold voor drie jaar en hield tevens een Honorary Consulting Physician – opdracht in aan de Royal Southern Hospital. Hij was nu 42 jaar.

Na bespreking met de administratie van de IMS, vernam hij dat hij slechts een verlof van zes maanden kon bekomen en ontslag diende te nemen om vrij te zijn van oproeping. Hij besloot ontslag te nemen eind juli 1899, waardoor hij zijn pensioensrechten verloor, een probleem dat hem bijna levenslang achtervolgde en eindeloze discussies meebracht.

Het belang van de stichting van instellingen voor tropische ziekten was sterk benadrukt door de Joseph Chamberlain en Patrick Manson. Zakenlieden van Liverpool met belangen op de kust van West-Afrika waren de eersten om op deze wens in te gaan. De Liverpool School bleef een private onderneming, die nooit kon rekenen op staatshulp, dit in tegenstelling met de iets later gestichte officiële London School. Haar inkomen bleef beperkt, zodat haar budgettair evenwicht afhankelijk was van de vrijgevigheid van schenkers. De verhoudingen van Ross met de administratie en met de voorzitters van de Raad, Sir Alfred Jones (Elmer Dempster Shipping Line) en nadien Lord W.H. Leverhulme (Lever Bros) kenden vanaf zijn benoeming in 1899 tot zijn definitief afscheid in september 1912 hoogten en laagten en waren zeer bewogen tot stormachtig. Ten slotte veranderde ook de verhouding met R. Boyce van zeer warm tot gespannen. Dat hij nooit dean

werd, doch als leider van de research-afdeling wel allerlei verantwoordelijkheden diende op te nemen, geen access had tot de besprekingen van de Governing Body, doch naar buitenuit enige verantwoordelijkheid had in de beslissingen, waren allemaal toestanden die hem ontstemden.

De aanwerving van Ross werd door de Liverpool School zeer op prijs gesteld, hij was een internationaal en nationaal beroemd man, hetgeen door het toekennen van de Nobelprijs voor Geneeskunde in 1902 nog luister werd bijgezet. Hij had echter ook een handicap nl. de afwezigheid van een wettelijk artsdiploma wat hem het recht onthield als professor tropische pathologie zelf voorschriften te schrijven voor zijn patiënten. Diverse redenen tot ontevredenheid, o.m. ook zijn lage aanvangssalaris t.o.v. zijn IMS soldij, zette hem er toe aan diverse pogingen te ondernemen om zijn status te verbeteren. De eerste ondernam hij reeds in april 1902 door, met de steun van Lord Lister, te postuleren voor de functie van Head of the Department Animal Pathology aan het Jenner Institute of Preventive Medicine te Chelsea. Hij werd benoemd, doch nam reeds op 1 juni ontslag daar hij inzag dat hij zich totaal vergist had omtrent zijn ware opdracht. Zo moest het aanvaarden van elke uitnodiging voor advies aan de Governing Body voorgelegd worden. De eerste ging nochtans uit van de Prins Auguste d'Arenberg, voorzitter van het Suez Kanaal, als raadgever betreffende de muggencontrole te Ismaïlia. Het werd hem ook kwalijk genomen dat hij brieven had geschreven naar een medisch weekblad zonder toestemming te vragen. Daarenboven diende zijn laboratoriumwerk onder controle te staan van leden van het Orgaan van Beheer. Zes weken later werd hij terug opgenomen in de Liverpool School en met een hogere salariering.

In 1905 postuleerde hij voor de leerstoel Protozoölogie aan de universiteit van Londen, doch de benoeming ging naar Minchin. Hij onderzocht eveneens de mogelijkheid om titularis te worden van de Quick Chair aan de Cambridge University, doch de keuze ging naar George H.F. Nuttall, één van zijn trouwe vrienden. Als befaamde personaliteit werd hij vaak uitgenodigd voor opdrachten, bezoeken en voordrachten in binnen- en buitenland. Het bestuur van de Liverpool School was er telkens om bezorgd dat deze uitnodigingen zijn lesopdrachten niet doorkruisten of belemmerden. Het nam een meer genuanceerde houding aan berustend op

een mogelijke terugslag in het verzekeren van zijn onderwijs, reden van bestaan van de instelling en tevens haar bron van inkomsten. Zich steunend op zijn faam schreef hij ministers en andere hooggeplaatste personaliteiten aan over allerlei aangelegenheden, hetgeen eveneens te Liverpool als storend werd beoordeeld.

Reizen hadden voor Ross een nieuwe, belangrijke betekenis gekregen. Hij had het raadsel van de overdracht van malaria ontfaasd en de rol van de muggen bewezen. Daarom opteerde hij voor een nieuw en eigen doelwit, nl. de extirpatie van de malaria waar mogelijk, en dit door de eliminering van de vectoren. Dit werd duidelijk verwoord in zijn "inaugurele rede" aan het University College in 1899: *Extirpating malaria from certain localities by a new method.*

Gedurende het langdurig en hortend verloop van zijn weg naar de waarheid had hij geleerd dat de overdracht niet lukte met om het even welke mug, doch beperkt bleef tot één gespikkelde muggensoort (anopheles) en zelfs niet tot alle variëteiten. Zijn aanstelling te Liverpool bood hem acces tot een uitgelezen terrein om dit te toetsen aan de werkelijkheid van de West-Afrikaanse kust, een gebied berucht om haar steeds ernstige, soms dodelijke mearaskoorts. De voorzitter van de school Sir Alfred Lewis Jones beheerde tevens een koopvaardijlijn met deze bestemming en was geïnteresseerd in het verbeteren aldaar van de leefomstandigheden. Zijn reizen verliepen eerder vlot en boden hem de kans om ter plekke ondervinding op te doen betreffende de methodologische problemen bij het bestrijden van de malariaoverbrengers, ook en vooral in hun larvare aquatische fase. In de praktijk was dit geen eenvoudige taak. Deze reizen lieten hem ook toe de epidemiologie meer objectief te bepalen door zijn malariometrische vaststellingen in de gemeenschappen en de daarbij aansluitende mathematische methodiek te verfijnen.

Ross, opgegroeid in een familie met een militaire traditie en bindingen met India, had de tucht, het lief en het leed voor een militaire arts van de IMS aanvaard. Zijn verwachtingen na zijn ontslag uit dit corps gingen naar meer vrijheid van handelen, met name naar het einde van een onderworpenheid aan een betutteling door gezagsdragers en ambtenarij. Hij was internationaal befaamd en in 1902 winnaar van de Nobelprijs voor geneeskunde, hetgeen zijn recht op meer zelfstandigheid nog in ruime mate had moeten ver-

hogen. Deze enigszins gemildere ondergeschiktheid droeg bij tot het op de spits drijven van zijn aanleg tot twistzoeken.

4.8. Buitenlandse reizen

Zijn eerste buitenlandse reis, gepland als een gezamenlijke expeditie met de London School bleek administratief niet haalbaar. Hij ondernam ze reeds in juni 1899, drie maanden na de officiële opening van de Liverpool School door Lord Lister. Hij vertrok naar Freetown, Sierra Leone, met Ernest E. Austen, entomoloog aan het British Museum, en H.E. Annett. Dankzij Austen kon hij na dissectie de aanwezigheid aantonen van oocysten van malariaparasieten in de maag van twee Afrikaanse anophelen: 27/109 *An. costalis* (nu gambiae) en 1/5 *An. funestus*. Dit belangrijk feit werd meegedeeld in het reisverslag dat verscheen als Memoir II van de School (1900). Dit was ook de aanleiding voor de eerste "Instructions for the prevention of Malaria fevers" (1899). Voor Ross was tropisch Afrika het malaria-continent. Zijn bestrijding ontwikkelde hij op basis van het bekampen van de overdracht op zijn meest bereikbare en doeltreffende schakel: de larven. Dit vereiste een grondige kennis van de broedplaatsen, meer specifiek van deze der Anopheles-soorten, doch zonder de irriterende Culex en Stegomyia, om psychologische redenen, te verwaarlozen. Dit noopte tot het oprichten van brigades met specifieke opdrachten zoals voor het opruimen van achtergelaten afval, het verwijderen van planten van de bermen van grachten en waterlopen, het opvullen van plassen of het wekelijks bedekken met een laagje kerosine, enz.

In juni 1901 kon hij een tweede reis ondernemen naar Freetown, dit keer mede gefinancierd door James Coats Jr.; Dr. Matthew Logan Taylor, een jonge arts vergezelde hem. Hij werd er goed ontvangen door gouverneur Sir Charles King-Harman en kon onmiddellijk een saneringsprogramma opstarten aangepast aan het bestrijden van de muggenplaag. De sanering werd verder gezet door Dr. Taylor. Te Lagos werd Ross ontvangen door gouverneur Sir William MacGregor die, medisch gekwalificeerd, de opinies van Ross deelde en reeds zelf een sanering had op gang gebracht. Na tien dagen reisde hij naar Accra op uitnodiging van gouverneur Matthew Nathan, die hij te Freetown had leren ken-

nen bij zijn eerste reis. Deze vroeg hem om zijn hulp, waarvoor een fonds beschikbaar was van F. Swanzy die zeer bezorgd was om de gezondheidstoestand in de Gold Coast. Het was moeilijk hiervoor een kandidaat te vinden, Dr. Charles Balfour Stewart, medewerker van R. Boyce als stedelijk bacterioloog, aanvaardde de opdracht en werd benoemd als "sanitary commissioner". Ter plaatse bleek hij niet opgewassen tegen de lokale toestand. Hij had enkel een beter inkomen gezocht. Na een scherpe briefwisseling keerde hij terug. Zijn opdracht te Accra werd overgenomen door Dr. Taylor, na het beëindigen van zijn taak in Freetown. Daar was ondertussen een probleem gerezen met Dr. W.T. Prout, gezondheidsofficier, die niet enkel het programma tegenwerkte, doch het daarenboven als nutteloos betitelde. Deze expedities verliepen uiteraard niet zonder administratieve problemen. Zo wou J. Coats jr. zijn anonieme bijdrage slechts aan Ross overhandigen, wat de administratie van de School niet apprecieerde. Sir Alfred Jones stelde later de benoeming voor van Dr. W.T. Prout als clinicus, hetgeen Ross omwille van diens houding te Freetown geenszins wenselijk achtte.

Op 20 augustus 1902 kon hij, in het gezelschap van gouverneur Sir William MacGregor, de reis naar het Suez kanaal ondernemen, één der knelpunten gedurende zijn kortstondige aanwezigheid aan het Jenner-Instituut. De malaria te Ismaïlia werd toegeschreven aan de Italiaanse arbeiders die aangeworven waren voor de graafwerken van het kanaal. In 1877 was malaria reeds aanwezig en had in 1886 iedere inwoner besmet. Ross stelde een eenvoudig bestrijdingsplan voor dat aangepast was aan de lokale omstandigheden en waarbij flushing en het hydraulisch opvullen van moerassen aan bod kwamen, naast de klassieke, onder constante supervisie werkende, brigades voor draineren en petroliniseren. Na twee weken verblijf te Ismaïlia, Suez en Cairo kon hij de gevraagde raadgevingen bezorgen aan Prins d'Arenberg en bracht rapport uit aan gouverneur MacGregor rapporteren betreffende de controle op malaria in Egypte en in Italië. In mei 1909 deelde de Prins aan Ross mee dat te Port Saïd slechts één op 280 onderzochte kinderen van 15 jaar een splenomegalie vertoonde.

In 1903 aanvaardde hij een uitnodiging om deel te nemen aan het "medical department" van het International Congres "Arts and Sciences" te St Louis (USA), doch wanneer hem gevraagd

werd contact op te nemen met Angelo Celli, met wie hij het podium zou delen, trok hij zich terug. Op aandringen van de organisator Simon Newcomb, die hem verzekerde dat hij geen contact moest nemen met Celli, en op dit van William Osler, deken van de Medische School van de John's Hopkins Universiteit, trok hij zijn weigering in. Doch om alle besluiteloosheid te voorkomen werd hem eind augustus telegrafisch meegedeeld dat Celli niet kwam. Na het congres en dit enige bezoek aan de USA, in 1904, kon hij ingaan op de uitnodiging van de compagnie voor het Panamakanaal om op hun kosten het kanaal te bezoeken. Na enkele dagen te Baltimore bij William Osler te hebben doorgebracht, vertrok hij voor dit bezoek op 27 september uit New York en keerde op 21 oktober daar terug en te Liverpool op 29 oktober 1904.

In augustus 1905 brak een epidemie van gele koorts uit te New Orleans en Sir Alfred Jones suggereerde aan Ross, samen met Rubert Boyce, de diensten van de Liverpool School aan te bieden bij de autoriteiten van New Orleans. Wanneer A. Jones ondertussen een vriendelijk antwoord kreeg van de burgemeester, boekte hij plaatsen voor Ross en Boyce. Ross vertrok echter niet daar hij de telegram uit New Orleans interpreteerde als een beleefde weigering. Boyce ging wel, verwierf heel wat klinische informatie en werd bij zijn terugkeer benoemd tot expert in tropische ziekten in diverse comités van de Colonial Office. Wanneer Boyce het onderwerp gele koorts wenste te behandelen in de cursus, was Ross ontstemd. Zijn moeilijke verhouding met voorzitter A. Jones werden evenmin gunstig beïnvloed.

Van midden mei tot juni 1906 bezocht hij Griekenland op uitnodiging van de Lake Copais Cy, gelegen ten N-O van Athene. Dit hield verband met de oprichting van een "antimalarialiga". De secretaris vroeg per brief iemand aan te bevelen voor een advies betreffende controle van malaria. Ross stelde zich zelf voor en werd graag aanvaard. Hij onderzocht de toestand gedurende één week en ondernam voor het eerst een onderzoek van de splenomegalie bij de kinderen als een methode om de malaria prevalentie te berekenen. Hij verschaftte zeer nuttige raad en de Griekse Liga tegen Malaria zorgde voor de continuïteit.

Een uitnodiging van het Colonial Office in 1905 om een advies uit te brengen aangaande de bestrijding van malaria op het eiland Mauritius kon niet onmiddellijk ingewilligd worden. Dit eiland

met de reputatie een gezond eiland te zijn, kreeg de gevolgen te verwerken van het import van 200 tot 300 coolies uit Indië. Zij werden door de "Spunki" aan land gezet bij de Petite Rivière en brachten daar de geïntroduceerde malaria-parasieten in contact met *Pyretophorus costalis*, een overdrager van anopheles in West Afrika en daar sinds een onbekende datum aanwezig. Deze zorgden voor een snelle verspreiding langs de kust, dorp na dorp en plantage na plantage. Bovendien werden de suikerrietplantages uitgebreid, werden gelijktijdig grote werken (o.a. spoorweglijnen) ondernomen, hadden overstromingen het eiland gedurende twee achtereenvolgende jaren geteisterd en volgde een ernstige droogte, zodat het milieu grondig gestoord werd. Eerst in 1907 zou hij deze uitnodiging kunnen beantwoorden. Via Marseille kwam hij op 20 november aan te Port Louis. Hij werd bijgestaan door een lokale entomoloog Emmerez de Charmoy, die hij zou blijven steunen. Alles verliep zeer goed; hij betreurde enkel slechts raadgever en geen uitvoerder te zijn. Hij verliet het eiland op 25 februari 1908, doch bleef tot 1914 in contact en kon zich erom verheugen dat het succes verzekerd bleef. Hij bracht uitvoerig verslag uit aan het Colonial Office. Dit verslag werd de grondslag voor zijn boek "The Prevention of Malaria" (1910).

In mei 1908 werd hem gevraagd om op de plenaire zitting van het "Bombay Medical Congres" (22-25 februari 1909) een mededeling te houden die niet zou gevolgd worden door een discussie. Voor zijn verblijf was hij te gast bij de gouverneur van Bombay, Sir George Clarke. Als thema stelde hij "De praktische Preventie van Malaria" voor, een onderwerp dat sterk geapprecieerd werd door lt. kolonel W.E. Jennings, de secretaris-generaal van het congres, die hem vroeg zijn tekst te bezorgen voor publicatie in de transactions van het congres. Zijn vriend W.M.W. Haffkine suggereerde hem gebruik te maken van zijn aanwezigheid om enkele probleemzones te bezoeken, wat de autoriteiten kon stimuleren om praktische maatregelen te nemen. Tijdsgebrek belette hem dit voorstel te volgen. Alles leek dus keurig geregeld, doch in de loop van het congres werd hij aangevallen door majoor Sidney P. James, die te Mian Mir volledig mislukt was in zijn poging om malaria te bestrijden door controle op muggen, wat door Ross op de vergadering van de British Medical Association in 1904 uiterst streng was bekritiseerd geweest. S.P. James vond steun bij andere

artsen die het hielden bij kinineprofylaxis. Deze controverse verscheen in de lokale en de medische pers en Ross nam geen genoegen met verontschuldiging. Hij kreeg wel steun van lt. kolonel H.D. Rowan, de toenmalige verantwoordelijke arts voor Mian Mir en van 'surgeon-general' H. Hamilton. Deze had zelf een gunstig resultaat bekomen door een efficiënte drainage en betwistte bovendien de waarde van de statistieken van James, die een toename van malaria had waargenomen na drainering. Op zijn terugweg bezocht hij Ismailia en Caïro en kon informatie verzamelen nopens de stand van zaken wat de antimuggen-campagnes betrof.

Aan zijn reizen, die zo belangrijk waren voor de verspreiding van zijn zienswijze inzake de bestrijding van muggen met alle verantwoorde middelen, en tevens om hun praktische toepassingen in de malariagebieden te beoordelen, kwam een einde met de uitnodiging in maart 1913 van de Colonial Office om naar Cyprus te gaan ten einde daar passende maatregelen aan te raden ter bestrijding van de heersende malaria. Op de heenreis bezocht hij eerst de New Centenilli Silver en Lead Mining Cy te Linares (Spanje). Hij kwam er in contact met de directie naar aanleiding van een bediende, die op consultatie kwam in verband met een malariabesmetting die hij had opgelopen tijdens zijn dienst in deze mijn. Via Gibraltar reisde hij naar Alexandrië en verder naar Famagusta. Met de medewerking van Mehmed Aziz, Turks Cyprioot, bepaalde hij de miltindex in het eiland, zocht de mogelijke broedplaatsen en moerassen op en gaf lezingen over de bestrijding van malaria. Na zijn vertrek werd Aziz benoemd tot hoofdgezondheidsinspecteur en bleef Ross, zoals in het geval van Mauritius, gedurende vele jaren berichten ontvangen o.m. van Dr. R.A. Cleveland, hoofdgeneesheer, die grafieken van de miltindex, foto's van broedplaatsen en van draineringswerken opstuurde; deze getuigden van een gunstige evolutie. Op zijn terugreis bezocht hij opnieuw de Lake Copais Cy en werd ontvangen door de Griekse eerste minister.

Zijn vruchtbaar wetenschappelijk werk had zich verplaatst naar de operationele aspecten van de bestrijding van de vectoren en de preventie van de malaria in de endemische gebieden, vooral in de tropen. Dit ging niet zonder hindernissen, betwistingen en kwetsende kritiek voor zijn eigendunk. Typerend hiervoor is het reeds vermelde Niam-Mir project in Lahore (1902-1903) dat geor-

ganiseerd was zonder enige inspraak van Ross, een ongunstig resultaat kende maar waarvan de mislukking niettemin door de uitvoerders werd toegeschreven aan de methodologie van Ross. In zijn desbetreffende commentaar behandelde Ross, met zijn te vlotte pen, even uitvoerig onbeduidende, als fundamentele fouten. Dit onevenwicht voedde, ten koste van het essentiële, de controversen van de plaatselijke gezagsdragers. Zijn successen waren talrijk, nl. Ismailia, Mauritius enzovoorts, doch ze werden even vaak vergeten.

Ross bleef sterk geïnteresseerd in research, doch de financiële toestand van de private Liverpool School noopte tot het zoeken van vermogende personen die bereid waren om projecten te sponsoren. Sir Edwin During-Lawrence, advocaat en parlementariër, was gefortuneerd en daartoe bereid. Ross genoot deze hulp, die meestal niet naar zijn hoofdthema's ging. Aldus werd hij betrokken bij een mogelijke invloed van fysische factoren op parasieten. Hij was in goed gezelschap: Pasteur had immers de invloed van warmte op kiemen bewezen. Ditmaal werd geëxperimenteerd met een koude omgeving op parasieten, hetgeen Ross *cryotherapie* noemde. Trypanosomen in proefdieren werden in een koude atmosfeer meer gevoelig aan de medicamenten dan de getuigen in een normale omgeving (de lichaamstemperatuur van proefdieren en controles werden echter niet opgenomen). Proeven op patiënten in koelkamers kenden een moeilijke start en werden later eventjes voortgezet in het Kings' College Hospital maar zonder goed gevolg. Andere proefnemingen werden hem voorgesteld, zoals rachitis en kalk, of hoofdluizen, die buiten zijn bevoegdheid lagen en nooit een begin van uitvoering kenden. Ross kreeg meer interesse voor de chemische studies van de Zwitser Maximiliaan Niersteiner die bewees dat het niet atoxyl, maar metabolische derivaten waren die reageerden tegen de trypanosomen. Niersteiner bestudeerde later ook de metabolische derivaten van kinine. Deze studies werden voortgezet aan de Bristol Universiteit.

Zijn laatste jaren aan de Liverpool School waren woelig. Zij werden gedomineerd door een ietwat overdreven bezorgdheid om een degelijke pensioenregeling; hij tilde hieraan nog zwaarder dan aan zijn te lage bezoldiging in vergelijking met zijn soldij aan de IMS. Door zijn ontslagaanvraag uit het Indisch leger verzaakte hij aan een verdere opbouw van zijn militaire pensioenrechten.

De Liverpool School, een private instelling had geen pensioenfonds. Hij ruziede daarover met de voorzitter Sir Alfred Jones tot aan diens overlijden. Hij voerde onverminderd deze besprekingen voort met zijn opvolgers, Lord Leverhulme en Francis Chatillon Danson. Door zijn ontslag aan de universiteit van Liverpool werd een tussenoplossing waardeloos: dit negatief antwoord werd de reden om het voorstel te weigeren hem aan te stellen als vice-voorzitter van de Liverpool School.

Bij zijn aanwerving te Liverpool waren de verwachtingen hooggespannen. Ross, ruim begaafd, doch wispelturig, had immers in weerwil van zeer ongunstige omstandigheden, maar dankzij een koppige volharding het mysterie van de overdracht van malaria ontrafeld door proefondervindelijk de overdracht via muggen te bewijzen. Bovendien bleven er nog zoveel andere tropische problemen die wachtten op een oplossing. Aan deze verwachtingen is hij niet tegemoet gekomen. Anderen deden het wel: de verwekker van Kala-Azar werd ontdekt door William B. Leishman in 1904. De trypanosoom van de slaapziekte werd in het bloed geïdentificeerd door Joseph E. Dutton in 1902 in de Liverpool School wat aanleiding gaf tot een dispuut van Ross met Sambon, die deze ontdekking in de London School had gesitueerd. De fundamentele ontdekking van de trypanosoom in het C.S.V. door Aldo Castellani dateerde van 1903.

Het is verwonderlijk dat Ross, die vermaard was geworden door de rol van muggen te ontdekken, nooit gebruik heeft gemaakt van deze doorbraak om zijn verdere carrière op te bouwen in de parasitologie of in de entomologie, disciplines die hij losjes had bewandeld. Hij heroriënteerde echter zijn belangstelling naar de preventie van malaria door de bestrijding van muggen, vooral in hun larvair gemakkelijk te bereiken stadium en op grond van de malariometrie. Hij werd aldus de baanbreker voor de studie van malaria als sociaal probleem. Hij deed daartoe, voornamelijk bij kinderen, stelselmatig bloedonderzoek in het dikdruppel-preparaat en door het bepalen van de splenomegalie als factoren voor de malariometrie. Hij paste zijn wiskundige vaardigheid toe door, een halve eeuw voor MacDonald en Moskovsky, de rol van de verschillende elementen van het complexe gebeuren van de overdracht van malaria te situeren. Alleen heeft hij deze methodologie niet verregaand genoeg uitgebouwd; hij is andermaal

halfweg blijven steken. Dit arbeidsveld werd afgesloten met zijn Liverpool periode; hij was dan 55 jaar oud.

Men zou graag de schier eindeloze reeks betreurenswaardige incidenten, die een smet werper op zijn verdere loopbaan, onbesproken laten doch, hoe pijnlijk ook, zij zijn een belangrijk aspect van zijn personage. Hij was een onverzoenlijke twistzoeker met een neiging tot polemiseren in medische vaktijdschriften en bij de talrijke verenigingen die om zijn lidmaatschap vroegen. Het is zeer opvallend dat hij niemand ontzag. Indien sommige kritieken terecht waren, dan stichtte hij toch blijvende onmin en ruzies, ook met belangrijke personen die hem sterk apprecieerden, zoals zijn deken Rubert Boyce en de voorzitter van de school Sir Alfred Jones. Hij spaarde zelfs Patrick Manson niet, de man die hem zijn vertrouwen had geschonken, die zijn raadgever, steun en verdediger was geweest. Een onderhuidse animositeit concretiseerde zich circa 1900 en vond haar aanleiding in zijn verontwaardiging omdat Manson een voorwoord had geschreven voor de "Studi di uno zoologo sulla malaria" van G.B. Grassi. Op het protest antwoordde Manson dat hij de inhoud van deze publicatie niet vooraf had ingezien. Zoals steeds gebruikte Ross allerlei gelegenheden om de atmosfeer te vertroebelen en om tenslotte Manson te beschuldigen van eerroof door in een referentie betreffende de kandidatuur van Dr. Prout, een aartsvijand, te schrijven dat het voordelig ware te kunnen beschikken "niet enkel over een wetenschapsman, doch tevens over een practicus met een uitgebreide tropische ervaring". Manson bood zijn excuses en op het nipperdje kon een proces voor diffamatie vermeden worden.

4.9. De prioriteitscontroverse met G.B. Grassi

Het ware onverantwoord deze mededeling te beëindigen zonder aandacht te besteden aan de onophoudelijke controverse van Ross aangaande de verdediging van zijn faam als de ontdekker van de overdracht van de malariaparasieten door muggen tegen G.B. Grassi, eveneens een ontoegeeflijke mopperaar. Dit werd voor allebei een soort levensdoel. Het is een welbekend feit dat wedijver tussen wetenschappers zeer groot kan zijn, en voornamelijk wanneer enige vrees aanwezig is dat een ander zal gaan lopen met de

roem verbonden aan belangrijke resultaten of een ontdekking. De prioriteit om aan te tonen dat de overdracht van malaria berustte op een overdracht door muggen, past in dit stramien.

Uit de aangehaalde studies blijkt onbetwistbaar enerzijds dat Ross, als eerste, ontdekte dat gespikkelde muggen zich besmetten met malariaparasieten van de mens en dat de volledige overdrachtscyclus van vogelmalaria lukte door culexmuggen, anderzijds dat Grassi bewees dat eenzelfde overdrachtsmechanisme in staat voor malaria bij de mens mits tussenkomst van *Anopheles claviger*. Waarom beide genomineerden niet samen de Nobelprijs 1902 ontvingen, behoort tot de interne keuken voor het toekennen van deze onderscheiding. A. Laveran zal dezelfde prijs vijf jaar later ontvangen, Grassi werd nooit bekroond, Golgi ontving de Nobelprijs in 1906, doch samen met Ramon y Cajal om hun verdiensten betreffende de structuur van het centraal zenuwstelsel.

Wanneer de feiten eenvoudig, chronologisch op een rijtje gezet worden – en hiervoor is 1894, het jaar van de ontmoeting van Ross en Manson een zeer goed uitgangspunt – wordt het duidelijk dat enige ernstige grond ontbreekt voor deze eindeloze ruzies. Wel is er een in 't oog springend verschil in de aangewende methode om hun doelstellingen te bereiken, in de respectieve deskundigheid van Ross en Grassi en in de keuze van hun werkterrein.

Ross beschikte over een zeer beperkte kennis van de parasitologie, enigszins aangevuld door literatuur bezorgd door Manson. Zijn kennis over muggen is verder beperkt tot deze van de gewone man. Zijn werkterrein was zijn garnizoenstad. De enige poging om dit te verleggen naar een malariagebied in het platteland, op 200 km ten Z-W van Bangalore, was zo'n oordeelkundige keuze dat hij, nog vooraleer te kunnen starten, er getroffen werd door een ernstige malaria-aanval en dientengevolge afzag van dit opzet. Zijn doelwit bleef beperkt tot de muggen.

De eerste oriëntatie greep plaats te Secunderabad en werd dan gedurende bijna twee jaar onderbroken door een verplaatsing naar het malariavrije Bangalore om cholera te bestrijden. Zijn werkwijze berustte op het kweken van muskieten, deze los te laten onder de klamboe waarin een drager lag van halfmaanvormige parasieten die filamenten vormden, parasitaire elementen die hij wenste te volgen, om door de dissectie van muggen na een bloedmaaltijd na te gaan welk hun lot was in het verteringstelsel.

Na negatieve resultaten met grijze en gestreepte muggen, vond hij op de vierde dag na de bloedinnamie in de maag van muggen met "gespikkelde vleugels" de aanwezigheid van ronde gepigmenteerde cellen die hij ten onrechte "coccidia" noemde. Dit leverde het bewijs dat de parasieten zich in de mug vestigden: deze 20ste augustus van 1897 werd "mosquito day". Deze vaststelling werd gepubliceerd in het BMJ op 18 december 1897. In dit artikel werd tevens de aanwezigheid van gelijkaardige cellen in de maag van een grijze mug vermeld. Dit gegeven wordt zelden overgenomen in de Angelsaksische literatuur, doch het was Grassi niet ontgaan. Hij wees erop dat het om een mug ging die in het muskieten-net was binnen geraakt, na zich voorafgaandelijk te hebben besmet op een vogel die drager was van *Proteosoma grassii*.

De vervollediging van het overdrachtsmechanisme greep, na een nieuwe overplaatsing, plaats ter gelegenheid van een speciale researchopdracht te Calcutta. Daar menselijke malariaparasieten onbereikbaar waren en na een zorgvuldige studie van de vogelmalaria, schakelde hij over op *proteosoma* (*P.relictum*) bij de mus en grijze of culex muggen als vectoren. Op 28 juni 1898 waren de ronde gepigmenteerde cellen aanwezig in de maag, hij zag de kiemende staafjes erin verschijnen, volgde hen in de buikholte, in de thorax en ten slotte in de speekselklieren. Deze trapsgewijze ontwikkeling werd grondig beschreven in zijn brief aan Manson, waaruit kon worden afgeleid hoe zorgvuldig de zelf uitgewerkte methode werd toegepast. Gezonde mussen werden bijna gelijktijdig besmet door besmette muggebeten. Op 9 juli 1898 was de cyclus volledig. Het is onbegrijpelijk dat Ross dit niet publiceerde in een gezaghebbend medisch tijdschrift, doch enkel meedeelde in een verslag aan de IMS, dat gedeeltelijk werd overgenomen in de Indian Medical Gazette, een publicatie zonder brede verspreiding. Hij vermeldde zijn ontdekking enkel in zijn rede bij de ontvangst van de Nobelprijs. In september-oktober 1899 had hij ook de aanwezigheid van malariaparasieten kunnen aantonen bij twee Afrikaanse anophelen.

Om het aandeel van de Romeinse groep in het ontrafelen van de overdracht van de malaria door anophelen te beoordelen is 1894 eveneens een goed referentiepunt. Rond die tijd was de algemene trend zich aan het toespitsen op de mogelijke rol van muggen uit moerassen. Doch de ideeën betreffende de wijze van deze

overdracht waren zeer uiteenlopend. Voor Manson geschiedde de overdracht door het drinken van water dat besmet was door stervende muggen. Koch was sinds 1883 in Indië getroffen geweest door een mogelijke rol van muggen, hetgeen nog werd versterkt door de bewoners van de Usambara-bergen die overtuigd waren dat contact met muggen in de laaglanden de oorzaak was van hun koorts. Hij dacht dat de muggen hun eieren legden op de huid, gevolgd door het binnendringen der parasieten die aldus de bloedvaten bereikten. Bignami was sedert 1894 overtuigd dat de overdracht volgde op muggebeten. Zijn pogingen met Dionisi om dit te bewijzen met muggen, gevangen in de Fiumicini malari-sche moerassen, mislukten. Hier situeerde zich de tussenkomst van G.B. Grassi, arts en professor in de vergelijkende pathologie aan de Universiteit van Rome op de leeftijd van 29 jaar, die zijn belangstelling had toegespitst op de zoölogie, nl. parasitologie en entomologie. Hij was er zich van bewust dat malaria een nationaal probleem was voor Italië. Als zoöloog kende hij de rol van tussengastheren bij de overdracht van parasieten. Hij was een bewonderaar van Theobald Smith, die de overdracht van de Texas-koorts door teken had bewezen. Hij kende de vele publicaties die de mug als vector meer en meer op het voorplan brachten, en o.m. ook de plechtige uitspraak in 1894 van Manson, een autoriteit, die staande hield dat malaria door muggen werd overgedragen. Hij had ook met Koch van gedachten gewisseld betreffende dit probleem en Kochs denkbeeld van een erfelijke overdracht bij de muggen bestreden. Hij was bovendien een systematicus die tabellen had gepubliceerd van de plasmodia van de mens en de vogels. Hij beschikte tevens over bekwame medewerkers.

Hij geloofde in de rol van muggen en stelde een grondig en systematisch overzicht samen van de muggen op het vasteland Italië (Campagna romana, Latium, Toskaanse moerassen, Lombardijë, Venetië) en in Sicilië. Hierbij identificeerde hij meer dan 30 soorten en stelde vast dat er plaatsen waren met een hinderende muggenplaaag doch zonder malaria en anderzijds dat in de malariagebieden drie soorten muggen regelmatig aanwezig waren: twee *Culex* en de "zanzarone" met gespikkelde vleugels, *Anopheles claviger* (nu *A.maculipennis*). Bij een huisbezoek aan een gezin met koortslidende zieke kinderen waarvan de vader beweerde dat er geen muggen in huis waren, doorzocht hij de mogelijke

schuilplaatsen achter de versieringen aan de wanden en onder het bed. Hij vond er zanzarone, die vervolgens de hoofdverdachte werd. Hij deelde dit mee op 29 september 1898 aan de Real Accademia dei Lincei. De zeer verspreide *Culex pipiens* had hij reeds uitgeschakeld omdat het geen moerasmug was. Op 10 oktober 1898 werd zijn knecht aangetast door een aestivo-autumnaale aanval van malaria na beten in een gebied met de drie verdachte muskieten. In samenwerking met Bignami en Bastianelli kon hij in september 1898 de meest verdachte mug, de "zanzarone" of *A. claviger*, gevangen te Mola in het Maccarese gebied, loslaten in de kamer van de bereidwillige H. Abele Sola. Deze patiënt van Bastianelli leed aan een ondraaglijke jeuk en verbleef sedert zes jaren op de hoogste verdieping in het hospitaal Santo Spirito. Zij kamer lag dus op een hoogte die vrij van muggen was in Roma en hij had nooit aan malaria geleden. Hij gaf zijn toestemming omdat hij oordeelde dat men nooit kon weten of dit experiment geen soelaas kon brengen. Hij kreeg een flinke koortsaanval met positief bloedonderzoek. Met Amigo Bignami en Antonio Dionisi kon Grassi dit nog driemaal herhalen. Op 28 november 1898 deelde hij mee aan de Reale Accademia dei Lincei dat hij de ontwikkeling van de malariaparasieten in de anophelesmug had kunnen volgen. Grassi *et al.* hadden dus binnen de kortste tijd, op 22 december 1898, de ontdekking van de overdracht van de malaria van vogels door bruine muggen (*Culex*) van Ross kunnen bevestigen voor de menselijke malariaparasiet door *A. claviger* en op 5 februari 1899 voor de quartana.

Wanneer de data van de ontdekkingen worden vergeleken is het duidelijk dat er geen prioriteitsprobleem bestaat. Waarom Ross deze hetze deed ontstaan door te stellen dat het succes van Grassi slechts mogelijk was geworden omdat hij kennis had gekregen van zijn waarnemingen te Calcutta door het lekken van informatie door Th.E. Charles is een raadsel. Deze stelling werd niet bewezen, is onwaarschijnlijk en overbodig. De Romeinse ploeg was gekenmerkt door een hoog wetenschappelijk en technisch niveau. De aanval van Ross verwekte tegenreacties van Grassi die zich thuis voelde in haarklieverijen. Jaloers en wrokkig ging hij geen twist uit de weg, zodra hij bezeten was door het heilig vuur. Eens de molen van ruziezoeken aan het draaien was gebracht, was hij niet meer te stoppen. Ten slotte verzeilen deze

controverse nog in een hopeloze nationaliteitstrots die de feiten zelf naar de achtergrond verwees.

Thomas Edmonton Charles, waarnemend generaal-majoor IMS (op rust), werd onvrijwillig een spilfiguur in deze controverse. Geboren te Calcutta in 1834 en opgeleid te Edinburgh, was hij professor in de obstetrie en clinicus geweest te Calcutta. Als pensioengerechtigde verbleef hij tijdelijk te Cannes, om zich vervolgens te vestigen te Rome waar hij zijn praktijk had. Hij kende iedereen, was sterk geïnteresseerd in archeologie, had een brede maatschappelijke en vriendenkring. Als arts was hij een bedreven microscopist met belangstelling voor malaria. Als goede linguïst corrigeerde hij de vertaling van Marchiafava en Bignami "Sulle febbre malariche estivo-autumnaale" in 1894 voor de Sydenham Society. Hij had regelmatig contact met Bignami en Bastianelli in het Santo Spirito hospitaal, doch minder met Grassi. Hij ontmoette ook Koch wanneer deze Rome bezocht. Hij informeerde Manson over de navorsingen van de Romeinse groep en vice versa over de vooruitgang van Ross' opzoekingen. Th. E. Charles was een geïnteresseerde bemoeial die graag als tussenpersoon fungeerde, doch niet als spion. Hij correspondeerde ook met Ross, doch ontmoette hem nooit. Uit zijn door Ross gepubliceerde briefwisseling komt hij voor als een correct, voorzichtig en eerlijk man. Hij vermeldde dat Grassi vol lof was over de resultaten van Ross en dat hij zelf van oordeel was dat een bevestiging van de gegevens van Ross door deze befaamde Italiaanse groep enkel voordelig kon zijn voor de uitstraling.

Een dubieuze rol van Th. E. Charles is wel zeer onwaarschijnlijk. Trouwens Manson zal zijnerzijds in samenwerking met de Romeinse groep hun muggenoverdracht bij de mens bevestigen.⁵

5. P. Manson zal gelijkaardige proeven ondernemen. Door toedoen van Bignami en Bastianelli ontving hij te Londen anophelesmuggen besmet bij patiënten lijdend aan tertiana benigna in het Hospitaal Santo Spirito te Rome. Deze voedden zich op het lichaam van zijn zoon Thortun, die 15 dagen later een aanval van malaria doormaakt zonder Londen te hebben verlaten. George Warren, een helper in het laboratorium vond het spijtig dat deze kostbare muggen ongebruikt werden en liet zich eveneens steken. Op zijn beurt ontwikkelde hij twee weken later een aanval van malaria. Grassi feliciteerde Manson bij die gelegenheid.

Het is onwaarschijnlijk dat proeven met bruine, gestreepte en gepikkelde muggen een diepe indruk hebben gemaakt op de entomoloog Grassi, die later ook het bestaan van anophelisme zonder malaria vaststelde, wat het bestaan van biologische rassen voor-spelde en tevens duidde op een overdracht door zeer specifieke anophelessoorten.

5. DE LONDENSE PERIODE

5.1. *Ross als private tropenarts en wetenschapper*

Wanneer Ross naar Londen verhuisde, had hij een duidelijke, weinig verheven doelstelling zoals zijn leermeester Manson het hem had voorgedaan: een goed lonende private praktijk uitoefenen in Harley street ten einde verlost te zijn van voortdurende geldzorgen. Het werd echter Cavendish Square en zijn praktijk werd nooit bloeiend.

Hij koesterde tevens de ijdele hoop benoemd te worden aan de London School. Manson, zijn mentor werd nooit lid van het professorencollege en Ross werd het evenmin. Hij wenste zijn research te kunnen voortzetten, namelijk de cryotherapie-proeven ondernomen te Liverpool in het laboratorium van het King's College Hospital waar hij als titularis voor tropische ziekten was aangesteld, doch deze verwachtingen bleken ijdel. De Royal Society of Medicine stelde het "Marcus Beck Laboratorium" te zijner beschikking dat opgericht was in hun lokalen en dat niet gebruikt werd. Zoals het nog meer gebeurt, verschenen plots kandidaten die een recht opeisten over de beschikbaarheid van de lokalen of minstens een deel ervan. Deze samenwerking zou nooit lukken en tenslotte gaf Ross het op.

5.2. *Ross als War Office Consultant*

Na het uitbreken van de oorlog 1914-1918 wordt majoor Ross, ondertussen lt.-kolonel op het reservekader, in december 1914 als War Office Consultant benoemd en als adviseur van de D.G. voor malaria. De rampzalige evolutie van de Gallipoli-campagne in deze malaria Peninsula stelde de vraag naar de bestrijding, die be-

grijpelijkerwijze beperkt werd tot de distributie van kinine. Als consulterende geneesheer voor de Mediterranean Expeditionary Force was hij opnieuw te Alexandrië, waar men doorging met de stelselmatige behandeling van dysenterie met emetine, alhoewel later zal blijken dat het een bacillaire vorm was, en in Macedonië, waar de British Salonika Army te kampen had met malaria als belangrijkste oorzaak van ziekte (tot 25% van de manschappen). In Engeland werd hij belast met toezicht op de Indische soldaten.

In november 1917 was hij met een opdracht te Tarente (Italië) en schepte zich de 14de december in op het Frans legertransport-schip Chateaurenault dat op weg naar Saloniki, tussen de eilanden Ithaka en Santa Maura, werd getorpedeerd door een Duitse U-boot. Hij werd gedemobiliseerd op 19 september 1919 en adviseerde verder aangaande aanspraken op pensioen voor malaria, een functie die hij tot aan zijn dood bleef uitoefenen.

5.3. *Het Ross Institute*

Het stichten van een Instituut dat de naam draagt van een persoon, die uitzonderlijke diensten aan de mensheid heeft bewezen, is een eerbewijs dat slechts enkele uitgelezen navorsers te beurt viel: Pasteur, Jenner, Lister, Pavlov. Voor Ross gebeurde dit niet op het ogenblik van zijn ontdekking van de overdracht van malaria door muggen, wat nog steeds een zeer belangrijk gezondheidsprobleem vormt.⁶

In 1917 kwam Aldo Castellani, de gereputeerde Italiaanse tropenarts met sterke Angelsaksische bindingen, geëerd met K.C.B. en K.C.M.G.⁷, naar Londen om te onderzoeken of deze leemte enigszins laattijdig kon hersteld worden. Ross verklaarde zich principieel akkoord, doch de oorlog belette het verder ontwikkelen van dit ontwerp. In 1922 nam Castellani de draad weer op wat

6. Volgens de laatste wereldwijde statistieken (WGO, 1994) is heden nog 41% van de wereldbevolking (2,3 miljard mensen) blootgesteld aan malaria, dit in 92 van de 100 landen door *P.falciparum*, hetzij 300 à 500 miljoen aanvallen en 1 miljoen sterfgevallen van kinderen jonger dan 5 jaar.

7. K.C.B.: Knight Commander of the Order of the Bath; K.C.M.G.: Knight Commander of the Order of St. Michael & St. George. Zeer uitzonderlijk toegekend aan buitenlanders.

leidde tot een publieke oproep om £ 50.000 te verzamelen voor de bouw van een onderzoeksinstituut met een hospitalisatieafdeling. De steun was gunstig, ook uit het buitenland, doch matig. Op 15 januari 1926 had de feestelijke opening plaats door de Prins van Wales. Het Ross Institute was een groot huis te Putney, waarin laboratoria en twee klinische afdelingen werden ingericht.

Van meetaf aan was de toekomst onzeker omwille van de ontoereikende fondsen. Zeer spoedig werd gezocht naar een overeenkomst met de nieuw opgetrokken London School of Hygiene and Tropical Medicine. Vooreerst scheen dit onmogelijk omwille van het verschil in de doelstellingen: onderwijs en research. In 1934 kwam het Ross Institute onder hetzelfde dak als de London School, doch als autonome instelling met eigen staf en enkele overzeese afdelingen. Een kommervol bestaan eindigde in 1982 door de overheveling van het Ross Institute als een departement van de London School, vooral gericht op profylaxis van malaria. Het verdwijnt aldus uit het verslag en de facto.

In 1927 werd Ross getroffen door een beroerte met een blijvende, gedeeltelijke verlamming tot gevolg. De dood van zijn echtgenote in 1931 kwam hij niet te boven. Hij nam zijn intrek in zijn instituut en stierf er op 16 september 1932.

6. DE SCHRIJVER

Ronald Ross was zonder twijfel in hart en nieren een schrijver die, naargelang de omstandigheden en zijn gemoedstoestand, zich uitdrukte in gedichten, romans of kortere bijdragen. Uitgevers weigerden zijn romans of stelden voorwaarden om voor gebeurlijke verliezen te compenseren. Eén van zijn romans "The child of the Ocean" kreeg gunstige beoordelingen doch vond geen lezers. Dit leidde tot aantijgingen van gebrek aan promotionele inzet van de uitgever, tot betwistingen en tenslotte tot dagvaarding. Zijn dichtsterlijke stemming was reëel en spontaan zoals blijkt uit zijn reactie met drie vierregelige strofen op de vaststelling, de 20ste augustus 1897, van de aanwezigheid van parasitaire gepigmenteerde cellen op de maagwand van de mug met gespikkelde vleugels, die zich had gevoed met het bloed van een patiënt die drager was van flagellaire malariaparasieten. Deze datum werd "mosqui-

to day" maar is met het Ross Institute in de vergeethoek verdwenen.

Zijn omgang met de Poetry Society was kortstondig en zijn bijdragen beperkt. Hij was vice-voorzitter in 1916 en nam ontslag in 1919 en stapte over naar de Society of Authors.

Als verantwoordelijke redacteur van het hoogstaand tijdschrift van de Liverpool School was hij meer gelukkig. Als eerste hoofdredacteur van de Annals of Tropical Medicine and Parasitology bleef hij dit tot 1912, datum van zijn ontslag aan deze school. Hij bleef verder lid van de redactieraad tot aan zijn dood. In 1912 werd hij hoofdredacteur van Science Progress, maakte er een levendiger tijdschrift van en trok belangrijke medewerkers aan. Hij maakte ook handig gebruik van de mogelijkheid om zijn zienswijzen te verdedigen. Hij bleef hoofdredacteur tot zijn afsterven. Een ander forum om zijn opinies te verkondigen waren zijn bijdragen aan de Nation.

Ross had een goede pen, kon ook satirisch zijn zoals in The gates of Paradise (1911) in samenwerking met de Sir William Lever, voorzitter van de Liverpool School, doch verspilde veel tijd en geschreef aan palavers. Zijn wetenschappelijke werken zoals The Prevention of Malaria (1911) en zijn Memoirs, with a full account of the great malaria problem and its solution (1923) hadden meer succes dan zijn literaire produkten.

7. DE BETEKENIS VAN RONALD ROSS

Uitzonderlijk veelzijdig begaafd kon Ross zijn wispelturigheid doen omslaan in een koppige volharding om een nieuwe doelstelling te bereiken, wanneer hij zich geroepen voelde om grenzen te verleggen, zoals op het vlak van de overdracht van malaria. Hij leverde het bewijs dat een doorbraak in een fundamenteel gebied kan volgen op een bres geopend door een geïmproviseerd, onvolledig geschoold navorser mits een sterke motivatie, doorzettingskracht en gezond verstand. Hij had bij zijn eerste poging de verwekker niet enkel gemist, doch ook bespot en dit ontketende bij hem de ambitie om het geheim van de overdracht op te lossen. Het standpunt en de ondervinding van Patrick Manson scheen hem te berusten op een soliede grondslag en hij besloot deze weg

te volgen. Al doende leerde hij methoden uit te denken en zich de technieken eigen te maken die hij nodig had voor het kweken en de dissecties van muggen en het evalueren van de gevolgde weg. De opinie van Manson, die het bij een passieve rol van de mug hield door het besmetten van het water waarin de stervende muggen de opgenomen besmettende stoffen afgaven, zal veel tijd doen verliezen met drinkproeven: dit werkte niet. Doch 'Audaces fortuna juvat', Ross kende enkel drie soorten muggen alleen volgens hun uiterlijke kleur en grondtrekken en hun beetgewoonten; het zal volstaan. Hij elimineerde de meest voorkomende grijsbruine en gestreepte muskieten die wel mensenbloed lusten doch het ook volledig verteren, inclusief de aanwezige malariaparasieten. De minder opvallende muskieten met gespikkelde vleugels verteerden eveneens het bloed, doch boden aan de parasieten een kans tot verdere ontwikkeling op de maagwand. Ofschoon hij de ware betekenis van hetgeen hij zag verkeerdelijk interpreteerde, ontstond bij hem enige twijfel over hun oorsprong uit het flagella, die hij met Laveran beschouwde als het levend element: de ronde cirkelvormige elementen op de maagwand bezaten pigmentkorrels die niet aanwezig waren in de flagella. MacCallum (1897) hielp hem de ware toedracht van deze toestand te begrijpen. Hij had een eerste zekerheid: de mug met de gespikkelde vleugels was de vector.

Wanneer hij na dienstgebonden verplichte tussenpozen zijn studies hervatte, dankzij een officiële onderzoeksopdracht, verplaatste hij noodgedwongen zijn navorsingsgebied van de parasieten bij de mens op de gelijkaardige parasieten bij de mussen en met grijze muskieten als vectoren. Aldus kon hij mits onverdroten, zeer nauwgezette microscopische observaties de maaglokalisatie overschrijden, eerst in de lichaamsholte van de mug en tenslotte de talloze spoelvormige parasieten terugvinden in de speekselklieren die, door de beten van deze geparasiteerde muggen, gezonde mussen besmetten. De overdrachtscyclus was aldus rond. De weg was geopend waardoor de Italiaanse groep binnen de kortste tijd deze cyclus kon bevestigen bij de mens. Een eeuw-noude vraag had zijn antwoord gekregen.

In zijn verdere bijdragen legde Ross voortaan het accent op de preventie van malaria door het onderbreken van de overdrachtscring in zijn meest bereikbare schakel: de larven van de vectoren.

Tenslotte bleek deze anopheles-schakel economisch en politiek, op lokale uitzonderingen na, niet haalbaar.

Hoe graag men het ook anders zou wensen, er is bij Ross ook een betreurenswaardige grijze zone. Hierin spelen een bepalende rol: zijn bijna ziekelijke twistzucht, zijn kittelorigheid en zijn tendens tot zelfoverschatting, die hem geleidelijk zal verwijderen ook van diegenen die het meest hebben bijgedragen tot de opbouw en de ontwikkeling van zijn loopbaan. Dit geldt in de eerste plaats voor Patrick Manson, die hem heeft ontdekt, administratief en wetenschappelijk gesteund, ten alle tijde geholpen en aangemoedigd heeft en zorgde voor de bekendmaking van zijn ontdekkingen. Ross kloeg hem zelfs aan omtrent een voorwoord voor een publicatie van Grassi en bedreigde hem zelfs bij een andere gelegenheid met een proces wegens eerroof naar aanleiding van een "confidentiële raadgeving" voor het aanwerven van zijn opvolger te Liverpool. Ross nam het Rubert Boyce, de voorname, invloedrijke en toegewijde stichter van de Liverpool School, kwalijk dat hij deken bleef. Sir Alfred Jones, Voorzitter, was steeds bereid, doch te vergeefs, om oplossingen te vinden voor zijn eindeloze klachten en misnoegdheid; hij verloor tenslotte zijn interesse. De ijdelheid van Ross sleepte hem mee in een nutteloze controverse met Grassi, bedreven wetenschapper, entomoloog en gretige mopperaar die handig gebruik maakte van kleine misstappen en een onnauwkeurige terminologie om zijn tegenpartij in moeilijkheden te brengen. Ross beschuldigde bovendien Th.E. Charles van spionage en dwong hem tegen zijn zin een toestemming af om een gedeelte van de briefwisseling privatim te drukken in 1902, wat Ross met varianten herhaalde in 1929, wanneer zowel Charles (1906) als Grassi (1925) overleden waren.

Wanneer het kaf van het koren gescheiden wordt, blijft er onomstotelijk de verdienste van Ross om na Laveran de belangrijkste vooruitgang te hebben verzekerd in de kennis van de malaria. Bovendien heeft hij het fundamenteel aspect van malaria als een gemeenschapsprobleem onderlijnd, de malariabestrijding verplaatst van het toedienen van kinine naar het uitschakelen van de vectoren, de malariometrie een degelijke vorm gegeven en de kwalitatieve epidemiologie doen ontstaan.

SAMENVATTING

Ronald Ross was een veelzijdig begaafd man, die naar de geneeskunde werd geïntereerd doch deze opleiding dilettanterig volgde en afsloot met een beperkend diploma. Na een interim als scheepsarts stapte hij, na een vereiste bijscholing, over naar de Indian Medical Service. Hij gebruikte de ruime vrije tijd van het garnizoensleven voor het beoefenen van zijn hobby's, o.m. schrijven en studie van de hogere wiskunde. Rond het einde van zijn eerste verblijf stelde hij de zin van zijn medisch werk in vraag en, met het oog op zijn toekomst, verwierf hij een P.H. diploma, vervolledigd met een inleiding in de bacteriologie. In de loop van zijn tweede verblijf voelde hij zich aangetrokken door het malariaprobleem. Doch deze belangstelling kende een onheilspellend verloop: hij was onbekwaam om de parasiet van Laveran in het bloed van malariapatiënten te vinden. Op grond daarvan publiceerde hij een artikel waarin hij de ontdekking van Laveran bespottelijk maakte. Doch bij zijn tweede verlof ontmoette hij op 37-jarige leeftijd Manson die hem de parasieten van malaria liet zien, hem de parasitologische techniek aanleerde en hem motiveerde voor het zoeken naar de vector, die in zijn opinie een mug moest zijn. Met deze zeer oppervlakkige kennis van de protozoölogie en een entomologische background beperkt tot een uitwendig uitzicht van muggen en in weerwil van dienstoverplaatsingen, ontdekte hij op 20 augustus 1897, als eerste, dat de halfmaanvormige bloedparasieten terug te vinden zijn in de maag van de mug met gespikkelde vleugels. Met een tussenpoos van enkele maanden en bij gebrek aan menselijke malariaparasieten te Calcutta bewees hij dat proteosoma (nu *Prelictum*) van de vogelmalaria zich ontwikkelen in "grijze" muggen tot in de speekselklieren en door de beet van besmette muggen de overdracht verzekeren bij onbesmette muggen. Dit werd binnen de kortste keren bevestigd bij de malaria van de mens door Grassi en zijn medewerkers. Dit werd de aanleiding, mede door de twistzieke aanleg van Ross en Grassi, tot een zinloze controverse over de prioriteit, die slechts zal eindigen met hun dood. Na dit hoogtepunt, bekroond met de Nobelprijs voor geneeskunde in 1902, verliep zijn loopbaan veelbewogen, doch zonder reliëf of lust. Ross nam ontslag bij de IMS, werd benoemd aan de Liverpool School en verplaatste zijn werkkring van de parasitologie naar het bestrijden van de overbrengers in hun best bereikbare larvair stadium. Logische preventie die hij deed toepassen in diverse West-Afrikaanse en andere gebieden, doch te omslachtig en veelal economisch onbruikbaar. Het werd tevens de grondslag voor zijn malariometrie en proeven van mathematische epidemiologie. Op zijn ontslag te Liverpool volgde een weinig wetenschappelijke periode te Londen, waaraan een te laattijdige stichting van een Ross Instituut geen oplossing bracht. Van een beroerte hield hij storende resttoestanden over en hij stierf in het instituut dat zijn naam droeg.

RÉSUMÉ

Ronald Ross était un homme doué et très polyvalent qui, s'orientant vers des études de médecine, les entreprit avec un indéniable dillétantisme et les termina avec un diplôme partiel. Il débuta comme médecin de bord et s'engagea ensuite, après une formation complémentaire, à l'Indian Medical Service. Il profita des

temps de loisirs que lui offrit la vie de garnison pour cultiver ses hobbies, notamment écrire et étudier les mathématiques spéciales. A la fin de son premier séjour, il remit la valeur de son travail médical en question, et tourné vers son avenir, il obtint un diplôme en santé publique et reçut une formation complémentaire en bactériologie. Au cours de son deuxième séjour, il s'intéressa au paludisme. Ses débuts furent cependant malencontreux, incapable de déceler le parasite dans le sang des malades, il écrivit un article dans lequel il ironisa la découverte de Laveran. Pendant son deuxième congé il rencontra à l'âge de 37 ans Manson qui lui montra le parasite de la malaria, lui apprit la méthodologie des colorations sanguines et le motiva à rechercher le vecteur qui, dans l'optique de Manson, ne pouvait être qu'un moustique.

Malgré ses notions très modestes en parasitologie et ses connaissances entomologiques limitées à l'aspect extérieur des mousques et malgré ses nombreux changements de service, il fut le premier à découvrir le 20 août 1897 que le parasite falciforme se retrouve sur la paroi de l'estomac du moustique à ailes tachetées. Après un intervalle de quelques mois et en absence de parasites humains à Calcutta il démontra que le *protéosoma* (*Prelictum*), parasite de la malaria chez les oiseaux se développe dans les glandes salivaires des moustiques et se transmet par piqûre à des oiseaux sains. Ce mode d'infection fut rapidement confirmé pour le paludisme humain par Grassi et ses collaborateurs. Ceci déclencha une querelle de priorité entre Ross et Grassi qui ne se termina qu'après leur mort. Après une carrière exceptionnelle récompensée par le Prix Nobel de médecine en 1902, sa carrière poursuivit sans relief. Ross démissionna de l'IMS et fut engagé par le Liverpool School, où il s'intéressa à la prévention du paludisme par la lutte antilarvaire. Son application dans certaines villes et régions d'Afrique Occidentale et dans d'autres foyers fut un succès, mais économiquement irréalisable à grande échelle. Il se pencha aussi sur la malariométrie et des essais d'épidémiologie quantifiée. Son déménagement à Londres n'eut que des répercussions scientifiques mineures, auxquelles la fondation trop tardive d'un Institut Ross n'apporta pas de nouvel élan. Atteint d'une apoplexie qui lui laissa des séquelles, il mourut dans l'Institut qui porte son nom.

SUMMARY

Ronald Ross is a brilliant and polyvalent mind. When orientated towards medicine he took the training amateurishly and ended up with a limited qualification. After 2 years as a ship doctor, he attended the compulsory complementary training in order to be admissible in the IMS. the garrison life left him with plenty of time to engage in his hobby's: painting for a short while, writing, poetry and mathematics. By the end of his first term he questioned the sense of his medical activities and decided, with a view to his career, to acquire a Public Health diploma and some complementary bacteriology. During his second term the malaria problem drew his attention. As he was unable to detect the parasite of Laveran in the blood of patients with malarial fevers he concluded that the parasite had been some lucky microscopic finding without any value and turned this parasite into ridicule. During his leave in 1894 he met Manson, who showed him the technique to put the parasite in evidence and convinced him to search for its vector which, to

his opinion, should be a mosquito. Ross decided to follow this lead. With his minimal parasitological knowledge and an entomological background limited to the external appearance of mosquitoes he endeavoured to establish the life cycle of the malarial parasites. Notwithstanding some service bounded transfers, he followed the fate of the filaments of the crescents and discovered the parasite on the stomachwall of dappled-winged mosquitoes. During his special mission in Calcutta and in the absence of suitable malaria infections in man he shifted to bird protozoa (now *P. relictum*) with a grey mosquito (*Culex*) as vector. He demonstrated the complete life-cycle ending in the salivary glands of the mosquitoes and succeeded in transmitting this infection by mosquito-bites in healthy birds. This climax in his research was crowned by the attribution in 1902 of the Nobel Prize for Medicine. In the mean time he resigned from the IMS and was appointed as "Lecturer on Tropical Diseases" at the Liverpool School. He reoriented his activities to the prevention of malaria by control of the vector in its aquatic larval stage, which he tried out and promoted during his journeys to the West African Coast and other countries. His current were variegated but without salient details. Through the survey of the parasite index and the assessment of the spleen rate in children he founded the malariometry as a epidemiological tool, focussed attention on the relation of malaria and the community and on the complexity of the transmission dynamics. By handing in his resignation at the Liverpool School and moving to London he hampered further his scientific productivity. The tardy foundation of the Ross Institute did not stimulate a new impetus. He suffered a stroke which left him partially crippled and he died in his Institute.

BIBLIOGRAFIE

- ADLER S. Mode de transmission des protozoaires sanguicoles et particulièrement des leishmanies. *Bull Soc Path Exot.* 1933, 26, 207-24.
- BASTIANELLI G & BIGNAMI A. Sullo sviluppo dei parassiti della terzana nell'*Anopheles claviger*. *Bull della R Accad Med di Roma*, 1898-99, 25, fasc.3, 28 pp.
- BASTIANELLI G, BIGNAMI A & GRASSI GB. Coltivazione della semilune malariche del uomo nell'*Anopheles claviger* Fabr. (Sinonimo *Anopheles maculipennis* Meig.) Nota preliminare. *R Accad dei Lincei.* 1898, vii, fasc. 11, 313.
- BIGNAMI A., The inoculation theory of malaria infection. *Lancet*, 1898, dec. 1461-63, 1541-44.
- BLANCHARD R. *Traité de Zoologie Médicale.* Masson, Paris, 1889.
- BOYCE R. *Mosquito or Man?* John Murray, London, 1910.
- BRUCE-CHWATT L & DE ZULUETTA J. *The Rise and Fall of Malaria in Europe.* WHO/Oxf.Univ.Press. 1980.
- BRUCE-CHWATT L. *Essential Malariology.* William Heineman Med. Books Ltd. London, 1985.
- BRUCE-CHWATT L. History of malaria from prehistory to eradication. in Wernsdorfer & McGregor, (edit.) Vol 1, 1-59. Churchill, Livingstone Edinburgh, 1988.
- CELLI A. *Malaria.* Longmans, Grass C° Ltd. London. 1900.

- COLUZZI M. Advances in the study of Afrotropical Malaria Vectors. *Parassit.* 1993, 35 (suppl) 23-9.
- DANILEWSKY B. Ueber Blut Parasieten. *Biol Centralbl.* 1885, 5, 1235-36.
- DE KRUYF P. *Microbe Hunters.* Harcourt, Brace & Co, New York, 1926.
- DUCLAUX E. *Ferments et Maladies.* Masson Paris, 1882.
- FINLAY C. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. *Ann r Acad de Medicina de la Habana*, 1881, 18, 147-69.
- GARNHAM PCC. *Malaria Parasites and other Haemosporidia.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1966.
- GOLGI C. Sull'infezione malarica. *Arch. per le Scienze Mediche Torino*, 1886, 10, 109-35.
- GOLGI C. Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. *Arch per le Scienze mediche*, 1889, XIII, 173-96.
- GRASSI GB. La malaria propagata per mezzo di peculiari insetti. *Rendiconti R Accad dei Lincei*, 1898, VII, 234.
- GRASSI GB, BIGNAMI A & BASTIANELLI G. Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti umani nel corpo del zanzarone. *Rendiconti della R Accad dei Lincei*, 1898.
- GRASSI GB. Sulla malaria. *Rendiconti della R Accad dei Lincei*, 1899, VIII, 5.
- GRASSI GB. BIGNAMI A. & BASTIANELLI G., Ulteriori ricerche sulla malaria. *Rendiconti della R Accad dei Lincei*, 1899, VIII, 434-38.
- GRASSI GB. Studi di uno zoologo sulla malaria. *Mem R Accad di Lincei*, 1900.
- GRASSI B. Twenty-five years after. A chronicle of the discoveries relating to the mode of transmission of human malaria. *Parasitology*, 1924, XVI, 4, 355-64.
- KING AFA. Insects and disease. Mosquitos and Malaria. *Popular Science Monthly*, (NY), 1882, 23, 644-58.
- LANCISI GM. De noxiis paludum effluviis, eorumque remediis. *JM Salvioni, Romae* 1717.
- LAVERAN A. Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. 1880, *Bull Acad Méd 9ème série*, 9, 1235-36.
- LAVERAN A. Un nouveau parasite trouvé dans le sang de malades atteints de fièvre palustre: origine parasitaire des accidents de l'impaludisme. *Bull Mém Soc Méd Hôpit Paris*, 1880, 17, 158-64.
- LUTZ M. Eine fossile Steckmücke aus dem Unten-Oligocéen von Cereste, Frankreich (Diptera, Culicidae). *Paleont Zeitschr.* 1985, 59, 269-76.
- MacCALLUM WG. On the flagellated form of the malarial parasites. *Lancet*, 1897, 13 Nov. 1240-41.
- MacCALLUM WG. On the haematozoan infection of birds. *Jl Exper Med* 1898, 3, 117-36.
- MacDONALD G. The analysis of Malaria Epidemics. *Trop Dis Bull.* 1951, 50, 871-89.
- MANSON P. On the nature and the significance of the crescents and the flagellated bodies in malarial blood. *BMJ.* 1894, 2, 1306-8.

- MANSON P. Surgeon Major Ronald Ross's recent investigation on the mosquito-malaria theory. *BMJ*. 1898, 18 June, 1575-7.
- MANSON P. The mosquito and the malaria parasite. *B MJ*. 1898, 24 Sept. ii, 849-53.
- MANSON P. An exposition of the mosquito-malaria theory and its recent developments. *J Trop Med*. 1900, 1, 4-8.
- MANSON-BAHR Ph. The story of malaria: The Drama and Actors. *Int Rev Trop Med*. 1963, 2, 329-339.
- MARCHIAFAVA E & CELLI M. Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione da malaria e sulla genesi della melanemie. *Atti R Accad di Lincei*, 1883, 18, 381.
- MARCHIAFAVA E & CELLI M. Nuove ricerche sulla infezione malaria. *Arch. per le Scienze Mediche Torino*, 1889, 9, 311-40.
- NYE ER & GIBSON ME. Ronald Ross: Malariologist and Polymath. A biography. Macmillan Press Ltd, London, 1997.
- PHISALIX M. Alphonse Laveran, sa vie, son oeuvre. Masson, Paris, 1923.
- ROMANOWSKY D.L., Zur frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. *St. Petersburger Mediz Wschr*. 1891, 8, 297-302; 306-15.
- ROSS R. On some peculiar pigmented cells formed in two mosquitoes fed on malarial blood. *BMJ*. 1897, 1786-88.
- ROSS R. Report on the cultivation of proteosoma Labbé in grey mosquitoes. *Ind Med Gaz*. 1898, 33, 401-8.
- ROSS R. The possibility of extirpating malaria from certain localities by a new method. *BMJ*. 1899, 2, 1-4.
- ROSS R. Researches on malaria: being the Nobel Medical Prize for 1902. P.A.Norstedt, Stockholm, 1904.
- ROSS R. The prevention of malaria. (2d. ed.) John Murray, London, 1911.
- ROSS R. Memoirs: with a full account of the great malaria problem and its solution. John Murray, London, 1923.
- RUSSEL PF. Man's Mastery of Malaria. *Oxf. Univ. Press*, London 1955.
- SIGERIST HE. The term "Plasmodium falciparum". *Bull Hist Med*. 1942, 11, 587-8.
- SCOTT HH. A History of Tropical Medecine. Edward Arnold & Co. London, 1926.
- STEPHENS JWW. A new malaria parasite of man. *Am J Trop Med. & Paras*. 1922, 16, 383-6.
- THEODORIDES J. Alphonse Laveran (1845-1922). *Hist Sci Med*. 1973, 225-31.
- VOELCKEL J. Le Dr. Alcide Treille et les hematozoairistes. *Cahiers ORSTOM. Entomo Méd Paras*. 1980, 18, 101-2.
- WENDSDORFER WH & MCGREGOR IA. (edit), Malaria. Principles and Practice of malariology (2 vol.) Churchill Livingstone, Edinburg London 1988.