

Malaria

Walther H. WERNSDORFER & Gunther WERNSDORFER

Abstract: Malaria. Despite major advances in the control of malaria, the disease has remained one of the important causes of suffering and death of man. Estimates of the annual global incidence of symptomatic malaria amount to 300-500 million cases, leading to the death of 1.1 to 2.7 million persons, mostly young children. Following a historical review, covering man's association with malaria from early records up to the 21st Century, the various components of the biological system of malaria and their interactions are described in detail. The chapter on the epidemiology of malaria explains the relative importance of the factors involved in the transmission of the disease. It also illustrates the obstacles facing future attempts to fight malaria in hyper- and holo-endemic tropical areas where only innovative approaches to disease control are likely to improve the prospects of success.

Key words: Malaria, plasmodia, anopheline mosquitoes, epidemiology, environment.

Inhaltsübersicht

| | |
|---|-----|
| 1. Einführung | 695 |
| 2. Entwicklungszyklus von <i>Plasmodium (Laverania) falciparum</i> | 699 |
| 3. Der Parasit | 702 |
| 4. Der Vektor | 703 |
| 5. Der Mensch | 708 |
| 6. Die Umwelt | 709 |
| 7. Epidemiologie | 711 |
| 8. Geographische Verteilung der Malaria | 712 |
| 9. Ausblick | 714 |
| 10. Zusammenfassung | 714 |
| 11. Literatur | 714 |

1. Einführung

„Malaria“ ist die übliche Bezeichnung für klinisch manifeste oder oligosymptomatische Infektionen mit Parasiten der Gattung *Plasmodium*. Der Begriff ist in Zeiten des römischen Imperiums entstanden und leitet sich aus der lateinischen Bezeichnung für schlechte oder unheilvolle Luft ab. Obgleich sich der Begriff zunächst nur auf menschliche Infektionen mit *Plasmodium* bezogen hatte, wurde er später auf sämtliche Infektionen mit Angehörigen der Familie Plasmodiidae bei Vertebraten ausgedehnt.

Im Laufe späterer Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die menschliche Malaria ausschließlich

durch Diptera der Gattung *Anopheles* übertragen wird. Die Überträger brüten bevorzugt in Wasseransammlungen nahe der Nahrungsquellen für die Imagos, woraus sich die spanische und französische Bezeichnung der Malaria, nämlich „paludismo“ und „paludisme“ erklären.

Plasmodieninfektionen dürften die Menschheit seit deren Entstehung im Osten Afrikas begleitet haben. Diese Assoziation ist auch bei der Besiedelung anderer geographischer Zonen in Anwesenheit geeigneter *Anopheles*-Arten solange beibehalten worden als die klimatischen Anforderungen für die Entwicklung der Plasmodien im Vektor erfüllt waren. Diese klimatischen Anforderungen der Plasmodien sind artspezifisch. Hieraus erklärt sich die Beschränkung von *Plasmodium (Laverania)*

falciparum and *Plasmodium* (*Plasmodium*) *ovale* auf den tropischen und subtropischen Raum, während *P. (P.) vivax* und *P. (P.) malariae* weit in die gemäßigten Breiten, sogar bis an den Rand der Arktis vordringen konnten.

Die ältesten dokumentierten Hinweise auf Malaria stammen aus dem Pharaonenreich, nämlich der Edwin Smith chirurgische Papyrus 1600 v. Chr. (BREASTED 1930) und der Papyrus Ebers 1550 v. Chr. (GARNHAM 1966). In letzterem ist die Assoziation zwischen Schüttelfrost, Fieber und Splenomegalie beschrieben. Die ersten genauen klinischen Beschreibungen der Malariafieber stammen von HIPPOKRATES von Kos, etwa 400 v. Chr., und beziehen sich auf Beobachtungen in Kleinasien (BOYD 1949). Er beschrieb die klassische Trias von Schüttelfrost, Fieber und Schweißausbruch, die Periodizität und Gefährlichkeit verschiedener Malariaformen sowie deren Zusammenhang mit Splenomegalie. Hierbei wurde zwischen einer „Semitertiana“ mit hoher Sterblichkeitsrate – offenbar durch *P. falciparum* bedingt – und einer milderen „Tertiana“ (*P. vivax*) und einer „Quartana“ (*P. malariae*) unterschieden. Hippokrates bezeichnete die Quartana als das wenigst gefährliche und dauerhafteste Malariafieber, eine mehr als zwei Jahrtausende später auch wissenschaftlich untermauerte Beobachtung.

Der rege Austausch medizinischer Erkenntnisse zwischen dem hellenischen und dem römischen Raum und die Endemie im Mittelmeergebiet erklärt die Befassung römischer Ärzte mit dem Malariafieber, wobei CELSUS im 1. Jahrhundert n.Chr. eine Einteilung vorgeschlagen hatte, in welcher die Manifestationen von Falciparum-Malaria, Vivax-Malaria und Quartana unschwer zu erkennen sind. Diese Klassifikation wurde ein Jahrhundert später von GALEN übernommen und blieb in Europa bis spät ins 19. Jahrhundert bestimmend in der medizinischen Lehre.

Kontroverse herrscht auch heute noch hinsichtlich der Geschichte der Malaria auf dem amerikanischen Kontinent. Historische Quellen weisen darauf hin, dass *P. vivax* und *P. malariae* bereits in präkolumbianischer Zeit in Amerika endemisch waren und dorthin aus dem ostasiatischen Raum im Zuge der Migration über die damals noch intakte Festlandbrücke vor dem Entstehen der Beringstraße gebracht wurde. Die gemeinsame Ethnik von mongolischen und indianischen Völkern steht außer Zweifel. Auch die Beschränkung auf *P. vivax* und *P. malariae* ist erklärbar, da *P. falciparum* im Ursprungsgebiet der Wanderung entweder nicht endemisch war oder aber im Laufe der jahrelangen Wanderung der Wirte durch arktische und gemäßigte Klimata zu einem natürlichen Ende gekommen ist. Es gibt auch Hinweise darauf, dass sich *P. vivax* an neotropische Primaten adaptiert hat und zu *P. (P.) simium* wurde, wäh-

rend *P. malariae* sich in ähnlicher Weise zu dem morphologisch nahestehenden *P. brasilianum* entwickelt hat. *Plasmodium falciparum* ist in der Neuen Welt offenbar mit den spanischen Eroberern angekommen, mit gefährlichen Folgen für die ansässige Bevölkerung. Später, im Laufe der Besiedelung aus Südeuropa und Afrika, erfolgte insbesondere in Mittel- und Südamerika weitere Einschleppung von *P. falciparum* und sogar *Anopheles gambiae* (sensu stricto) konnte einen großen transatlantischen Brückenkopf in Brasilien aufbauen, welcher erst gegen Mitte des 20. Jahrhunderts eliminiert wurde.

Obleich verschiedene Mittel, meist pflanzlicher Herkunft, zur Behandlung der Malariafieber herangezogen wurden, hat sich bis in die Neuzeit kein einziges dieser „Therapeutika“ als ausreichend wirksam herausgestellt. Der große Durchbruch ereignete sich gegen Mitte des 17. Jahrhunderts in Südamerika mit der „Entdeckung“ der fiebersenkenden Wirkung der Rinde eines peruvianischen Baums. Diese Medizin war der einheimischen Bevölkerung von Peru schon seit längerem bekannt. Historischen Quellen zufolge hatte die Gräfin von Chinchón, Gattin des damaligen Vizekönigs von Peru, die Baumrinde zur Behandlung einer fieberhaften Erkrankung mit spektakulärem Erfolg erhalten. Die peruanische Rinde wurde um das Jahr 1640 erstmals nach Europa gebracht und zur Behandlung von Malariafieber verwendet. Der Baum wurde von Linné in Erinnerung an die Gräfin von Chinchón als *Cinchona* benannt. Obgleich die Benennung auf einem Schreibfehler beruht, blieb der Name erhalten und die Gräfin wie auch die Rinde mussten noch weitere sprachliche Unbill durch die Bezeichnung „Chinarinde“ erleiden. Jedenfalls trat die *Cinchona*-Rinde einen Siegeszug in aller Welt an, woran die vorwiegend im 18. Jahrhundert angelegten *Cinchona*-Plantagen in Südamerika, Indien und Indonesien maßgeblichen Anteil hatten. Da die Behandlung mit der Rinde umständlich war, beschäftigten sich PELLETIER & CAVENTON um 1820 mit der Extraktion der reinen Alkaloide (SCOTT 1939). Die Rinde hat, je nach Herkunft, einen Alkaloidanteil von 8-10 %. Die vier Hauptalkaloide sind Chinin (~90 %), gefolgt von Chinidin (~8 %), Cinchonin (1 %) und Cinchonidin (1 %).

Die klinische Wirkung der vier *Cinchona*-Hauptalkaloide wurde 1866-1868, also noch vor der Entdeckung des ersten menschlichen Malariaerregers, in einer 3617 Malariapatienten umfassenden Studie der Madras *Cinchona* Kommission (1870) in Südindien verglichen. Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin wurden gemäß identischem Dosisschema verabreicht, wobei Chinidin und Cinchonin die höchste Heilungsrate zeigten, gefolgt von Chinin und schließlich Cinchonidin. Zum gleichen Ergebnis kamen GIEMSA & WERNER im Jahre 1915, knappe 50 Jahre später bei ihren Untersu-

chungen mit einem Modell der Vogel malaria (*Plasmodium relictum* in Sperlingen). Nach einem weiteren halben Jahrhundert stellte sich die Gültigkeit der ursprünglichen Studie schließlich auch bei *P. falciparum* heraus (WHITE et al. 1981; WERNSDORFER 1987). Dass Chinin das Mittel der Wahl zur Behandlung der Malaria wurde, ist dessen quantitativem Vorwiegen in der *Cinchona*-Rinde und der relativ guten Verträglichkeit zuzuschreiben. Chinidin, an sich das Alkaloid mit der höchsten klinisch-parasitologischen Aktivität gegen Malaria, war wegen seiner anti-arrhythmischen Wirkung für lange Zeit ein fester Bestandteil des kardiologischen Arzneischatzes, und erst vor wenigen Jahrzehnten in dieser Rolle von besser verträglichen Synthetika abgelöst worden.

Im Zuge der Fortschritte auf den Gebieten von Mikrobiologie und Histopathologie fand auch die Malaria im frühen 19. Jahrhundert zunehmende Beachtung. So hat MECKEL von HELMSBACH 1847 das Vorkommen von schwarzen Granula im Blut einer schwerkranken Malariapatientin beschrieben. Nachdem Pigmentablagerungen im Gehirn und in der Milz bei der Malaria bekannt waren, lag der Schluss nahe, dass die Erkrankung zu pathologischer Pigmentproduktion führt, deren Quelle offenbar abgebautes Haemoglobin war. Auch LAVERAN bemerkte Pigmentgranula in Erythrozyten von Malaria-kranken. 1880 beobachtete er in Algerien im Blut eines Patienten die Exflagellation eines Parasiten, der heute als *Plasmodium falciparum* (*Laverania falcipara*) bekannt ist (LAVERAN 1884). Vier Jahre später bewies GERHARDT, dass Malaria bei Gesunden durch die Inokulation von Blut Malariakranker ausgelöst werden kann (GERHARDT 1884). Hierdurch geriet die schon früher in Zweifel gezogene Theorie einer miasmatischen Genese der Malaria endgültig ins Wanken.

1885 beobachtete GOLGI zwei morphologisch unterschiedliche Parasitenarten im Blut von Kranken mit Tertiana und Quartana (GOLGI 1885), welche später als *P. vivax* und *P. malariae* beschrieben wurden (GRASSI & FELETTI 1892). Die vierte humanspezifische Plasmodienart, *P. ovale*, wurde erst 1922 beschrieben (STEPHENS 1922).

Die ersten Beobachtungen der Malariaparasiten mussten sich in Ermangelung geeigneter Färbeverfahren der Untersuchung von Nativblut bedienen. ROMANOWSKY entwickelte 1890 durch die Verwendung von Eosin und Azur-Methylenblau ein Färbeverfahren, welches eine klare Darstellung und Differenzierung von Blutzellen sowie die Erkennung morphologischer Einheiten der Malariaparasiten zulässt (ROMANOWSKY 1890, 1891). Die wichtigsten späteren Routineverfahren zur Darstellung der Malariaparasiten, z. B. nach GIEMSA, LEISHMAN, FIELD & WRIGHT, sind Modifikationen der ursprünglich von ROMANOWSKY entwickelten Formel.

Mit der zunehmenden Aufklärung der Entwicklung der Malariaparasiten im menschlichen Blut und der Erkennung von geschlechtlichen Formen, Gametozyten, trat wieder die Frage des Infektionswegs in den Vordergrund. 1897 untersuchte ROSS in Indien die Entwicklung von *P. falciparum* Gametozyten in *Culex*, *Aedes* und *Anopheles*, aber nur in *Anopheles* kam es zur Ausbildung von Oozysten. 1898 setzte er die Beobachtungen mit dem Vogelparasiten *Plasmodium* (*Haemamoeba*) *relictum* in *Culex pipiens fatigans* fort und konnte sämtliche Stadien der Sporogonie dokumentieren. Zur gleichen Zeit klärten GRASSI und Mitarbeiter sowie BASTIANELLI & BIGNAMI in Italien die Übertragung von *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* und *P. malariae* durch *Anopheles* spp. auf (GRASSI et al. 1899; BASTIANELLI & BIGNAMI 1899). Diese Erkenntnisse zeitigten die ersten logischen Ansätze zur Unterbrechung der Malariaübertragung mittels Vektorbekämpfung, hauptsächlich durch Beseitigung von Moskitobrutplätzen im peridomestischen Bereich und Erschwerung des Kontakts zwischen Mosquito und Mensch.

Obleich die Sporoziten eindeutig als infektiöses Agens für die Auslösung der Malaria identifiziert waren, blieb das weitere Schicksal der Sporoziten im Vertebraten-Wirt verborgen. Die 1903 von SCHAUDINN publizierte und später als unhaltbar erwiesene Beobachtung des Eindringens von *P. vivax* Sporoziten in Erythrozyten stand der erst 48 Jahre später von SHORTT und Mitarbeitern erfolgten Aufklärung der präerythrozytären Entwicklung der Malariaerreger im Wege (SHORTT & GARNHAM 1948; SHORTT et al. 1951).

Die Kenntnis von wichtigen Teilen des Entwicklungszyklus der humanpathogenen Malariaerreger und der Ausbau der mikroskopischen Malariadiagnostik führten auch zu einem sinnvolleren Einsatz des bis dahin einzigen Medikaments zur Therapie der Malaria, Chinin. So wurden geeignete Dosisschemata zur Behandlung der verschiedenen Formen der Malaria entwickelt, und KOCH (1890) führte mit Erfolg die prophylaktische Verwendung von Chinin in hyperendemischen Gebieten Ostafrikas ein – jedoch nur als Übergangslösung bis zum Erwerb ausreichender individueller Semi-Immunität.

Der Erste Weltkrieg konfrontierte die Konfliktparteien auf vielen Schauplätzen mit Malariaproblemen, wobei die Unterbrechung des Nachschubs von Chinin eine führende Rolle spielte. So waren die Länder der Donaumonarchie, Deutschland und die Türkei von den Chininquellen vollständig abgeschnitten und auch die Gegenseite litt durch die Seeblockade erheblichen Mangel. Auf dem Kriegsschauplatz der Dardanellen sollen die Verluste durch Malaria die Ausfälle durch direkte Kriegsfolgen weit aufgewogen haben. So ist verständ-

Abb. 1: Sporozoiten, *Plasmodium falciparum*.



Abb. 2: Gewebeschiizont = prä-erythrozytärer Schizont. Leber, *Plasmodium berghei*.

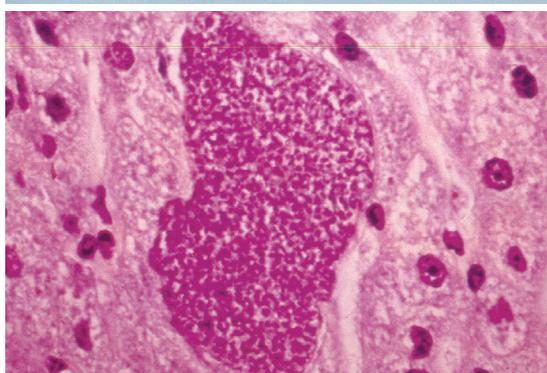


Abb. 3: Junge Trophozoiten, *Plasmodium falciparum*.

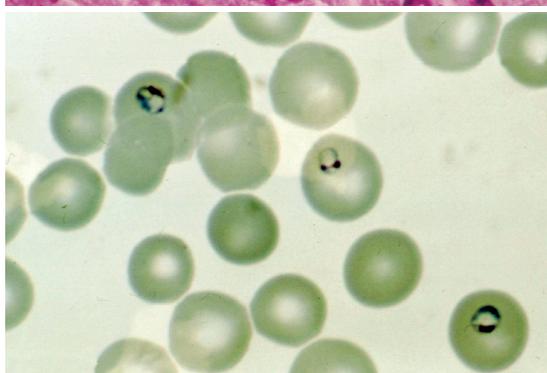
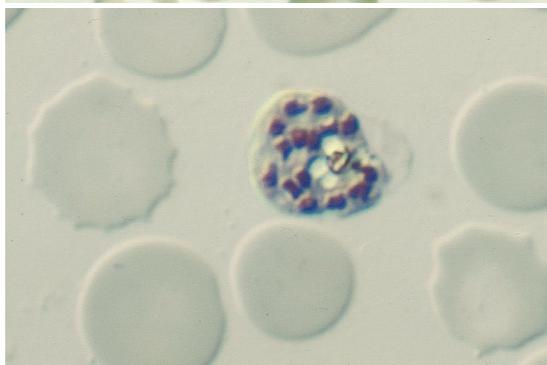


Abb. 4: Schizont, *Plasmodium falciparum*.



lich, dass sich insbesondere die pharmazeutische Industrie in Mitteleuropa nach Kriegsende der Entwicklung synthetischer Malariamittel zuwandte. Diese Forschung stützte sich vorwiegend auf den Einsatz von Tiermodellen, insbesondere Vogelmalarien (*Haemamoeba* und *Giovannolaia* spp.). Mit der Entdeckung von Pamaquin, einem 8-Aminochinolin, war 1925 der erste Erfolg zu verzeichnen (SCHULEMANN 1932), jedoch wusste man damals mit dem nur schwach blutschizontoziden Medi-

kament nicht viel anzufangen. Das 1930 entwickelte Mepacrin (Atebrin) hingegen erwies sich als ausreichend wirksames Mittel zur Chemoprophylaxe und Behandlung der Malaria (MAUSS & MIETZSCH 1933). Es löste das weniger gut verträgliche Chinin in der Therapie der unkomplizierten Malaria ab und blieb bis nach dem 2. Weltkrieg in Verwendung als es der 2. Generation der synthetischen Malariamittel Platz machen musste. Zu diesem Zeitpunkt war Mepacrin als Blutschizontozid noch universell wirksam.

Die Malariaforschung in der Zwischenkriegszeit und im 2. Weltkrieg hat durch den Einsatz der Malariotherapie in der Behandlung der Neurosyphilis entscheidende Impulse und Erfolge verzeichnet. Das durch von WAGNER-JAUREGG 1922 begründete Verfahren nutzte die Induktion von Fieber, vor allem durch *P. vivax*, zur Unterbrechung des Fortschreitens der progressiven Paralyse. Nach erfolgreicher Malariotherapie mussten die Malariainfektionen medikamentös beseitigt werden. Dies bot die Gelegenheit zu umfangreichen klinisch-parasitologischen, therapeutischen Studien.

Der 2. Weltkrieg brachte wiederum eine Intensivierung der Malariaforschung, vor allem auf den Sektoren der medikamentösen Therapie und der Vektorbekämpfung, deren Ergebnisse den Grundstein der intensiven Malariabekämpfung legen sollten. Die Entdeckung der Nager-spezifischen *P. (Vinckeia)* Art *P. berghei* fiel bereits in die Nachkriegszeit (VINCKE und LIPS 1948). Ihr folgte die Entdeckung von *P. vinckei* (RODHAIN 1952), *P. chabaudi* (LANDAU 1965) und *P. yoelii* (LANDAU & KILLICK-KENDRICK 1966). Diese Plasmodien-Arten wurden zur Basis viel verwendeter Modelle der Nagermalaria (COX 1988).

Die Einführung der 4-Aminochinoline (Chloroquin und Amodiaquin), mehrerer Folsäure-Antagonisten und des 8-Aminochinolins Primaquin, sowie die Entwicklung von residuellen Insektiziden der Klasse der Chlorkohlenwasserstoffe geht auf die Ära des 2. Weltkriegs zurück. In der Folgezeit wurde die Anwendung der neuen Mittel systematisch mit dem Ziel der Ausrottung der Malaria in nationalem Rahmen vorangetrieben. Auf diese Weise wurden die europäischen Mittelmeerländer und die USA malariefrei. Das Beispiel dieser Erfolge veranlasste die Weltgesundheitsorganisation (WHO), ein internationales Programm mit dem Ziel der Elimination der Malaria in Ländern mit instabiler Malaria ins Leben zu rufen. Im Laufe dieses Programms wurde etwa die Hälfte aller endemischen Gebiete von der Seuche befreit. Allerdings scheiterten auch einige Programme an politischer und finanzieller Instabilität sowie durch Bürgerkrieg, interne und internationale Konflikte.

Technische Probleme wie Arzneimittelresistenz der Malariaerreger und Insektizidresistenz von Vektoren erzwangen das Ausweichen auf neue Medikamente, z. B. die Verwendung von Sulfonamid-Pyrimethamin Kombinationen oder Mefloquin, und auf neue Insektizide, z. B. organische Phosphorsäureester oder Carbamazin, oder aber die Einführung innovativer Techniken der Vektorbekämpfung.

Im ausgehenden 20. Jahrhundert, nämlich 1980, gelang schließlich die Aufklärung der letzten Lücken des Entwicklungszyklus von *P. vivax*, *P. ovale* und *P. cynomolgi* durch die Entdeckung der für die Rückfälle verantwortlichen latenten Parasitenformen (Hypnozoiten), in der Leber der Vertebraten-Wirte durch KROTOSKI et al. (1982a, b).

Die Malaria kann als Beispiel eines über Jahrtausende hinweg perfektionierten und relativ flexiblen biologischen Systems gelten, in welchem Parasit, Vektor, Mensch und Umwelt zusammenspielen. Dieses biologische System ist auch der Hauptgegenstand der nachstehenden Sektionen, während für klinische und therapeutische Aspekte auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen wird.

2. Entwicklungszyklus von *Plasmodium (Laverania) falciparum*

Die für die Infektion des Vertebraten-Wirts verantwortliche Form des Parasiten ist der Sporozoit (Abb. 1). Bei dem Stich des infektiösen Vektors werden die Sporozoiten mit dem Mückenspeichel in die Stichwunde injiziert. Sie erreichen den Blutkreislauf im Wege über die in der Stichwunde entstandene Blutansammlung. Sporozoiten bleiben im peripheren Blut für bis zu 30 Minuten nachweisbar. Bis zu diesem Zeitpunkt haben sie entweder die Leber erreicht oder sie fallen unspezifischer, mit Inaktivierung verbundener Phagozytose im Blut anheim. In der Leber dringen die Sporozoiten entweder direkt in Hepatozyten ein oder sie erreichen diese im Wege über Leberphagozyten (Kupffersche Sternzellen). Im Hepatozyten nimmt der Sporozoit eine abgerundete Form an, wobei das Zytoplasma den runden Chromatinkörper umgibt. Hierauf erfolgen Chromatinteilungen in Intervallen von 8-8,5 Stunden, unter Bildung eines prä-erythrozytären Schizonten (Gewebeschizont, Abb. 2). Der enge Intervallbereich ist auf die nahezu homöothermen Bedingungen in der Leber zurückzuführen. Zunächst liegen die Chromatinkörper in einer einheitlichen Zytoplasmamasse. Später unterteilen sich diese Körper unter Bildung von Tochterzysten. Im Laufe von 5½ Tagen wächst der prä-erythrozytäre Schizont auf einen Durchmesser von etwa 60 µm an, die zytoplasmatische Masse teilt sich den einzelnen Chromatinkörpern, etwa 30.000 an der

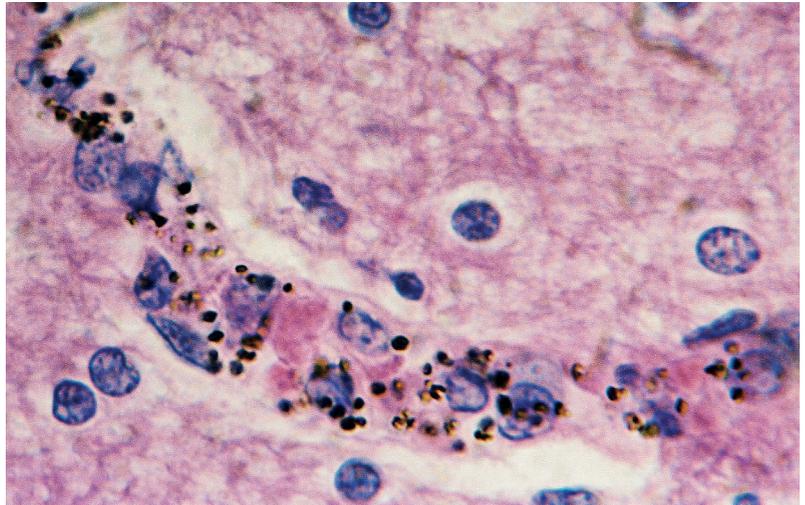


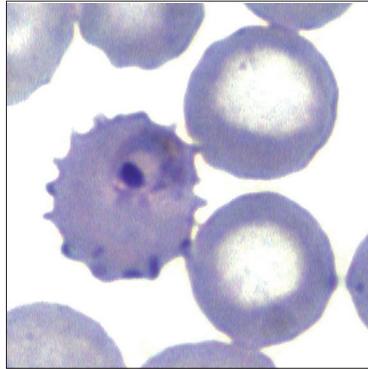
Abb. 5: Parasitierte Erythrozyten in menschlicher Gehirnkapillare, *Plasmodium falciparum*.

Zahl, unter Bildung der prä-erythrozytären Merozoiten zu, welche nach Ruptur des nunmehr reifen prä-erythrozytären Schizonten in den Blutkreislauf gelangen und dort Erythrozyten infizieren. Die prä-erythrozytäre Entwicklung endet mit der Merozoitenbildung. Es erfolgt keine Rückinfektion von Leberzellen durch Merozoiten.

Die Aufnahme des Merozoiten in den Erythrozyten ist kein aktiver Invasionsprozess, sondern eine durch den Parasiten ausgelöste Interiorisierung unter Verschiebung des Spektringerüsts des Erythrozyten und einer Invagination der Erythrozytenmembran, welche nun in umgekehrter Struktur den interiorisierten Merozoiten umschließt (AIKAWA 1988). Der Merozoit nimmt unter Bildung einer Vakuole rasch die typische Form des jungen Trophozoiten an (Abb. 3). Im Laufe der folgenden 30 Stunden wächst der Trophozoit und bildet pseudopodiale Strukturen aus. Unter Zunahme des Zytoplasmas verkleinert sich die Vakuole und als Folge des Hämoglobinabbaus entstehen Pigmentgranula. Schließlich erfolgt die erste Teilung des Chromatinkörpers, welche die eigentliche Schizogonie einleitet. Innerhalb der nächsten 18 Stunden erfolgen im Durchschnitt weitere 4 Teilungen. Nach der letzten Chromatinteilung erhalten die Chromatinkörper ihre individuellen Zytoplasmaanteile unter Bildung der erythrozytären Merozoiten. Der reife Schizont (Abb. 4) enthält im Durchschnitt 24-36 Merozoiten. Das vorher über den gesamten Parasiten verstreute Pigment tendiert zur Zusammenballung in der Mitte oder am Rande des reifen Schizonten. Bei *P. falciparum* spielt sich der spätere Teil der Blutschizogonie nicht im zirkulierenden Blut ab, sondern die infizierten Erythrozyten lagern sich innerhalb von 8 bis spätestens 26 Stunden nach Aufnahme der Merozoiten in den Erythrozyten an Endothelzellen der kleinen Blutgefäße an (Abb. 5), wo der Rest der insgesamt 48 Stunden dauernden Blutschizogonie stattfindet. Diese für *P. falciparum*

parum typische „Sequestration“ wird durch die Ausbildung von knotigen Strukturen („knobs“) in der Erythrozytenmembran bewirkt (Abb. 6), welche für den Brückenschlag zu den Endothelzellen des Wirts verantwortlich sind.

Abb. 6: Trophozoit von *Plasmodium falciparum* in einem Erythrozyten mit „knobs“.



Die vom reifen Schizonten freigegebenen Merozoiten dringen nunmehr in neue, noch nicht infizierte Erythrozyten ein und lösen weitere Schizogonie aus. Diese ungeschlechtlichen Formen sind nicht infektiös für den Vektor (*Anopheles* spp.). Hierzu sind weibliche und männliche Gametozyten (Abb. 7) erforderlich. Diese entstehen aus entsprechend vorprogrammierten Merozoiten. Bei *P. falciparum* haben die Gametozyten eine typische Bananenform. Die Gametozytogenese nimmt etwa 12 Tage in Anspruch und findet in den Stadien 1-3 unter Sequestration in der Milz statt. Frische Malariafälle sind daher während der ersten 11 Tage nach Patenz noch nicht für den Vektor infektiös.

Nimmt der geeignete Vektor männliche und weibliche infektionstüchtige Gametozyten mit einer Blutmahlzeit auf, so tritt beim weiblichen Gametozyten eine Reifung zum Gameten (Makrogamet) unter Abrundung und Austritt aus der Erythrozytenhülle ein. Der männliche Gametozyt bildet im Zuge der Exflagellation (Abb. 8) 6-8 reife, bewegliche, längliche Gameten (Mikrogameten, Abb. 9) aus. Nach Befruchtung des Makrogameten durch einen Mikrogameten bildet sich eine Zygote, welche für einige Zeit unbeweglich liegen bleibt und dann als Ookinet (Abb. 10, 11) aktiv zum Darmepithel des Vektors wandert. Am Ende dieser Wanderung wird das Epithel durchschritten und der Ookinet bleibt zwischen dem Darmepithel und der peritrophen Membran liegen, um dort im Laufe ungeschlechtlicher Teilungen zur Oozyste zu werden (Abb. 12). Die aus Teilung entstandenen Chromatinkörper liegen zunächst in einer homogenen Zytoplasmamasse. Es entstehen auch Tochterzysten innerhalb der Oozyste. Schließlich nehmen die Chromatinkörper und die dazugehörigen Zytoplasmaanteile längliche Gestalt an und die Oozyste ist dicht gefüllt mit unreifen Sporozoiten (Sporozyste, Abb. 13). Kurz darauf platzt die peritrophe Membran über der Sporozyste in Richtung der Körperhöhle des Vektors. Die noch unreifen Sporozoiten werden in die Hämolymphe entlassen und werden auf diesem Wege in alle Teile des Vektors geschwemmt. Von chemotaktischen Impulsen geleitet wandern sie schließlich zu den Speicheldrüsen (Abb. 14) und werden dort nach Bildung des typischen Oberflächenproteins innerhalb eines Tages zu reifen, infektionstüchtigen Sporozoiten. Die gesamte Sporogonie, d. h. die Entwicklung von der Aufnahme der infektionstüchtigen Gametozyten bis zur Bildung infektionstüchtiger Sporozoiten im poikilothermen Vektor ist temperaturabhängig und kann bei *P. falciparum* 8-28 Tage in Anspruch nehmen. Die Plasmodien sind lediglich in den Stadien von Zygote und Ookinet diploid, in sämtlichen anderen Stadien haploid.

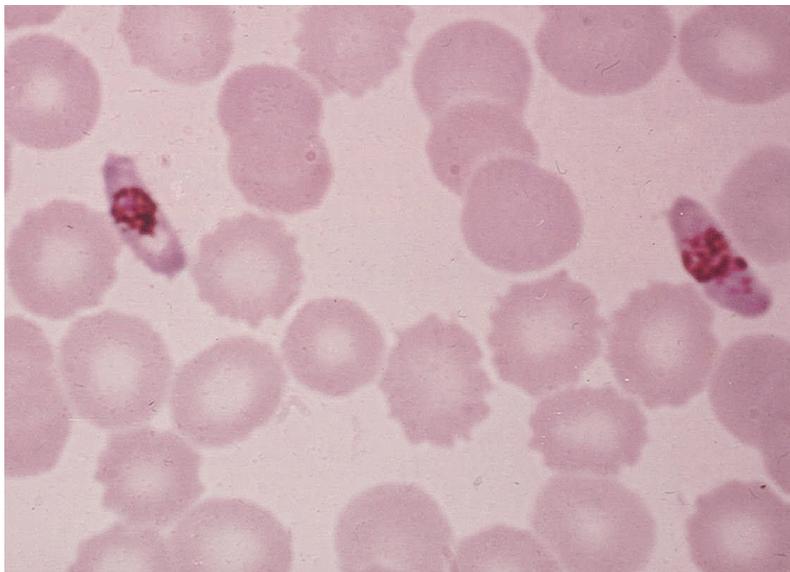


Abb. 7: Gametozyten, *Plasmodium falciparum*.

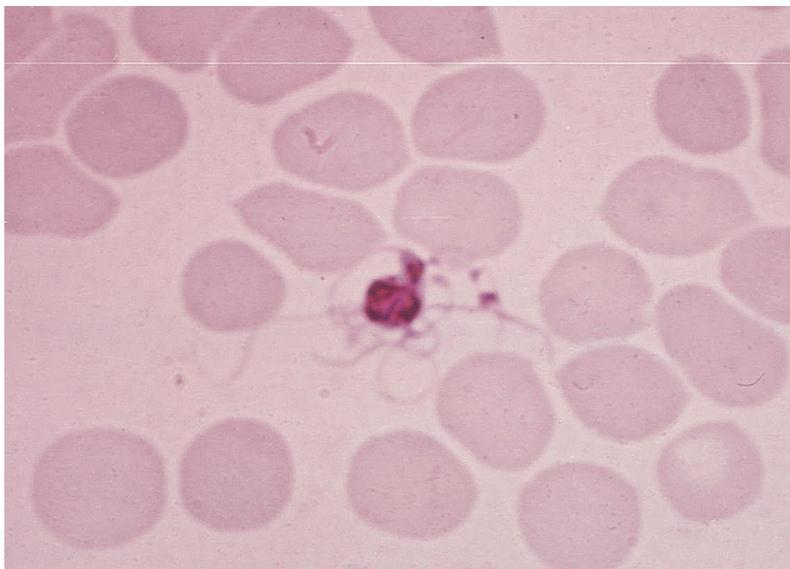


Abb. 8: Exflagellation eines männlichen Gametozyten.

Das epidemiologisch definierte „Inkubationsintervall“ umfasst den Zeitraum von der Inokulation infekti-



Abb. 9: Männlicher Gamet = Mikrogamet.



Abb. 10: Ookinet kurz nach der Ruhephase.



Abb. 11: Ookinet auf aktiver Wanderschaft.

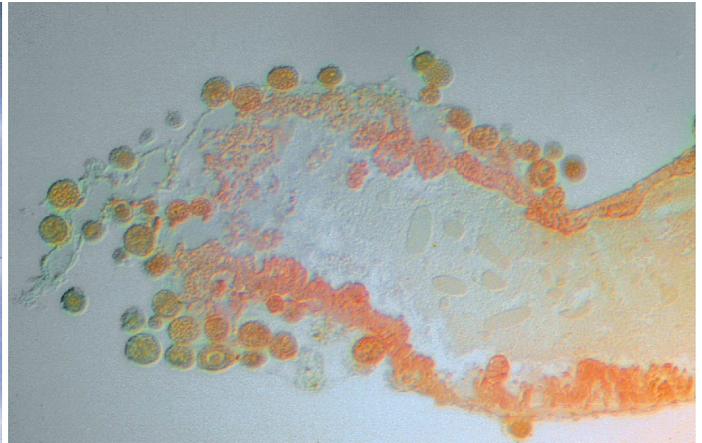


Abb. 12: Oozysten, *Plasmodium falciparum*, Längsschnitt *Anopheles stephensi*.

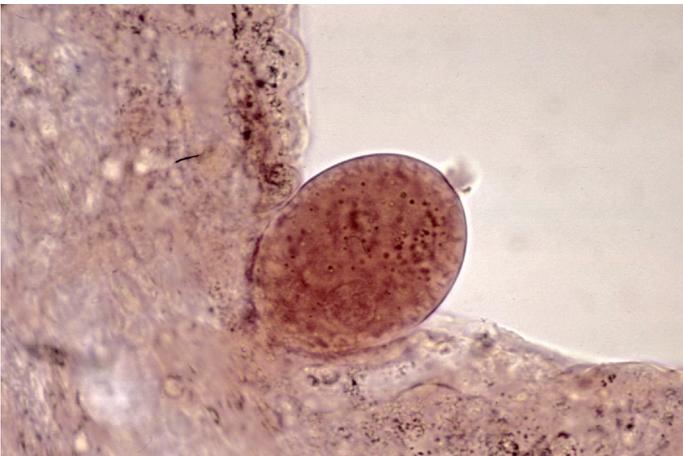


Abb. 13: Oozyste im fortgeschrittenen Stadium.

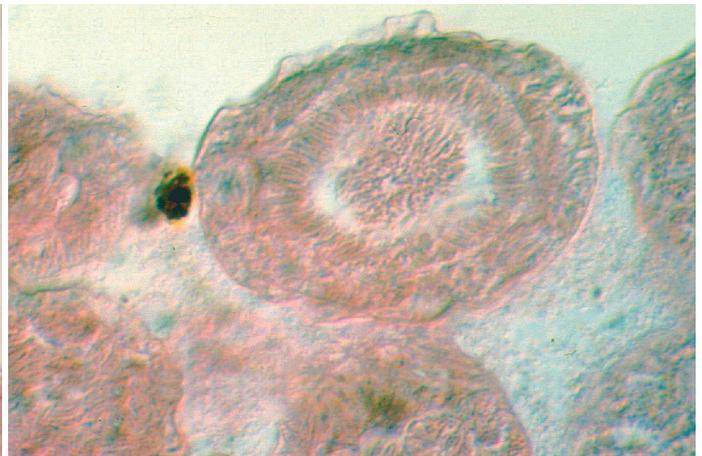


Abb. 14: Sporozyste mit Formierung der Sporozoiten.

onstüchtiger Sporozoiten in einen empfänglichen menschlichen Wirt bis zur Ausbildung neuerlicher infektionstüchtiger Sporozoiten nach Übertragung auf einen geeigneten Vektor. Dies ist die Summe von Präpatenzzeit, Zeitminimum zur Bildung von Gametozyten, und der Dauer der Sporogonie. Für *P. falciparum* liegt das Inkubationsintervall bei einem Minimum von 26 Tagen.

Die Beschreibung des Entwicklungszyklus von *P. falciparum* trifft auch für *P. malariae* und *P. knowlesi* zu. Bei *P. vivax*, *P. ovale* und *P. cynomolgi*, d.h. Parasitenarten mit echten Relapsen, kann sich ein Teil der infektiösen Sporozoiten nach Erreichen der Hepatozyten in latente „Hypnozoiten“ umformen, um nach längeren Zeitintervallen neuerliche prä-erythrozytäre Schizogonie und so-



Abb. 15: Speicheldrüse von *Anopheles stephensi* mit Sporozoiten.

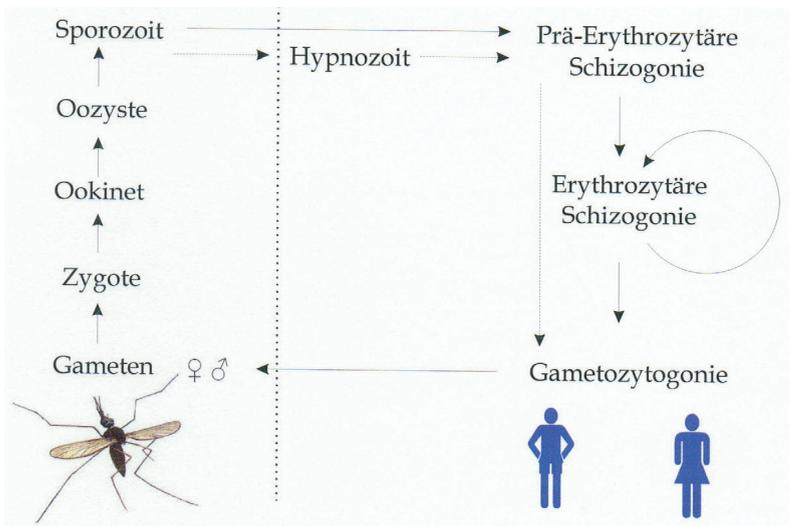


Abb. 16: Schematischer Entwicklungszyklus der menschenpathogenen Plasmodien. Der Weg über Hypnozoiten betrifft nur *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*.

mit Rückfälle der Malaria auszulösen (siehe schematischer Entwicklungszyklus Abb. 15).

3. Der Parasit

Die Malariaerreger gehören dem Unterreich Protozoa, dem Stamm der Apicomplexa, der Klasse Sporozoa, der Unterklasse Coccidiasina, der Ordnung Eucoccidiorida, der Familie Plasmodiidae und der Gattung *Plasmodium* an. Letztere umfasst nach GARNHAM 10 Untergattungen, nämlich *P. (P.)* mit 20 ausschließlich Primaten-spezifischen Arten, *P. (Laverania)* mit 2 Primaten-spezifischen Arten, *P. (Vinckeia)* mit 19 für Lemuren und niederere Säugetiere spezifischen Arten, *P. (Haemamoeba)*, *P. (Giovannolaia)*, *P. (Novyella)* und *P. (Huffia)* mit insgesamt 31 für Vögel spezifischen Arten, sowie *P. (Sauramoeba)*, *P. (Carinamoeba)* und *P. (Ophidiella)* mit insgesamt 40 für Reptilien spezifischen Arten (WERNSDORFER 1980).

Im Zusammenhang mit der menschlichen Malaria interessieren 6 Arten, welche den Untergattungen *P. (P.)* und *P. (Laverania)* angehören. Letztere Untergattung ist nur mit einer einzigen ausschließlich für den Menschen pathogenen Art, *P. (L.) falciparum* vertreten. Diese ausgesprochen stenoxenische Art wird als der phylogenetisch jüngste Malariaerreger angesehen (GARNHAM 1988). In der Untergattung *P. (P.)* finden sich 2 obligat menschenpathogene Arten, nämlich *P. (P.) vivax* und *P. (P.) ovale*, während *P. (P.) malariae* zugleich bei Menschen und anderen Primaten vorkommt, und *P. (P.) cynomolgi* sowie *P. (P.) knowlesi* vorwiegend Affen als Vertebraten-Wirt haben und Infektionen mit diesen Erregerarten nur gelegentlich bei Menschen beobachtet werden. Eine noch nicht geklärte Rolle der Pathogenität bei Menschen dürften Plasmodien der Ovale-Gruppe im südöstlichen Asien spielen. Auf Grund epidemiologischer Charakteristika und der hohen Stenoxenie von *P. ovale* für den Menschen und offenbar auch für den Vektor liegt es nahe, dass die dort gelegentlich beim Menschen beobachteten und als *P. ovale* diagnostizierten Infektionen auf morphologisch ähnliche Arten von *Plasmodium (P.)*, z. B. *P. (P.) simiovale* zurückzuführen sind und das eigentliche Vertebratenreservoir außerhalb von *Homo sapiens* zu suchen ist.

Plasmodium malariae gilt als der phylogenetisch älteste und bestadaptierte Malariaparasit des Menschen (GARNHAM 1988). Während unbehandelte Infektionen mit *P. falciparum* beim Nichtimmunen eine Fatalitätsrate von etwa 20 % haben, sind Todesfälle bei Infektionen mit *P. vivax* und *P. ovale* ausgesprochen selten. Langzeitige Infektionen mit *P. malariae* können eine Autoimmunkrankheit mit nephrotischem Syndrom und infauster Prognose auslösen.

Es bestehen keine ethnischen Unterschiede in der Empfänglichkeit des Menschen für Infektionen mit *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. malariae*. Im Gegensatz dazu sind Menschen tropisch-afrikanischer Herkunft kaum für *P. vivax* empfänglich, da sie fast ausschließlich der Duffy-negativen (Fy^-) Blutgruppe angehören und der Faktor Fy^+ als Rezeptor für die Merozoiten von *P. vivax* erforderlich ist (MILLER et al. 1973, MILLER 1977). Allerdings ist nicht ausgeschlossen, dass *P. vivax* Sporozoiten erfolgreich in Hepatozyten eindringen und dort eine prä-erythrozytäre Schizogonie auslösen können, welche jedoch nicht mehr zur Blutinfektion führt.

Unterschiede in der Infektionstüchtigkeit von *Plasmodium falciparum* sind bei einigen Anophelenarten beobachtet worden. So sind z. B. *Anopheles maculatus* und *A. annularis* in Nepal nur zur Übertragung Chloroquinempfindlicher Stämme von *Plasmodium falciparum* fähig, nicht aber zur Übertragung Chloroquin-resistenter. Ähnlich erwies sich *Anopheles atroparvus* in Italien, frü-

Tab. 1: Morphologie und physiologische Charakteristika der wichtigsten menschenpathogenen Malariaerreger.

| Parameter | <i>P. falciparum</i> | <i>P. vivax</i> | <i>P. ovale</i> | <i>P. malariae</i> |
|--|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Befallene Erythrozyten | alle Altersstufen | Retikulozyten | Retikulozyten | ältere RBK |
| Infizierter Erythrozyten | nicht vergrößert | vergrößert | vergrößert | nicht vergrößert |
| Mehrfachbefall des gleichen Erythrozyten | häufig | selten* | selten | selten |
| Chromatin der Trophozoiten | oft doppelt | selten doppelt* | einfach | einfach |
| Pigment | braunschwarz | gelbbraun, fein | schwarz, grob | schwarz, grob |
| Anzahl Merozoiten im reifen Schizont | 24-36 | 16-24 | 8-12 | 6-8 |
| Gametozyten | bananenförmig | rund | rund | rund |
| Dauer der Gametozytogenie | 12 Tage | 48-96 h | 48-96 h | 72-120 h |
| Dauer der erythr. Schizogonie | 48 h | 48 h | 48 h | 72 h |
| Anzahl Merozoiten im prä-erythrozytären-Schizonten | 20000-40000 | 10000 | 15000 | 2000 |
| Durchmesser der prä-erythrozytären-Schizonten | 60 µm | 45 µm | 70 µm | 45 µm |
| Obergrenze der Parasitämie | unbegrenzt | 150000 | 150000 | selten >50000 |
| Max.Verweildauer der Infektion im Menschen | 4 Jahre | 5 Jahre | 7 Jahre | lebenslang |

*Nur bei *Plasmodium vivax multinucleatum* häufig

her der lokale Überträger mediterraner *Falciparum*-Malaria, als nicht infizierbar mit tropischen *Plasmodium falciparum* Stämmen aus Afrika, Asien und Amerika (RAMSDALE & COLUZZI 1975).

Die natürliche Höchstdauer unbehandelter Infektionen mit *P. falciparum* liegt bei 4 Jahren, jene von *P. vivax* bei 5 Jahren und von *P. ovale* bei 7 Jahren. Für *P. malariae* ist die Lebensdauer des infizierten Menschen die Grenze (WERNSDORFER 1988).

Resistenz von *P. falciparum* gegen Chloroquin wurde erstmals 1959 beobachtet. Sie trat zeitgleich in den Grenzgebieten von Thailand und Kambodscha sowie Venezuela und Kolumbien auf (YOUNG & MOORE 1961; HARINASUTA et al. 1962), wobei in beiden Fällen die Selektion Chloroquin-resistenter Parasiten offenbar durch die massive Anwendung von chloroquiniertem Kochsalz verursacht wurde (PAYNE 1988). In der Folgezeit dehnte sich die Chloroquin-Resistenz von *P. falciparum* in Südostasien und in ganz Südamerika aus, um schließlich auch Afrika zu erreichen. Heute ist *P. falciparum* nur mehr in Zentralamerika Chloroquin-empfindlich, offensichtlich eine Folge mangelnder Kompatibilität zwischen Chloroquin-resistentem *P. falciparum* und den örtlichen Vektoren.

Kombinationen von Sulfonamiden und Pyrimethamin ersetzen seit 1975 zunehmend Chloroquin als Mittel der Wahl zur Therapie der *Falciparum*-Malaria. Aber auch gegen diese Kombination entwickelte *P. falciparum* zunehmend Resistenz in Südostasien, Südamerika und schließlich auch in Afrika. Dies zwang zum Einsatz alternativer Blutschizontozide, wie Mefloquin. Aber auch ge-

gen dieses 4-Chinolinmethanol wurde in Hinterindien vor 1 ½ Jahrzehnten Resistenz, im Sinne echter Multiresistenz, beobachtet (WERNSDORFER et al. 1994). Allerdings sprach *P. falciparum* auf die Kombination von Mefloquin und Artemisininderivaten (Artesunat oder Artemether) noch ausreichend an, was zur Postulation der Artemisinin-gestützten Kombinationstherapie (ACT) der multiresistenten Falco Ω gefasst. Die Abbildungen 17-32 zeigen typische Blutstadien von *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*.

4. Der Vektor

Obligate Vektoren für sämtliche Arten der Untergattungen *Plasmodium* (*Laverania*) und *Plasmodium* (*Plasmodium*) sind Diptera der Gattung *Anopheles*. Nur weibliche Anophelen übertragen die Malariaparasiten, da die männlichen Mücken keine Blutmahlzeiten nehmen. Von den über 420 bekannten *Anopheles*-Arten zeigten bisher nur 67 natürliche Sporozoiteninfektion der Speicheldrüsen. In weiteren 28 Arten gelang die experimentelle Infektion mit mindestens einer menschenpathogenen Plasmodienart. Lediglich 29 *Anopheles*-Arten sind offensichtlich für signifikante Malariaübertragung verantwortlich, vor allem in Gegenden mit reichem Gametozytenreservoir, d.h. in hyperendemischen und holoendemischen Gebieten. Die überwiegende Anzahl der zur Übertragung der menschlichen Malaria ungeeigneten *Anopheles*-Arten dürfte aus natürlichen Gründen im Sinne mangelnder Kompatibilität für die Infektion nicht empfänglich sein, andere Arten sind zu kurzlebig um die Infektion bis zum Stadium infektiöser Sporozoiten zu führen, andere wiederum frequentieren



Abb. 17: *Plasmodium falciparum*, Trophozoiten.



Abb. 18: *Plasmodium falciparum*, mittlerer Trophozoit mit Pigment.



Abb. 19: *Plasmodium falciparum*, Trophozoit. Erythrozyt mit Maurer-Flecken.

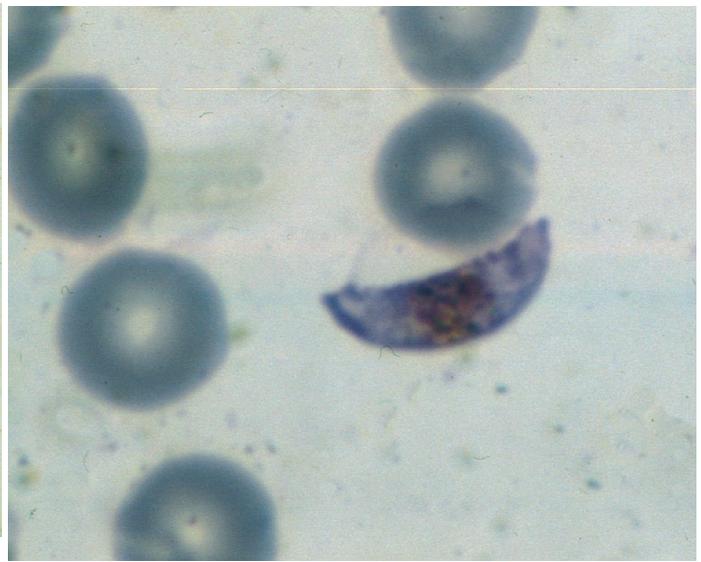


Abb. 20: *Plasmodium falciparum*, weiblicher Gametozyt.

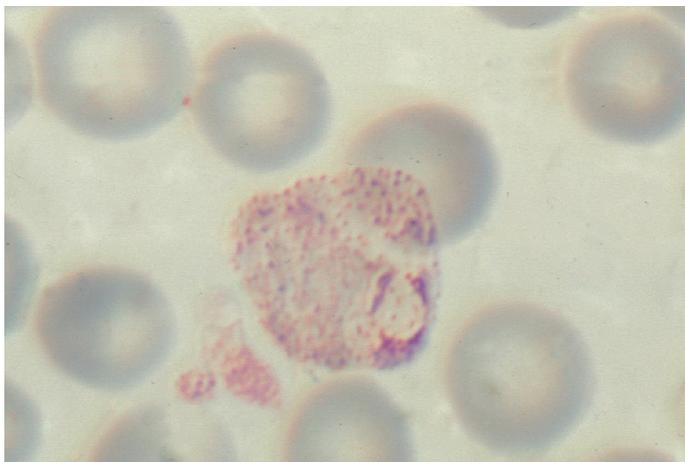


Abb. 21: *Plasmodium vivax*, junger Trophozoit, Schüffner-Tüpfelung.



Abb. 22: *Plasmodium vivax*, mittlerer Trophozoit, Schüffner-Tüpfelung.

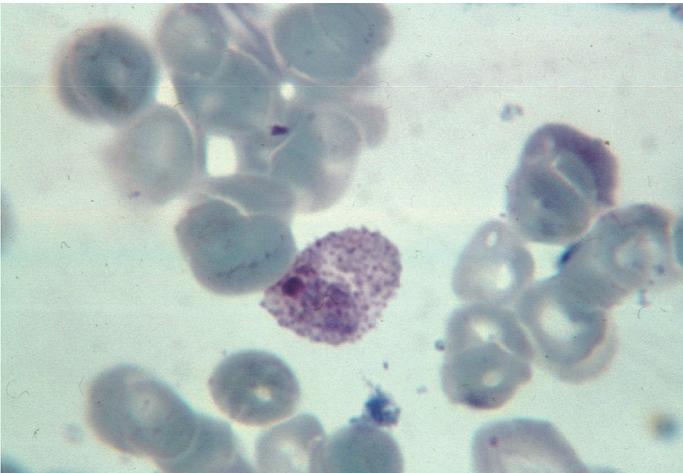


Abb. 23: *Plasmodium vivax*, junger Gametozyt.



Abb. 24: *Plasmodium vivax* var. *multinucleatum*, 2 Trophozoiten in einem Erythrozyten.

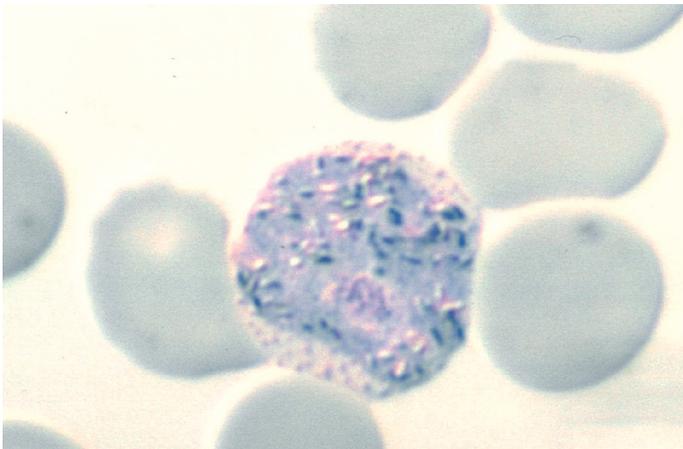


Abb. 25: *Plasmodium vivax* var. *wilsoni*, reifer weiblicher Gametozyt.



Abb. 26: *Plasmodium malariae*, junger Trophozoit, Bandform.



Abb. 27: *Plasmodium malariae*, fortgeschrittener Trophozoit, Bandform.

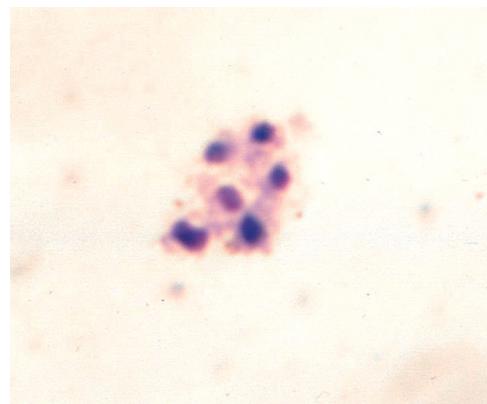


Abb. 28: *Plasmodium malariae*, Schizont im dicken Tropfen.

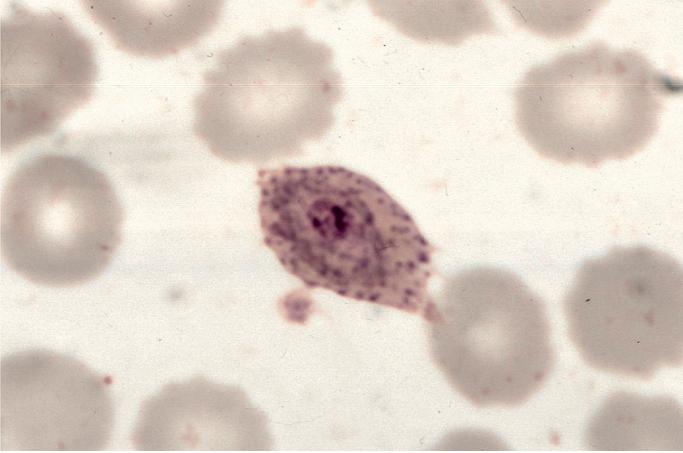


Abb. 29: *Plasmodium ovale*, Trophozoit, Schüffner-Tüpfelung.

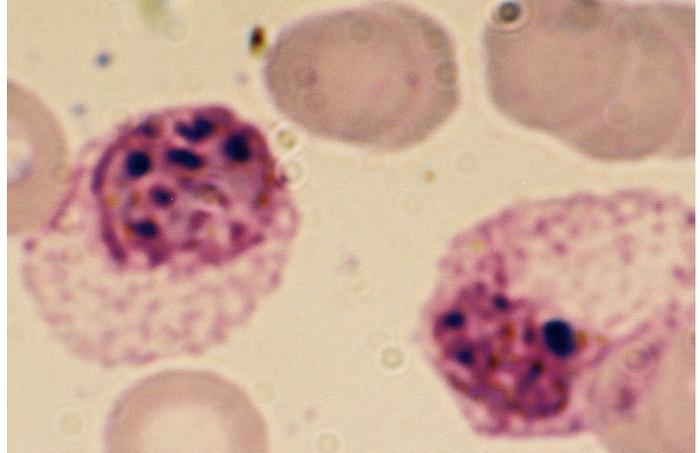


Abb. 30: *Plasmodium ovale*, Präschizonten.

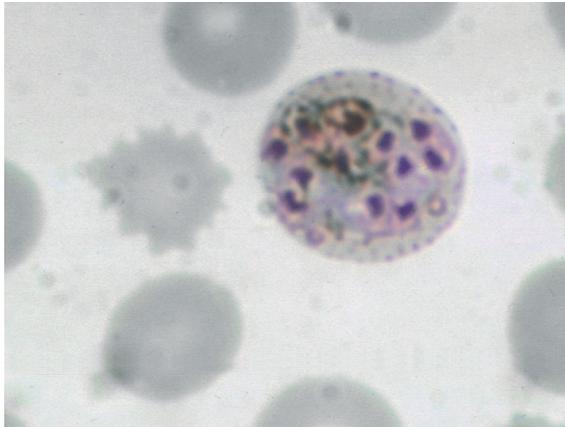


Abb. 31: *Plasmodium ovale*, reifer Schizont.

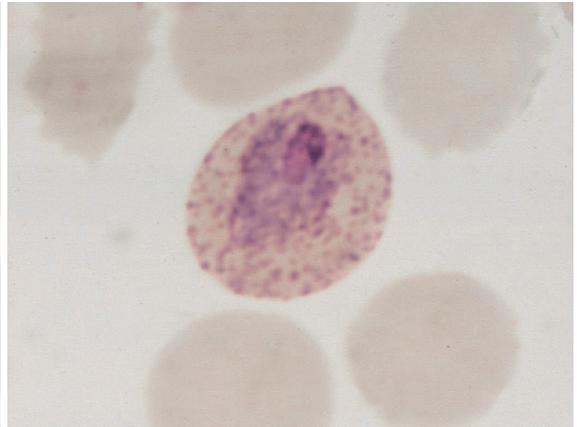


Abb. 32: *Plasmodium ovale*, weiblicher Gametozyt.

ausschließlich nichtmenschliche Blutquellen und kommen daher mit dem Pathogen nicht in Kontakt. Anophelen sind nachtaktiv, d.h. Eiablage und Blutaufnahme finden nur in der Zeit zwischen Abend- und Morgendämmerung statt.

Die Intensität der Malariaübertragung hängt von mehreren Faktoren ab, deren wichtigster die Frequenz der Blutmahlzzeiten beim Menschen ist. Sie ergibt sich aus dem Grad der Anthrophilie der Vektorart und der Stichfrequenz, welche dem gonotrophischen Zyklus entspricht. Auch die mittlere natürliche Überlebens-

dauer der Vektorart spielt eine wichtige Rolle, da diese für eine effiziente Übertragung über der Sporogoniedauer liegen muss. Klimatische Faktoren regulieren den gonotrophischen Zyklus, die Überlebenszeit der Mücken und die Dauer der Sporogonie. Dennoch kann es zu erheblichen Verschiebungen in der Intensität der Übertragung kommen, wenn sich der Zugang zum bevorzugten Blutwirt ändert.

Die 29 für signifikante Malariaübertragung verantwortlichen *Anopheles*-Arten sind in Tabelle 2 gemäß Vorkommen und Assoziation mit stabiler, intermediärer und instabiler Malaria aufgelistet. Keiner der Vektoren stabiler Malaria ist in der Neuen Welt beheimatet.

Anophelen sind Wasserbrüter und haben ausgeprägte artspezifische Vorlieben für gewisse Brutplätze. So bevorzugt *A. gambiae* s.l. seichtes, stehendes Wasser und kann auch in kleinflächigen Ansammlungen von Regenwasser, z. B. Hufeindrücken, brüten. Andere, wie *A. funestus* bevorzugen tiefes Wasser, wie in permanenten Bächen und Flüssen. Da sich die Verbreitung beider Spezies in Zentralafrika überschneidet, ist die ganzjährige Malariaübertragung in diesem Gebiet sichergestellt,

Abb. 33: Anopheleneier.

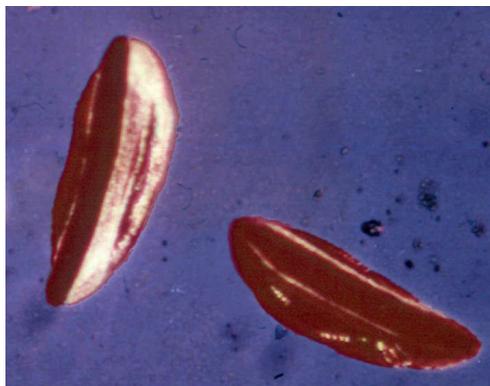
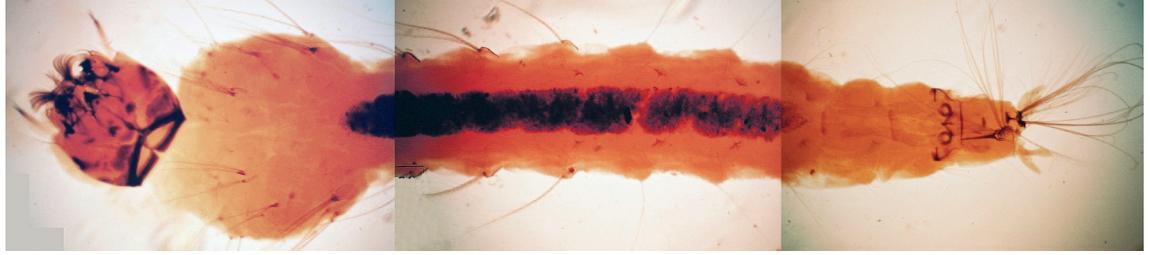


Abb. 34:
Anopheles Larve.



mit *A. gambiae* s.l. vorwiegend während und kurz nach der Regenzeit, und *A. funestus* während der Trockenzeit. Auch rasch fließende, relativ kühle Bäche eignen sich in den ruhigeren Randpartien durchaus als Brutplätze für gewisse Anophelenarten, z. B. *A. Algeriensis* im Mittelmeerraum. Während vor allem die Überträger stabiler Malaria meistens Süßwasser bevorzugen, gibt es auch hier Ausnahmen. *A. melas*, *A. stephensi*, *A. sudaicus* und andere Arten zeigen relativ hohe Toleranz für Salinität, welche bei *A. multicolor* am ausgeprägtesten ist. Diese Spezies hat auch die höchste, wohl durch die Umwelt bedingte natürliche Flugweite von über 10 km gegenüber 1 ½ km bei den meisten effizienten Vektoren. Die Adaptation von *A. multicolor* an arides Klima zeigt sich auch durch einen weitaus geringeren Einfluss niedriger relativer Luftfeuchtigkeit auf die Lebensdauer dieser Spezies. Unterschiedliche, artspezifische Unterschiede bestehen auch hinsichtlich Sonnenexposition, Vegetation und Untergrund der Brutplätze.

Intensität und Selektivität der Malariaübertragung werden weiterhin durch das Verhalten der adulten weiblichen Anophelen bestimmt, vor allem durch die Wahl der Ruheplätze, also Endophilie und Exophilie, aber auch durch den Ort der Blutmahlzeiten, also Exophagie im Freien oder Endophagie wenn die Blutmahlzeiten innerhalb der menschlichen Behausungen eingenommen werden.

Früher wurde angenommen, dass sich das Infektionsquantum, d.h. die Anzahl der Oozysten nicht auf die Lebenserwartung der Wirtsanophelen auswirkt. Diese Meinung hat sich jüngst als falsch herausgestellt. Hochgradige Infektionen beeinträchtigen das Überleben der Wirtsarthropoden sowohl durch mechanische Belastung als auch durch den Entzug lebenswichtiger Nährstoffe. Geringgradige Infektionen schädigen den Vektor jedoch kaum.

Die Entwicklung des Vektors vom Ei zur Imago ist temperaturabhängig. In tropischen Tieflandgebieten nimmt sie nur etwa 1 Woche in Anspruch, wobei aus den Eiern (Abb. 33) innerhalb von etwa 24-36 Stunden die Larven (1. Stadium) ausschlüpfen, die Entwicklung bis zum 4. Larvenstadium (Abb. 34) etwa 4-5 Tage in Anspruch nimmt und mit der Ausbildung zur Puppe abgeschlossen wird. Nach weiteren 24-48 Stunden befreit sich die Imago (Abb. 35 und 36) aus der Puppe. In ge-



Abb. 35: Weibliche Imago von *Anopheles multicolor*.



Abb. 36: Kopf einer weiblichen Anophelesmücke.

mäßigten Klimazonen nimmt die Entwicklung der aquatischen Stadien bei kühlem Wetter längere Zeit in Anspruch und kann, z. B. bei *A. plumbeus*, von der Eiablage bis zum Entstehen der Imago bis zu zwei Monate dauern. Da die Anophelenlarven keinen Syphon besitzen, liegen sie direkt unter der Wasseroberfläche und ernähren sich auch dort.

Als epidemiologisch wichtige Kriterien sind festzuhalten:

- Der anthropophile Index, d.h. der Anteil der beim Menschen eingenommenen Blutmahlzeiten als Proportion aller Blutmahlzeiten;

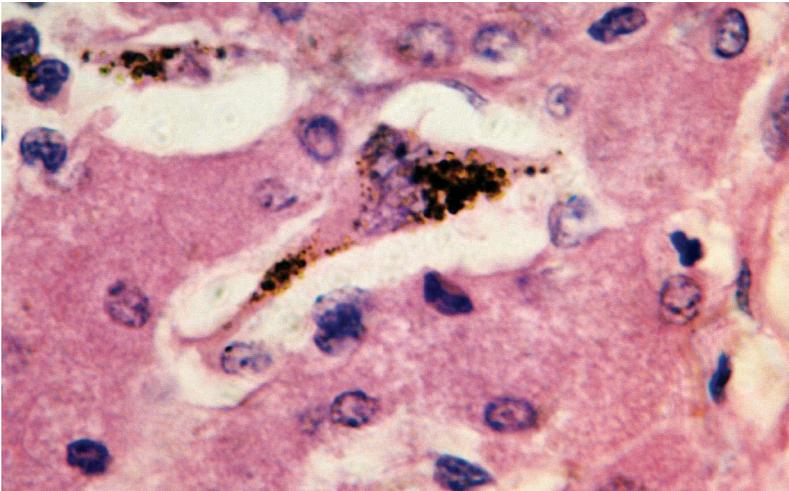


Abb. 37: Pigmentgefüllte Kupffersche Sternzelle, Leber (Falciparum-Malaria).

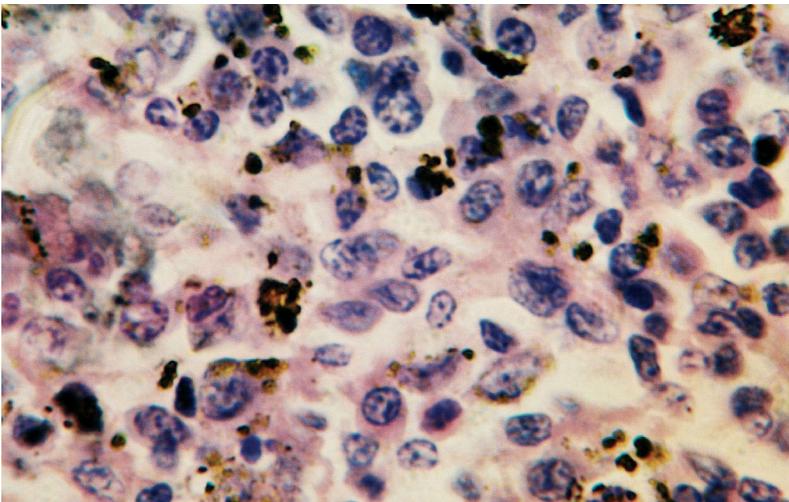


Abb. 38: Pigmentgefüllte Makrophagen in der Milz (Falciparum-Malaria).

- Der gonotrophische Zyklus, welcher die Frequenz der Blutmahlzeiten bestimmt und von der Umgebungstemperatur abhängig ist;
- Die durchschnittliche Lebensdauer der weiblichen Anophelen, welche vorwiegend durch die relative Luftfeuchtigkeit, in geringerem Ausmaß durch das Vorhandensein von Prädatoren bestimmt wird.
- Die Dichte der weiblichen Vektoren pro menschlichen Blutwirt.

5. Der Mensch

Mit wenigen genetisch bedingten Ausnahmen ist *Homo sapiens* einer Infektion mit *Plasmodium falciparum*, *P. malariae* und *P. ovale* zugänglich. Bei Menschen afrikanischer Herkunft verhindert die Abwesenheit des Duffy-Faktors (Fy) manifeste Blutinvasion durch *P. vivax* (MILLER 1988). In verschiedenen Gebieten mit hohem Endemiegrad, vor allem in Afrika, verhindert der heterozygote Status (AS) für das Sichelzellen eine hochgradige

Parasitämie von *P. falciparum* und schützt vor gefährlichem Krankheitsverlauf (LIVINGSTONE 1971 & 1976; FRIEDMAN 1978; FRIEDMAN et al. 1979). Dies erklärt die Ausbildung eines hohen S-Genanteils trotz der letalen Natur des homozygoten Status (SS). Ähnlichen Schutz vor tödlicher Infektion mit *P. falciparum* bietet auch das in Malaysia und Melanesien verbreitete Gen für die Ovalozytose, allerdings ohne letale Auswirkungen bei homozygotem Status (KIDSON et al. 1981). Der Schutz vor letalem Verlauf der Malaria bei AS-Heterozygoten und Trägern des Ovalozytose-Gens erklärt sich aus der mangelnden Verwertbarkeit der damit verbundenen Hämoglobinvarianten seitens des Parasiten.

Die Entwicklung der Parasiten während der prä-erythrozytären Entwicklungsphase verläuft asymptomatisch. Erst wenn die Infektion das Blut erreicht hat und eine kritische Parasitendichte aufbauen konnte wird sie symptomatisch. Die Pathogenität der Malariaparasiten für den Menschen beruht auf der Fähigkeit der erythrozytären Formen zum Hämoglobinabbau. Diese Eigenschaft ist normalerweise artspezifisch. Bei *P. vivax* und *P. ovale* können die Merozoiten nur Retikulozyten infizieren und so beschränkt sich die Parasitämie auf höchstens 3 % (oder 150 000 Parasiten pro μl), zu gering um den Wirt zu töten. Bei *P. malariae* verhindern Präferenz für ältere Erythrozyten sowie längere Dauer und geringere Ergiebigkeit der Blutschizogonie und das Entstehen suppressiver Immunität gewöhnlich den Aufbau hoher Parasitämiegrade. Lediglich bei *P. falciparum* ist dem Parasitämiegrad keine Obergrenze gesetzt. Zudem spielt sich bei *P. falciparum* der größte Teil der Blutschizogonie in den kleinen Blutgefäßen ab, wobei insbesondere Kapillaren im Gehirn betroffen sind (Abb. 5). Das durch den ergiebigen und überschießenden Hämoglobinabbau entstehende Pigment wird in den Makrophagen in der Leber (Abb. 37) und in der Milz (Abb. 38) gespeichert. Nicht selten werden bei Infektionen mit *P. falciparum* höchst lebensgefährliche Parasitämiegrade über 10 % erreicht. Bei nichtimmunen Menschen liegt die Letalität unbehandelter Falciparum-Malaria bei etwa 20 %.

In Gebieten mit hohem Endemiegrad für Malaria bildet sich im Laufe häufig wiederholter Infektionen mit *P. falciparum* Semi-Immunität aus, welche zu einem oligosymptomatischen Zustand führt. Die Aufrechterhaltung dieser Immunität ist von laufendem Kontakt mit dem infektiösen Agens abhängig, wie er in Gegenden mit intensiver Malariaübertragung an der Tagesordnung ist. Effektive Semi-Immunität drückt sich in der Regel durch hohe Antikörpertiter aus. Dies erklärt auch den relativ hohen Schutz vor manifester Malaria bei Neugeborenen semi-immuner Mütter, welcher durch die pränatale Weitergabe von spezifischen Anti-

körpern zustandekommt. Dieser Schutz hält für die ersten drei Lebensmonate an. Wenn der Säugling während dieser Zeit signifikanter Malariaübertragung ausgesetzt ist, hat er Gelegenheit zum Aufbau eigener Semi-Immunität und entgeht so gefährlichen klinischen Manifestationen der Malaria. Ein derartiger Schutz ist bei Auftreten anderer, interkurrenter Infektionen, z. B. Durchfallerkrankungen oder Lungenentzündung, durch anderweitige Belastung des Immunsystems jedoch gefährdet, was zu einem klinischen Durchbruch der Malaria führen kann.

Im Laufe der ersten 5 Lebensjahre bildet sich in hyper- oder holo-endemischen Gebieten unter fortgesetzter Exposition eine relativ stabile Semi-Immunität aus. Sie befähigt zur Beschränkung von Parasitämie und klinischen Episoden. Eine Begleiterscheinung der Immunität ist die Produktion von Gametozyten. Dieses Phänomen ist bei Säuglingen und Kleinkindern besonders ausgeprägt und äußert sich in hoher Gametozytämie. In späterem Alter bleibt zwar die Tendenz zur Gametozytämie erhalten, jedoch fällt die Gametozytendichte signifikant ab.

Noch nicht eindeutig geklärt ist die für eine effiziente Malariaübertragung erforderliche Zahl inokulierter Sporozoiten. Obgleich für *P. vivax* gezeigt werden konnte, dass die Inokulation einzelner Sporozoiten beim Menschen eine Infektion auslösen kann, wird die unter natürlichen Bedingungen erforderliche Mindestzahl bei *P. falciparum* auf 100 Sporozoiten beziffert. Allerdings ist dabei zu bedenken, dass die Anzahl infektionstüchtiger Sporozoiten nur einen Bruchteil der inokulierten Gesamtmenge ausmachen dürfte.

Lebensweise und Verhalten des Menschen bestimmen den Kontakt mit dem Vektor und damit die Exposition gegenüber dem infektiösen Agens. Der Kontakt mit dem Vektor hängt vom Beruf, dem Alter des Menschen und Bevölkerungsbewegungen, aber auch von individuellen wirtschaftlichen Verhältnissen und Bildungsstand ab. Siedlungsmuster, Bevölkerungsdichte und Wohnbedingungen, sowie die ländliche, periurbane und urbane Wirtschaftsstruktur spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Malariaübertragung.

Nicht zuletzt sind es malariogene Gewohnheiten oder malariogene Eingriffe des Menschen in die Struktur der Umwelt, welche der Malariaübertragung Vorschub leisten können. Hierzu gehört die Schaffung von Brutplätzen im peridomestischen Bereich durch Erdaushub oder offene Wasserbehälter und andere Wassersammlungen. Für großräumige Änderungen der hydrologischen Gegebenheiten, z. B. durch den Bau von Stauanlagen und Bewässerungssystemen ohne entsprechende Schutzmaßnahmen gegen die Propagation von Vektoren oder Zwischenwirte parasitärer oder viraler

Tab. 2: Für signifikante Malariaübertragung verantwortliche *Anopheles*-Arten gemäß epidemiologischem Stabilitätsgrad und Vorkommen.

| | Spezies | Vorkommen |
|------------------------------------|---|------------------------------|
| Stabile Malaria | <i>A. arabiensis</i> PATTON, 1905 | Trop. Afrika, SW-Arabien |
| | <i>A. fluviatilis</i> JAMES, 1902 | Südostasien |
| | <i>A. funestus</i> GILES, 1900 | Tropisches Afrika |
| | <i>A. gambiae</i> ss GILES, 1902 | Tropisches Afrika |
| | <i>A. melas</i> THEOBALD, 1903 | Tropisches Afrika |
| | <i>A. minimus minimus</i> THEOBALD, 1901 | Südostasien |
| | <i>A. sacharovi</i> FAVRE, 1903 | Europa, W-Asien |
| Intermediäre Stabilität | <i>A. atroparvus</i> VAN THIEL, 1927 | Mittelmeerregion |
| | <i>A. dirus</i> BAIAS, 1936 | Südostasien |
| | <i>A. quadrimaculatus</i> SAY, 1824 | USA |
| | <i>A. sergenti</i> THEOBALD, 1907 | Südwestasien |
| | <i>A. sudaicus</i> RODENWALDT, 1925 | Littorales Südostasien |
| Instabile Malaria | <i>A. aconitus</i> DÖNITZ, 1902 | SO-Asien |
| | <i>A. albimanus</i> WIEDEMANN, 1820 | Zentral- und Südamerika |
| | <i>A. annularis</i> VAN DER WULP, 1884 | SO-Asien |
| | <i>A. aquasalis</i> CURRY, 1932 | Zentral- und Südamerika |
| | <i>A. culicifacies</i> GILES, 1901 | Südostasien |
| | <i>A. darlingi</i> ROOT, 1926 | Südamerika |
| | <i>A. farauti</i> LAVERAN, 1902 | Westozeanien |
| | <i>A. hyrcanus sinensis</i> WIEDEMANN, 1828 | Südostasien |
| | <i>A. labranchiae</i> FALLERONI, 1926 | Europa und W-Asien |
| | <i>A. maculatus</i> THEOBALD, 1901 | Südostasien |
| | <i>A. messeae</i> FALLERONI, 1926 | Europa, W-Asien |
| | <i>A. minimus flavirostris</i> LUDLOW, 1914 | Südostasien |
| | <i>A. pharosis</i> THEOBALD, 1901 | Nordostafrika & Sahelzone |
| | <i>A. philippinensis</i> LUDLOW, 1902 | Südostasien |
| | <i>A. punctulatus</i> DÖNITZ, 1901 | Neuguinea |
| | <i>A. stephensi</i> LISTON, 1901 | Südostasien westlich Myanmar |
| <i>A. superpictus</i> GRASSI, 1899 | Europa, W-Asien | |

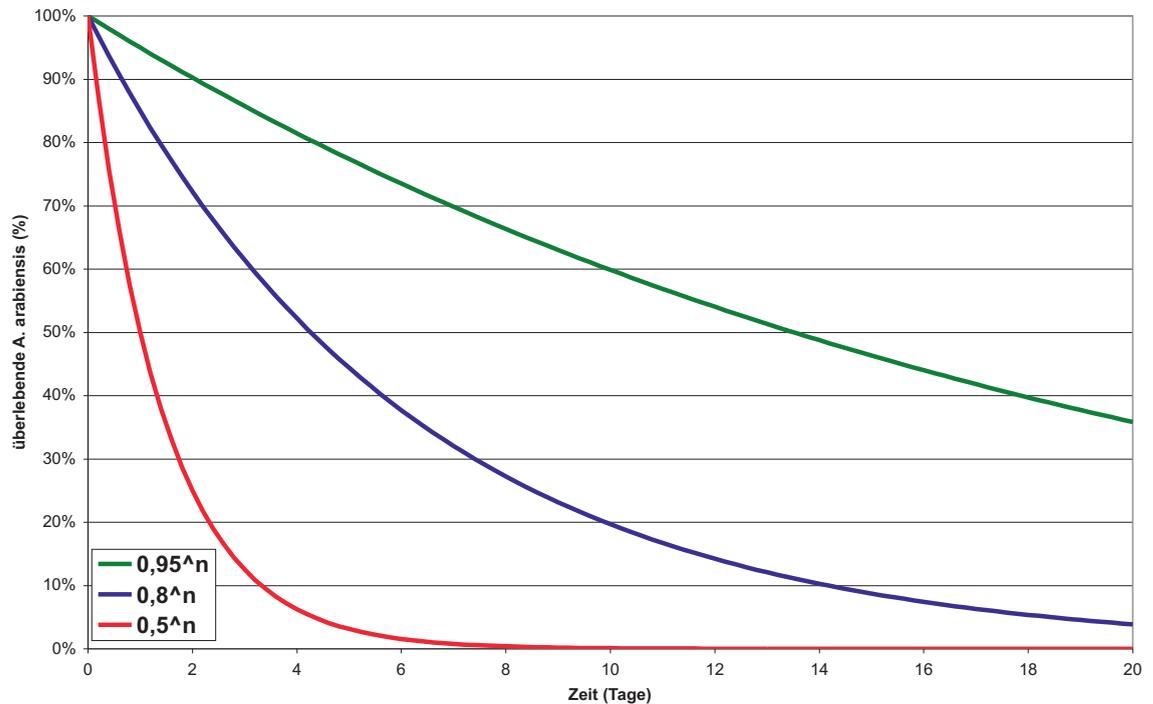
Pathogene gibt es zahlreiche unrühmliche Beispiele, welche sich durch einfache und durchaus umweltverträgliche mechanische Mittel hätten vermeiden lassen.

6. Die Umwelt

Topographie und Klima spielen eine bestimmende Rolle in Teilabläufen des biologischen Systems der Malaria. Wichtige Elemente der Topographie sind Ebenen und Flusstäler, Hügel und Berge und deren Höhe, sowie Art, Ausdehnung und jahreszeitliche Verteilung von Oberflächenwasser. Daneben sind landwirtschaftliche Nutzung und vom Menschen verursachte malariogene Umweltveränderungen wichtig. Dazu gehören kleine und große Stauanlagen, Bewässerungsanlagen, Konstruktionsgruben und von Menschenhand geschaffene Brutplätze innerhalb oder in der Nähe von Wohnbereichen.

Die qualitativ führende Rolle kommt jedoch den klimatischen Faktoren zu. Hierzu gehören die Regenfäl-

Abb. 39:
Abhängigkeit der Überlebensdauer weiblicher *Anopheles arabiensis* von der relativen Luftfeuchtigkeit (RH), Geziragebiet, Sudan. Grüne Linie RH 65 %, blaue Linie RH 50 %, rote Linie RH 35 % (WERNSDORFER & WERNSDORFER 1967).



le und deren jahreszeitliche Verteilung und Ergiebigkeit. Durch das Entstehen von Brutplätzen fördern und unterhalten sie die Vektorpopulation. Andererseits kann Sturmregen auch die Mückenbrut ausschwemmen.

Die Temperatur ist maßgebend für den Ablauf der Sporogonie im poikilothermen Vektor. Für *Plasmodium falciparum* gilt eine mittlere monatliche Durchschnittstemperatur von 20 °C als Untergrenze der Sporogonie. Derartige Verhältnisse werden nur in tropischen und subtropischen Gebieten sowie in angrenzenden Randzonen gemäßigter Breiten erreicht. Dies erklärt die geographische Verbreitung der Falciparum-Malaria und deren Beschränkung auf Gebiete innerhalb der 20 °C Sommerisothermen. Letztere schließen in den Tropen Höhenlagen bis zu 2.500 Meter ü.d.M. ein. Sporogonie von *P. falciparum* kann bei mittleren monatlichen Durchschnittstemperaturen von 20-35 °C stattfinden. Bei etwa 28 °C liegt das Optimum mit der kürzesten Sporogoniedauer von 8 Tagen. Bei *P. vivax* liegt das kritische Temperaturminimum bei einer Mitteltemperatur von 16 °C. Allerdings nimmt die Sporogonie bei dieser Temperatur etwa 55 Tage in Anspruch und wird in Anbetracht der kürzeren Überlebenszeit möglicher Vektoren nur mehr zu minimaler Malariaübertragung führen. Die geringeren Temperaturanforderungen machten *P. vivax* zum führenden Malariaerreger in gemäßigten Breiten mit ausgeprägten jahreszeitlichen Temperaturänderungen. So erstreckte sich die Verbreitung von *P. vivax* bis Mitte des 20. Jahrhunderts in Finnland und Teilen Nordasiens bis an die Arktis, wie im Umland von Murmansk und Archangelsk. Der Parasit adaptierte sich an die in diesen Gebieten sehr kurze, in

manchen Jahren auch ausfallende Übertragungszeit durch die Selektion einer Unterart, *P. vivax* var. *hibernans*, deren Sporozoiten in toto zu Hypnozoiten werden und erst kurz vor der nächsten Übertragungszeit die erste prä-erythrozytäre Schizogonie auslösen.

Die Temperatur regelt auch die Geschwindigkeit der Reproduktion von Anophelen, wobei erhebliche artspezifische Unterschiede bestehen. Tropische Vektoren wie *Anopheles gambiae* s.l. und *A. dirus* brüten gewöhnlich bei Wassertemperaturen von 25-35 °C, mit einem Optimum um 30 °C. Bei dieser Temperatur dauert die Entwicklung vom Ei bis zur Imago nur eine knappe Woche. Spezies der gemäßigten Breiten, z. B. *A. messeae* und *A. algeriensis* können bei sehr viel geringeren Wassertemperaturen brüten, nehmen daher jedoch eine sehr viel längere Entwicklungszeit in Anspruch.

Ein weiterer epidemiologisch maßgeblicher Faktor ist die Temperaturabhängigkeit der Dauer des gonotrophischen Zyklus, d.h. des Zeitraums zwischen aufeinanderfolgenden Eiablagen, daher auch aufeinanderfolgenden Blutmahlzeiten. In tropischen Klimata mit Durchschnittstemperaturen über 25 °C beträgt der gonotrophische Zyklus 2 Tage. In gemäßigten Klimazonen liegt die Dauer im Sommer gewöhnlich bei 3 Tagen, im Frühjahr und Herbst bei 4 Tagen.

Die relative Luftfeuchtigkeit bestimmt die natürliche Überlebenszeit der weiblichen Anophelen. Bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von $\geq 65\%$ beträgt die durchschnittliche Lebensdauer von *A. arabiensis* etwa 20 Tage und die natürliche tägliche Mortalität etwa 5

%. Eine natürliche Mückenpopulation besteht unter diesen Bedingungen daher zu 36 % aus Individuen mit einem Alter von ≥ 20 Tagen. Unter gleichen Bedingungen erreichen 66 % der Mückenpopulation ein entsprechend der Sporogoniedauer epidemiologisch gefährliches Alter von 8 Tagen. Bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 % reduziert sich die tägliche Überlebensrate von *A. arabiensis* auf 85 %. Die natürliche Population besteht nur zu 4 % aus Individuen im Alter von ≥ 20 Tagen, und nur 27 % der Mücken erreichen ein epidemiologisch gefährliches Alter. Bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 35 % fällt die tägliche Überlebensrate der Mücken auf 50 % und die Bedingungen für erfolgreiche Malariaübertragung werden trotz der Anwesenheit einer an sich sehr effizienten Vektorspezies unterschritten. Unter diesen Umständen kann sich die Mückenpopulation zwar gerade noch erhalten, aber die Malariaübertragung sistiert. Derartige jahreszeitlich wechselnde klimatische Bedingungen existieren in der Sahelzone Afrikas, z. B. im Gezirgebiet des Sudan (WERNSDORFER & WERNSDORFER 1967; Abb. 39).

Wind hat vorwiegend Auswirkungen auf die Mückenpopulationen. Höhere Windgeschwindigkeiten fördern die Austrocknung von Brutplätzen und schädigen die Imagos. Hingegen ist geringe Windgeschwindigkeit bei relativ hoher Luftfeuchte der passiven Verbreitung der Mücken förderlich. Dieses Phänomen einer Rückbesiedelung weiter Gebiete wird alljährlich während der Regenzeit im Sahel beobachtet.

Ein weiterer Umweltfaktor sind Prädatoren für Malariaüberträger. Diese wirken sich vorwiegend auf die Larven und Puppen der Anophelen in den Brutplätzen aus. Natürliche Prädatoren sind Larven von *Theobaldia* spp. und einheimische Fische, z. B. *Aphanius dispar*. Aber auch die Imagos sind während ihrer nächtlichen Wege vor allem zu und von Brutplätzen gefährdet, wobei Fledermäuse die wichtigste Prädatorenrolle spielen.

7. Epidemiologie

Die Diagnostik der Malaria bedient sich weiterhin des Nachweises von Plasmodien im Giemsa-gefärbten dicken Tropfen oder Blutausschich. Dies gilt für individuelle Diagnostik und epidemiologische Untersuchungen. Obgleich Schnelltests in der individuellen Diagnostik nützliche Dienste leisten können, versagt deren Aussagekraft in Gebieten mit intensiver Malariaübertragung.

Die traditionelle Einteilung der Endemiegrade der Malaria bedient sich eines indirekten Indikators des Kontakts zwischen Mensch und Malariaparasit, nämlich der Feststellung einer Milzvergrößerung (World Health Organization 1963). Klassifikation:

| Endemiegrad | Definition |
|----------------|--|
| Hypo-endemisch | Milzvergrößerung bei 0-9 % aller Kinder (2-9 J.) |
| Meso-endemisch | Milzvergrößerung bei 10-49 % aller Kinder (2-9 J.) |
| Hyperendemisch | Milzvergrößerung bei 50-74 % aller Kinder (2-9 J.) Milzvergrößerung auch bei Erwachsenen häufig |
| Holoendemisch | Milzvergrößerung bei ≥ 75 % aller Kinder (2-9 J.) Milzvergrößerung bei Erwachsenen selten |

Diese Einteilung (World Health Organization 1963) folgt der Intensität der lokalen Malariaübertragung und der natürlich erworbenen Immunität. In hypo- und mesoendemischen Gebieten tritt die Malaria vorwiegend in epidemischer Form auf. In hyper- und holoendemischen Gegenden sind Malariaepidemien selten und der Kontakt zwischen Mensch und Plasmodien erstreckt sich meistens über lange Zeiträume. Bemühungen zu einer verbesserten Definition, z. B. durch Einbeziehung immunologischer, malariaspezifischer Kriterien, blieben mangels Erfüllung entsprechender personeller und technischer Erfordernisse erfolglos.

Die Stabilität der Malaria ist vom Grad der Malariaübertragung abhängig. So zeigt die Intensität der Malariaübertragung in Gebieten mit „stabiler“ Malaria wenig saisonale Schwankungen. Hier erstreckt sich die Malariaübertragung über das ganze Jahr oder zumindest über den größten Teil des Jahres, die klimatischen Bedingungen wechseln wenig und sichern das Überleben und die Propagation von anthropophilen Vektoren sowie kurze Sporogoniedauer. Diese Verhältnisse sind charakteristisch für hohe Endemie von *Plasmodium falciparum*.

Die Malariaübertragung kommt durch die Interaktion von Vektor und Mensch zustande. Zum besseren Verständnis der epidemiologischen Zusammenhänge seien hier die wichtigsten Faktoren (nach MACDONALD 1957) erläutert:

| Faktor | Bedeutung |
|--------|--|
| p | Wahrscheinlichkeit der weiblichen Mücke 1 Tag zu überleben; |
| m | Anzahl der weiblichen Mücken pro Mensch; |
| a | Anzahl der vom Menschen stammenden Blutmahlzeiten der Mücke pro Tag. Diese Größe ist das Produkt aus Anzahl von Blutmahlzeiten pro Tag und anthropophilem Index. |
| b | Proportion von Sporozoiten-positiven Anophelen deren Sporozoiten infektionstüchtig sind; |
| s | Proportion von Anophelen mit Sporozoiten in der Speicheldrüse; |

- n Dauer der Sporogonie unter örtlichen klimatischen Bedingungen (Tage);
- r Wahrscheinlichkeit (pro Tag) eines infizierten Menschen in nichtinfektiösen Status zurückzukehren. Bei einer mittleren Anzahl von 80 infektiösen Tagen im Laufe einer Parasitose mit *P. falciparum* ist $r = 0,0125$
- $\log_e p$ Der natürliche Logarithmus von p . Da diese Zahl negativ ist, wird $\log_e p$ in den Formeln mit negativem Vorzeichen verwendet.

Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens der Mücke bis zum Erreichen eines epidemiologisch gefährlichen Alters, d.h. der Dauer der Sporogonie ist p^n . Die Erwartung der Mücke x Tage zu überleben ist $px / -\log_e p$.

Die mittlere tägliche Anzahl infektiöser Stiche pro Mensch, d.h. die Inokulationsrate h ist $h = mabs$.

Die Reproduktionsrate z gibt die Anzahl der von einem Malariafall ausgehenden Sekundärinfektionen an, wobei z_0 die Situation in einer voll empfänglichen Bevölkerung ohne natürlich erworbene Immunität anzeigt:

$$z_0 = ma^2bp^n / -r \log_e p$$

Diese Situation trifft auf bisher malariafreie oder hypo-endemische Gebiete zu. Die Größe a ist ins Quadrat gesetzt, da erfolgreiche Malariaübertragung den Kontakt zwischen Vektor und Mensch sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Weitergabe des infektiösen Agens durch den Vektor erfordert.

Zum Ausdruck der Reproduktionsrate in Gegenden mit stabiler Malaria und hoher kommunaler Immunität eignet sich die „Nettorate“ besser:

$$p^n / (p^n - s)$$

Zur epidemiologischen Charakterisierung der Malariagebiete dient der Stabilitätsindex $a / -\log_e p$

Je höher die Stichfrequenz auf Menschen, desto höher wird der Stabilitätsindex. Andererseits reduzieren hohe tägliche Mortalitätsraten der Mücken den Stabilitätsindex. Ein Stabilitätsindex von $\geq 2,5$ zeigt „stabile“ Malaria und gewöhnlich hohe Endemiegrade an, ein Index von $< 0,5$ „instabile“ Malaria, typisch für hypo- und mesoendemische Gebiete. Indizes zwischen 0,5 und 2,4 gelten als „intermediäre Stabilität“, wobei in den betroffenen Gebieten meist meso-endemische Bedingungen vorherrschen und erhebliche jahreszeitliche Schwankungen der Malariaübertragung zu verzeichnen sind.

Die Bedeutung der „mathematischen Epidemiologie“ liegt in der Möglichkeit einer Analyse der einzelnen zur Malariaübertragung beitragenden Faktoren und einer logischen Planung von Bekämpfungsmaßnahmen. So bringt die Reduktion von linear an der Reproduktionsrate beteiligten Faktoren nur eine relativ geringe

Abnahme der Malariaübertragung; andere Faktoren wiederum, z. B. die Frequenz von Blutmahlzeiten und der anthropophile Index, sind praktisch unveränderlich. Demgegenüber können Faktoren wie die Überlebensdauer der Mücken durch geeignete Vektorbekämpfung und das Parasitenreservoir durch rationale Therapie der Malaria gezielt beeinflusst werden.

Am wirkungsvollsten sind Interventionsmaßnahmen in Gegenden mit instabiler Malaria. Schon anspruchsvoller, dennoch mit verfügbaren Mitteln möglich, ist die erfolgreiche Bekämpfung in Gebieten mit intermediärer Stabilität der Malaria. Hingegen erlaubt der Einsatz der derzeitigen Mittel und Methoden keine nachhaltige Reduktion der Endemie in Gegenden mit extrem stabiler Malaria, z. B. im tropischen Afrika und in Neuguinea.

8. Geographische Verbreitung der Malaria

Mitte des 19. Jahrhunderts lebten etwa 90 % der Erdbevölkerung in Gebieten mit Malariarisiko (Abb. 40). Diese Gebiete erstreckten sich im eurasischen Raum auf Teile Sibiriens und erreichten in Europa auch den arktischen Kreis. In Nordamerika waren auch südliche Teile Kanadas von Malaria betroffen. Auf der südlichen Halbkugel waren weite Gebiete von Afrika, Südostasien, Melanesien und Südamerika endemisch für Malaria. Nur paläarktische Zonen und Wüsten und deren Randgebiete waren malariafrei.

In Teilen Europas haben im ausgehenden 19. Jahrhundert Änderungen in der landwirtschaftlichen Bodennutzung zu einem gleichsam natürlichen Verschwinden der Malaria geführt. So wurden Schweden, England und Teile Dänemarks malariafrei. Die Aufklärung der Malariaübertragung hat seit Beginn des 20. Jahrhunderts zum systematischen Einsatz mechanischer Methoden zur Vektorbekämpfung geführt, welche in Nordamerika und Europa die Malaria erheblich eingedämmt haben. Diese Anstrengungen wurden durch die beiden Weltkriege weitgehend unterbrochen. Die Verbreitung der Malaria kurz nach Ende des 2. Weltkriegs (Abb. 41) zeigt nur mäßige Unterschiede gegenüber der 100 Jahre früher verzeichneten Situation. Immerhin lebten 1945 bereits 20 % der Weltbevölkerung in malariafreien Gebieten, wozu vor allem die Elimination der Malaria im westlichen Nordeuropa, Kanada und Teilen der USA beigetragen hat.

Im Zuge der zwischen 1945 und 1980 durchgeführten intensiven Malariabekämpfung wurden Europa, Australien, die USA und weite Gebiete Asiens und Nordafrikas malariafrei. Heute betrifft das Malariarisiko nur mehr 40 % der Weltbevölkerung (Abb. 42; World

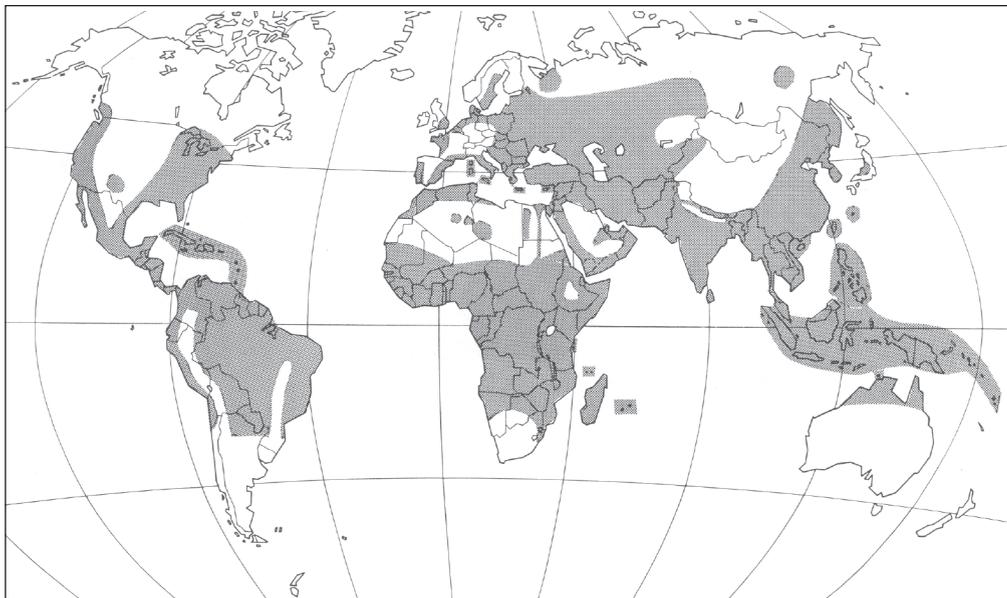


Abb. 40: Verbreitung der Malaria Mitte des 19. Jahrhunderts.

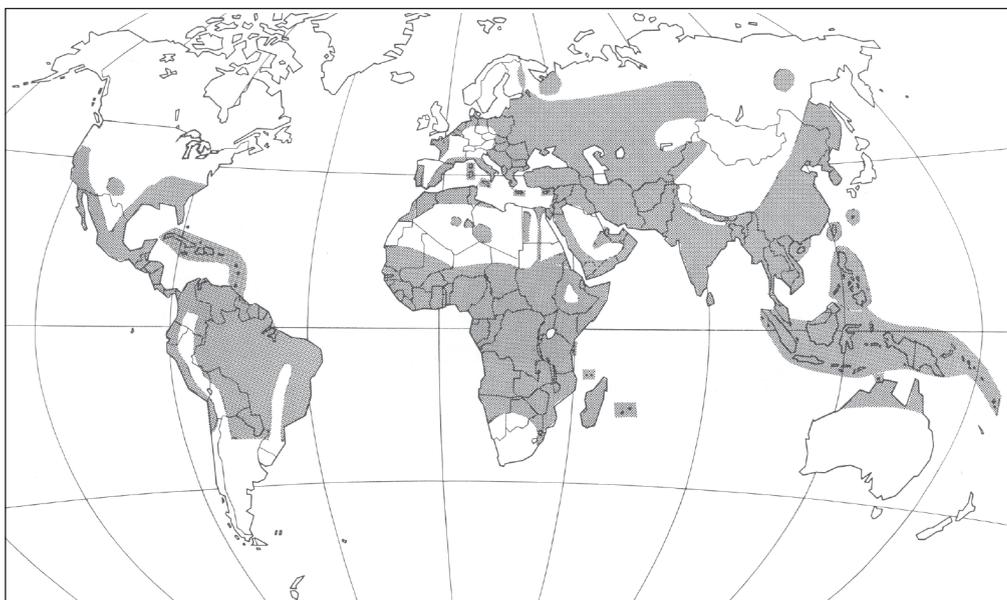


Abb. 41: Verbreitung der Malaria 1945.

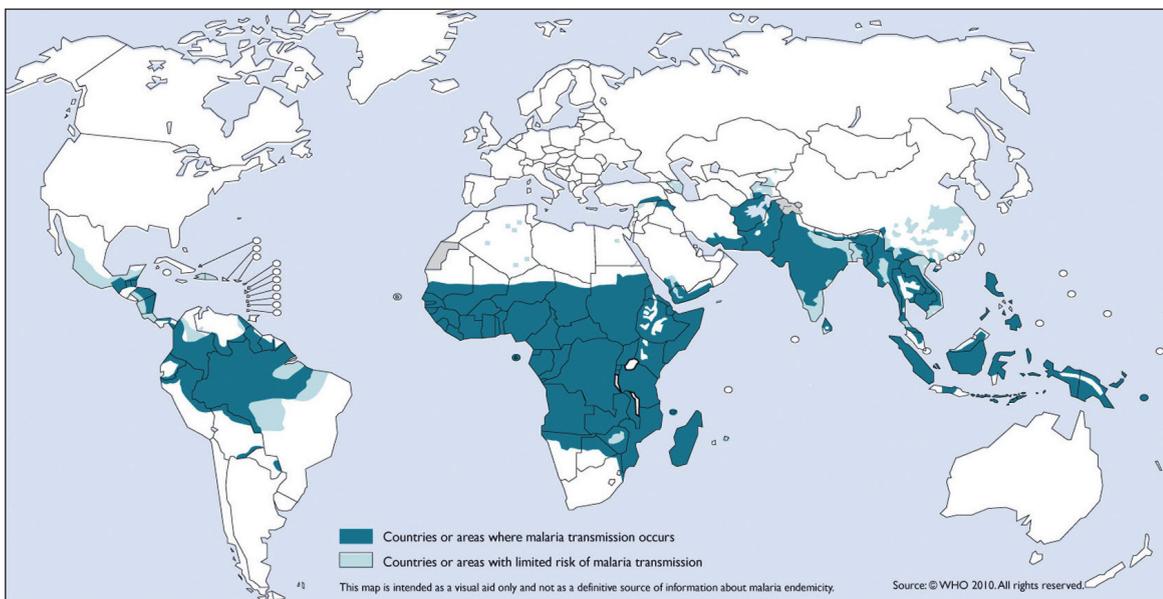


Abb. 42: Gebiete mit Malaria-Risiko 2009 (World Health Organization 2010, www.who.int), Gebiete mit definitivem Risiko dunkelblau, Gebiete mit geringem Risiko hellblau getönt)

Health Organization 2006). Die jährliche Anzahl klinisch manifester Malariafälle liegt zwischen 300 Millionen und 500 Millionen. Die jährliche Anzahl von Todesfällen durch Malaria wird auf 1,1-2,7 Millionen geschätzt (World Health Organization 2000). Es handelt sich dabei fast ausschließlich um Infektionen mit *P. falciparum* und vorwiegend um Kleinkinder im tropischen Afrika.

In der geographischen Verteilung der Malariafälle führt Afrika mit etwa 90 %, gefolgt von Asien und Westozeanien mit nahezu 10 %. An letzter Stelle stehen die amerikanischen Länder südlich der USA mit insgesamt etwa 1 % der jährlichen globalen Malariainzidenz. Etwa 90 % aller klinisch manifesten Malariafälle werden durch *P. falciparum* verursacht, der Rest vorwiegend durch *Plasmodium vivax*. Symptomatische Monoinfektionen mit *P. malariae* oder *P. ovale* sind selten. Diese Spezies werden in Afrika zumeist als Mischinfektionen mit dem klinisch vorherrschenden *P. falciparum* beobachtet. Infektionen mit *P. vivax* sind in West- und Zentralafrika ausgesprochen selten. Infektionen mit *P. ovale* s.s. beschränken sich auf die Tropengebiete Afrikas.

9. Ausblick

Die Aussichten für erfolgreiche Malariabekämpfung in den noch immer Malaria-endemischen außerafrikanischen Gegenden wären im Prinzip positiv. Die jüngst erreichte Elimination der Malaria in mehreren nordafrikanischen und westasiatischen Ländern sowie merkliche Fortschritte in Südostasien sind ermutigende Beispiele. Jedoch stellen Unruhen und Bürgerkrieg in mehreren Ländern Asiens und Südamerikas das Erreichen dieses Ziels in Frage. Die besonderen epidemiologischen Probleme im tropischen Afrika und in Neuguinea sind eine Herausforderung, welche sich nur durch die Entwicklung innovativer Wege der Malariabekämpfung bewältigen lassen. Solche Wege lassen sich nur durch eine echte Renaissance der Malariaforschung erreichen, wobei auch die während der vergangenen Jahrzehnte vernachlässigten Disziplinen einzubeziehen sind. Dazu gehören die entomologische und epidemiologische Forschung, auf deren Ergebnissen die Erfolge der Malariabekämpfung in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts aufgebaut waren und deren Wiederaufnahme auch den Schlüssel für die Bewältigung der Malariaprobleme des 21. Jahrhunderts bringen dürfte.

10. Zusammenfassung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Bekämpfung der Malaria ist die Krankheit weiterhin eine der wichtigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität in tropischen Ländern. Die jährliche Anzahl von manifesten

Malariafällen wird auf 300-500 Millionen geschätzt, jene der Todesfälle auf 1,1-2,7 Millionen, vorwiegend junge Kinder. Ein historischer Rückblick schildert die lange Assoziation zwischen Mensch und Malaria von frühen Kulturperioden bis ins gegenwärtige Jahrhundert. In weiteren Kapiteln wird das biologische System der Malaria und das Zusammenspiel seiner verschiedenen Komponenten erläutert. Schließlich geben die epidemiologischen Zusammenhänge Aufschluss über die Wichtigkeit der einzelnen, an der Übertragung der Malaria beteiligten Faktoren und zugleich einen Hinweis auf die Schwierigkeiten auf dem Weg zu effektiver Malariabekämpfung in derzeit noch hyper- und holoendemischen Tropengebieten. Hier sind die Erfolgsaussichten von der Entwicklung völlig neuartiger Bekämpfungsmaßnahmen abhängig.

11. Literatur

- BASTIANELLI G. & A. BIGNAMI (1899): Sullo sviluppo dei parassiti della terzana nell' *Anopheles claviger*. — Atti de la Societa per gli Studi di Malaria **1**: 28-49.
- BOYD M.F. (1949): Historical review. — In: BOYD M.F. (Ed.), *Malariaology*. Saunders, Philadelphia: 3-25.
- BREASTED J.H. (1930): *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. — University of Chicago Press, Chicago, Illinois.
- COX F.E.G. (1988): Major animal models in malaria research: rodent. — In: WERNSDORFER W.H. & Sir I. MCGREGOR (Ed.), *Malaria, principles and practice of malarology*. Churchill Livingstone, Edinburgh: 1503-1543.
- FRIEDMANN M.J. (1978): Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. — *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **75**: 228-229.
- FRIEDMANN M.J., ROTH E.F., NAGEL R.I. & W. TRAGER (1979): *Plasmodium falciparum*: physiological interactions with the human sickle cell. — *Experimental Parasitology* **47**: 73-80.
- GARNHAM P.C.C. (1966): *Malaria parasites and other Haemosporidia*. — Blackwell, Oxford.
- GARNHAM P.C.C. (1988): Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). In: WERNSDORFER W.H. & Sir I. MCGREGOR (Ed.), *Malaria, principles and practice of malarology*. — Churchill Livingstone, Edinburgh: 61-96.
- GERHARDT G. (1884): Über Intermittensimpfungen. — *Zeitschrift für Klinische Medizin* **7**: 372-377.
- GIEMSA G. & H. WERNER (1914): Erfahrungen mit weiteren dem Chinin nahestehenden Alkaloide und einiger ihrer Derivate bei Malaria. — *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene* **18**: Beiheft 5.
- GOLGI C. (1885): Sulla infezione malarica. — *Giornale dell' Accademia Medica di Torino* **33**: 734-783.
- GRASSI B., BIGNAMI A. & G. BASTIANELLI (1899): Ciclo evolutivo delle semilune nell' *Anopheles claviger*. — Atti de la Societa per gli Studi di Malaria **1**: 14.
- GRASSI B. & R. FELETTI (1892) Contribuzione allo studio dei parassiti malarici. — Atti dell' *Accademia Gioenia di Scienza Naturale Catania* **5**: 1-81.

- HARINASUTA T., MIGASEN S. & D. BOONAG (1962): UNESCO 1st Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites, 5-9 November 1962. — University of Singapore: 143-153.
- KIDSON C., LAMONT G., SAUL A. & G.T. NURSE (1981): Ovalocytic erythrocytes from Melanesians are resistant to invasion by malaria parasites in culture. — Proceedings of the National Academy of Sciences, USA **78**: 5829-5832.
- KOCH R. (1900): Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. — Deutsche Medizinische Wochenschrift **26**: 88-90, 281-284, 397-398, 541-542, 733-734.
- KROTOSKI W.A., COLLINS W.E., BRAY R.S., GARNHAM P.C.C., COGSWELL F.B., GWADZ R., KILLICK-KENDRICK R., WOLF R.H., SINDEN R., KOONTZ L.C. & P.S. STANFILL (1982a): Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. — American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **31**: 1291-1293.
- KROTOSKI W.A., GARNHAM P.C.C., BRAY R.S., KROTOSKI D.M., KILLICK-KENDRICK R., DRAPER C.C., TARGETT G.A. & M.W. GUY (1982b): Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. I. Discovery of a new latent form of *Plasmodium cynomolgi* (the hypnozoite), and failure to detect hepatic forms within the first 24 hours after incubation. — American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **31**: 24-35.
- LANDAU I. (1965): Description de *Plasmodium chabaudi* n. sp. parasite de rongeurs Africains. — Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences **260**: 3758-3761.
- LANDAU I. & R. KILLICK-KENDRICK (1966): Note préliminaire sur le cycle évolutif des deux *Plasmodium* de rongeur *Thamnomys rutilans* en République Centre Africaine. — Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences, Groupe **12**, 262: 1113-1116.
- LAVERAN A. (1884): Traité des fièvres palustres. — Doin, Paris.
- LIVINGSTONE F.B. (1971): Malaria and human polymorphisms. — Annual Review of Genetics **5**: 33-64.
- LIVINGSTONE F.B. (1976): Haemoglobin history in West Africa. — Human Biology **48**: 487-500.
- MACDONALD G. (1957): The epidemiology and control of malaria. — Oxford University Press, London.
- MADRAS CINCHONA COMMISSION (1870): Return East India (Cinchona Cultivation). — H. M. Stationery Office, London.
- MAUSS H. & L. MIETZSCH (1933): Atebrin, ein neues Mittel gegen Malaria. — Klinische Wochenschrift **12**: 1276-1278.
- MECKEL H. (1847): Über schwarzes Pigment in der Milz und im Blute einer Geisteskranken. — Zeitschrift für Psychiatrie **4**: 198-226.
- MILLER L.H. (1977) Hypothesis on the mechanism of erythrocyte invasion by malaria merozoites. — Bulletin of the World Health Organization **55**: 157-162.
- MILLER L.H., DVORAK J.A., SHIROISHI T. & J.R. DUROCHER (1973): Influence of erythrocyte membrane components on malaria merozoite invasion. — Journal of Experimental Medicine **138**: 1597-1601.
- PAYNE D. (1988): Did medicated salt hasten the spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*? — Parasitology Today **4**: 112-115.
- RAMSDALE C.D. & M. COLUZZI (1975): Studies on the infectivity of tropical African strains of *Plasmodium falciparum* to some southern European vectors of malaria. — Parasitologia **17**: 39-48.
- RIECKMANN K.H., DAVIS D.R. & D.C. HALTON (1989): *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? — Lancet **2**: 1183-1184.
- RODHAIN J. (1952): *Plasmodium vinckei* n. sp. un deuxième *Plasmodium* parasite de rongeurs sauvages au Katanga. — Annales de la Societe Belge de Medecine Tropicale **32**: 275-280.
- ROMANOWSKY D.L. (1890): K voprosu o stroyenii chuzheyadnikh malyarii; zur Frage über den Bau der Malariaparasiten; the structure of malaria parasites. — Vrach, St Petersburg **11**: 1171-1173.
- ROMANOWSKY D.L. (1891): Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. — St. Petersburg Medizinische Wochenschrift **16**: 297-307.
- ROSS R. (1897): On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood. — British Medical Journal **2**: 1786-1788.
- ROSS R. (1898): Report on the cultivation of *Proteosoma*, Labbé, in grey mosquitoes. — Government Press, Calcutta.
- SCHAUDINN F. (1903): Studien über krankheitsregende Protozoen. II. *Plasmodium vivax*, der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. — Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt **19**: 169-250.
- SCHULEMANN W. (1932): Synthetic antimalarial preparations. — Proceedings of the Royal Society of Medicine **25**: 879-905.
- SCOTT H.H. (1939): A history of tropical medicine. — Arnold, London
- SHORTT H.E. & P.C.C. GARNHAM (1948): The pre-erythrocytic development of *Plasmodium cynomolgi* and *Plasmodium vivax*. — Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene **41**: 785-795.
- SHORTT H.E., FAIRLEY N.H., COVELL G., SHUTE P.G. & P.C.C. GARNHAM (1951): The pre-erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. — Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene **44**: 405-419.
- STEPHENS J.W.W. (1922): A new malaria parasite of man. — Annals of Tropical Medicine and Parasitology **16**: 383-388.
- VINCKE I.H. & M. LIPS (1948): Un nouveau *Plasmodium* d'un rongeur sauvage du Congo, *Plasmodium berghei* n. sp. — Annales de la Societe Belge de Medecine Tropicale **28**: 97-104.
- WAGNER-JAUREGG J. von (1922): Treatment of general paralysis by inoculation of malaria. — Journal of Neurology and Mental Diseases **55**: 369-375.
- WERNSDORFER G. & W.H. WERNSDORFER (1967): Malaria im mittleren Nilbecken und dessen Randgebieten. — Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie **18**: 17-44.
- WERNSDORFER W.H. (1980): The importance of malaria in the world. — In: KREIER J.P. (ed.), malaria. Academic Press, New York, pp 1-93.
- WERNSDORFER W.H. (1987): Quinine in health care in the tropics. — Acta Leidensia **55**: 197-208.
- WERNSDORFER W.H. (1988): Transfusion malaria and other forms of induced malaria. — In: WERNSDORFER W.H. & Sir I. MCGREGOR (Ed.), Malaria, principles and practice of malariology. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 903-912.
- WERNSDORFER W.H., CHONGSUPHAJASIDDHI T. & N.P. SALAZAR (1994): A symposium on containment of mefloquine-resistant falciparum malaria in Southeast Asia, with special reference to

border malaria. — *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* **25**: 11-18.

WHITE N.J., LOOAREESUWAN S., WARRELL D.A., CHONGSUPHAJASIDDHI T., BUNNAG D. & T. HARINASUTA (1981): Quinidine in falciparum malaria. — *Lancet* **2**: 1069-1071.

World Health Organization (1963): Terminology of malaria and of malaria eradication. — WHO, Geneva.

World Health Organization (2000): WHO Expert Committee on Malaria. 20th report. — WHO Technical Report Series no 892. WHO, Geneva.

YOUNG M.D. & D.V. MOORE (1961): Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. — *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **10**: 317-320.

Anschriften der Verfasser:

Univ.-Prof. Dr. Walther H. WERNSDORFER
(Korrespondenz)

Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1090 Wien

E-Mail: walter.wernsdorfer@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Gunther WERNSDORFER
Ltd. Medizinaldirektor BAA, i.R.
Gleiwitzerstraße 49
D-91058 Erlangen

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Denisia](#)

Jahr/Year: 2010

Band/Volume: [0030](#)

Autor(en)/Author(s): Wernsdorfer Walther H., Wernsdorfer Gunther

Artikel/Article: [Malaria 695-716](#)