

Plasmodium falciparum

Plasmodium falciparum (Welch 1897)
D: Erreger der Malaria tropica
E: tropical malaria, malignant malaria

Systematik

Stamm: Apicomplexa (Sporozoa)
Klasse: Haematozoa
Ordnung: Haemosporida
Familie: Plasmodiidae

Kurzer Steckbrief

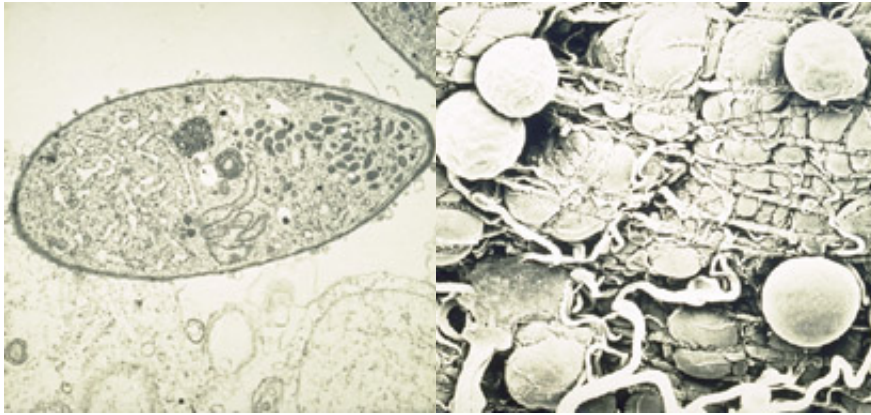
Bei *Plasmodium falciparum* handelt es sich um den bedeutungsvollsten Einzeller der Tropen: den Erreger der tödlichen *Malaria tropica*! Er hat im Gegensatz zu *Giardia* einen indirekten Lebenszyklus: Seine Endwirte sind Stechmücken (*Anopheles*-Arten) aus der Familie der *Culicidae*. Beim Menschen entwickelt sich der Erreger mit ungeschlechtlichen Fortpflanzungszyklen in der Leber (= exoerythrozytäre Schizogonie) und in den roten Blutkörperchen (= erythrozytäre Schizogonie). Die Apicomplexa besitzen spezielle Organellen ("Apikalorgan"), die bei Invasionsprozessen eine wichtige Rolle spielen, ohne die der komplexe Lebenszyklus nie durchlaufen werden könnte!



Weibliche *Anopheles*-Mücke bei der Blutmahlzeit

Lebenszyklus

Nach der Aufnahme von sexuell differenzierten Gamonten, die mit dem Blutmahl aufgenommen werden, verwandeln sich diese Formen im Darm der Mücke in Gameten. Nach der Befruchtung des Makrogameten entwickelt sich aus der Zygote der längliche Ookinet (Grösse: $18 \times 3 \mu\text{m}$). Ookineten verlassen das Darmlumen und dringen in das Mitteldarmepithel ein. Dort beginnt die Sporogonie mit einer Reduktionsteilung. Darauf entwickeln sich grosse Oozysten an der Darmaussenseite, die bis zu 10'000 (ca. $15 \mu\text{m}$ lange) Sporozoiten enthalten. Bricht die Oozyste auf, so gelangen die Sporozoiten in die Hämolymphe der Mücke. Darauf wird die Speicheldrüse von den Sporozoiten befallen. Sind Sporozoiten im Speichelausführgang angelangt, ist die Mücke für den Menschen infektiös geworden. Dies ist frühestens 8 Tage nach der Infektion der Fall.

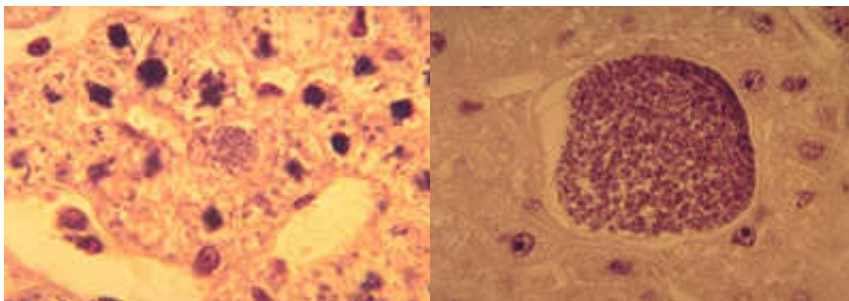


Ookinete (links) und Oozysten (rechts) auf der Darmwand (Fotos STI; *P. gallinaceum*)



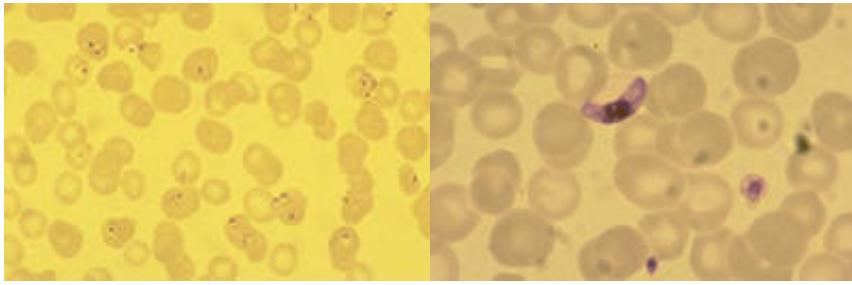
Oozyste mit Sporozoiten (links), Sporozoiten (Mitte) und infizierte Speicheldrüse (rechts)

Die injizierten Sporozoiten befallen nach wenigen Minuten Hepatozyten der Leber. Dort verwandelt sich der Parasit in eine Gewebsform (Trophozoit), beginnt mit multiplen Kernteilungen und vergrößert sich zum Leberschizonten (40-60 µm), der mehrere Tausend Kerne enthalten kann. Darauf werden aus Kernen und Zytoplasma neue Formen, die Merozoiten, "gebastelt".

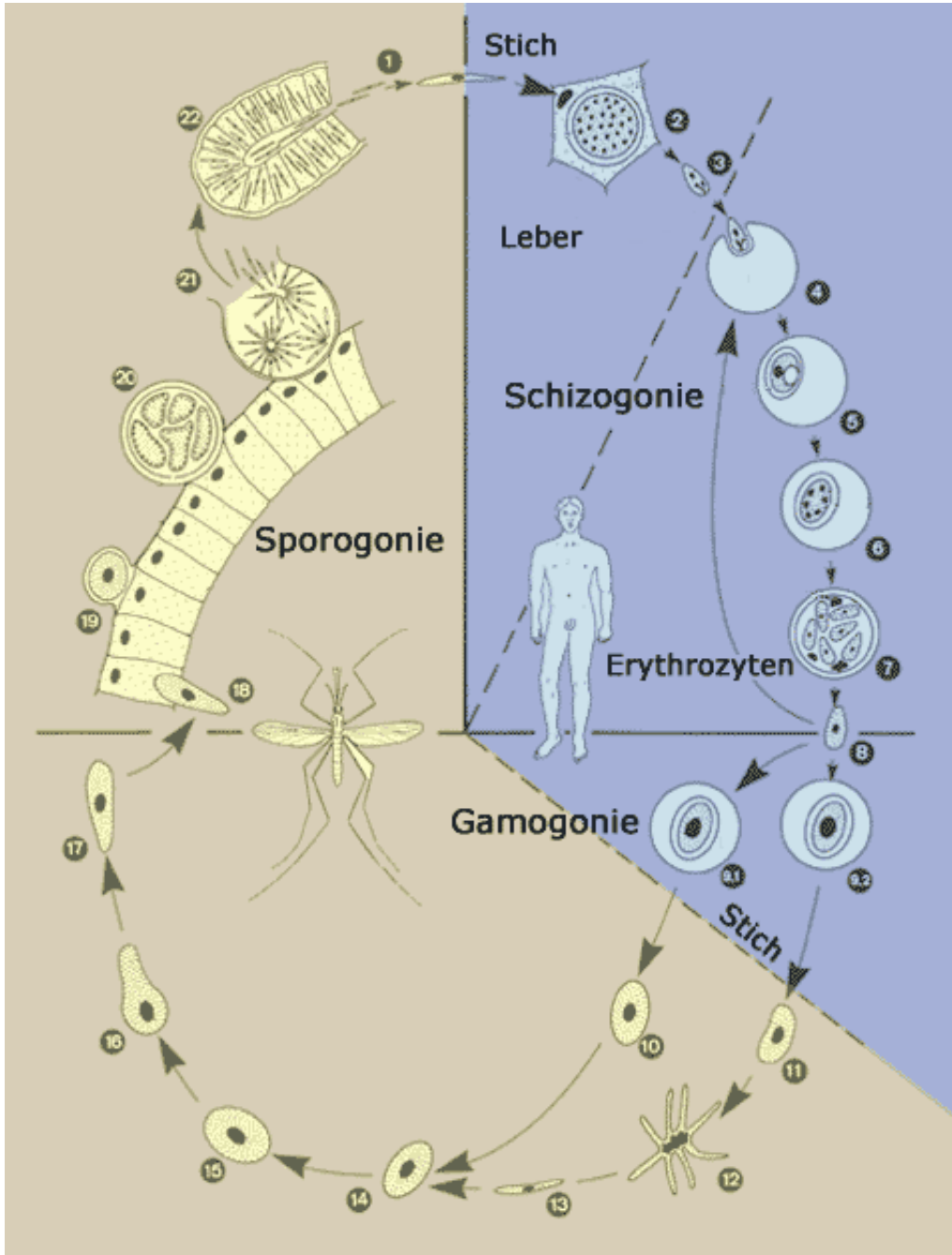


Leberschizont (3 Tage, links) und Leberschizont (6 Tage, rechts)
(Fotos S. Bray)

Nach der Leberschizogonie (bei *P. falciparum* nur ein Zyklus im Gegensatz zu anderen Plasmodien-Arten) befallen die Merozoiten rote Blutzellen. Bei der aktiven Invasion (innert ca. 20 Sekunden) spielen wiederum die apikalen Organellen eine wichtige Rolle. Die Merozoiten (bei *P. falciparum* können auch mehrere pro Wirtszelle eindringen) wandeln sich in junge Trophozoiten, so genannte Ringstadien, um. Durch Entwicklung und Wachstum entstehen Schizonten mit 8 bis 32 Kernen. Die rote Blutzelle platzt, dabei kommt es zu Fieber; die Inkubationszeit beträgt mindestens 9, meist 12-14 Tage, selten auch länger. Es werden Merozoiten ausgeschwemmt, die wiederum neue Erythrozyten befallen können. Nur Erythrozyten mit jungen Trophozoiten sind bei der tropischen Malaria — im Gegensatz zu anderen Malaria-Arten — im peripheren Blut zu finden. Alle Wirtszellen mit weiter entwickelten Stadien sind wegen der Sequestrierung (Bindung an Endothelzellen der Blutkapillaren) versteckt und entgehen damit der Zerstörung in der Milz. Nach mehreren Wochen der erythrozytären Schizogonie entstehen die ersten Mikro- und Makrogamonten, welche die infektiösen Stadien für den Endwirt, die Anophelesmücke, darstellen.



Trophozoiten, sogenannte Siegelringstadien, im Blut (links) und Makrogamont (rechts)



Lebenszyklus von Plasmodium falciparum nach Mehlhorn: (1) Sporozoiten werden mit Speichel von weiblichen Stechmücken beim Stich injiziert; Sporozoiten dringen nach wenigen Minuten über den Blutstrom in Leberzellen (2) ein; durch asexuelle Vermehrung (Leberschizogonie, präerythrozytäre Phase) entstehen Tausende von Merozoiten (3); Entwicklung von Leberschizonten; Merozoiten (3) dringen in Erythrozyten ein (4); (5) Ringstadium (Trophozoit); Entwicklung von reifen Schizonten (6) - (7) mit 8 - 24 Merozoiten (erythrozytäre Schizogonie); Merozoiten (8) befallen entweder neue Erythrozyten (4) oder werden zu Mikro- (9.1) oder Makrogamonten (9.2); Beim Blutmahl werden die Gamonten im Mückendarm frei (10) und (11); (12) Der Mikrogamont teilt sich in Mikrogameten (13); Mikrogameten (13) befruchten den Makrogameten (14), Gamogonie; aus der Zygote (15) entsteht ein Ookinet (17); der Ookinet (18) durchdringt die peritrophe Membran und das Darmepithel; Entwicklung zwischen Epithelzelle und Basalmembran zur Oozyste (19) und (20), Sporogonie.

Immunität

In Endemiegebieten baut sich bei angemessener Exposition über Jahre ein Immunschutz gegen die Malaria auf. Dabei bleibt der Mensch aber infiziert. Es kommt nicht zu einer "sterilisierenden", sondern zu einer "klinischen Immunität" oder Präimmunität. Die Effektormechanismen, die dabei eine Rolle spielen, kennen wir trotz intensiver Forschungsarbeit ebenso wenig wie die auslösenden Antigene.

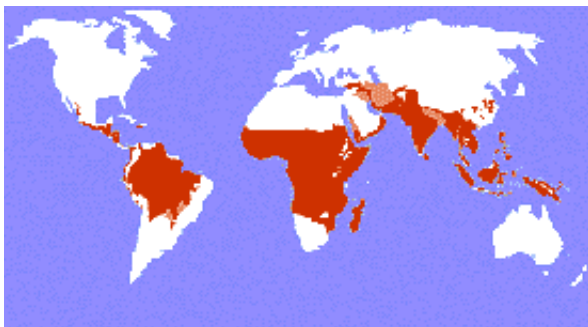
Auch sind wir den Plasmodien noch nicht auf die Schliche gekommen, wie sie das Immunsystem erfolgreich austricksen. Eine Rolle spielt sicher die Antigenvarianz (Antigenwechsel; var Gene) und die Antigendiversität: Familien von hoch polymorphen Antigenen, die mit verschiedenen variablen Regionen ausgestattet sind.



Ein afrikanisches Kind wird von Prof. Patarroyo geimpft. Sein SPf66-Impfstoff hat in mehreren Vakzinestudien leider nur eine geringe resp. gar keine Wirkung gezeigt. Neue synthetische Impfstoffe sind im Primatenmodell in Evaluation.

Verbreitung

Die Malaria ist in über 100 Ländern der tropischen und subtropischen Zonen der Erde endemisch. Die Malaria war noch bis vor 100 Jahren auch in Europa ein Problem und Plasmodium vivax kam früher sogar am Oberrhein vor!

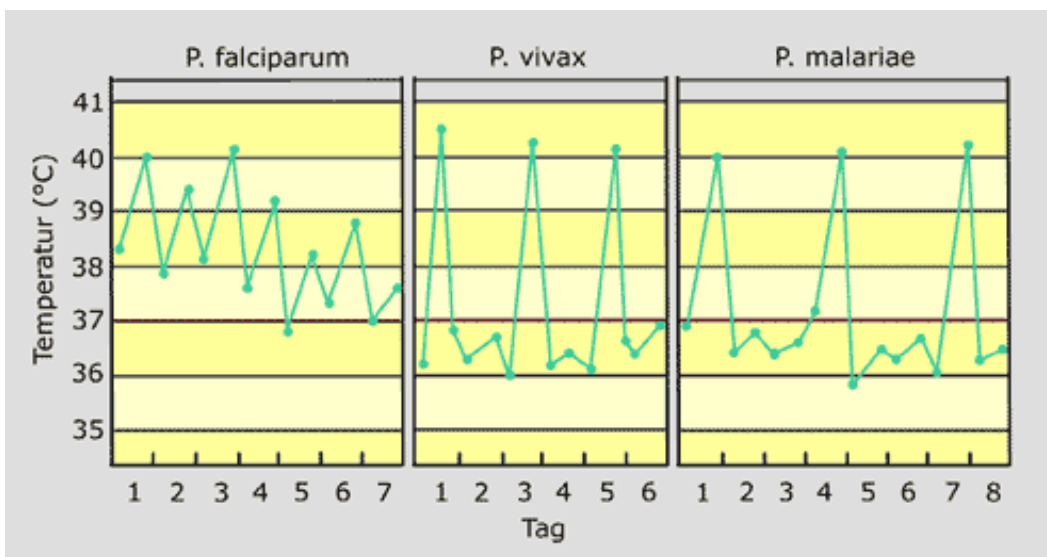


Diagnose

Die klassische Methode ist die mikroskopische Untersuchung von peripherem Blut. Diese setzt gut geschultes Personal voraus! Neuere Methoden erlauben eine indirekte Diagnose durch den Nachweis von spezifischen Antigenen, die aber bei schwachen Parasitämien falsch-negativ ausfallen können.

Medizinische Bedeutung

Die Malaria ist nach Durchfall- und Atemwegserkrankungen die dritt wichtigste Krankheit bezogen auf die Sterblichkeit. Man schätzt, dass jedes Jahr 300 bis 500 Millionen neue Krankheitsfälle auftreten. Während sich die Malaria meist als fieberhafte Krankheit mit Schüttelfrost äussert, kommt es bei wenigen Patienten (1-2% der Fälle) zu lebensbedrohlichen Zuständen (Koma, Nierenversagen, schwerste Anämie): über 1 Million Menschen — insbesondere Kleinkinder in Afrika — sterben jährlich an der Malaria!



Das Malaria-Fieber kann als "Wechselfieber" auftreten, jedoch auch völlig unregelmässig verlaufen. Zu Fieberschüben kommt es, wenn infizierte Erythrozyten aufplatzen. Dabei werden Malaria-Antigene freigesetzt, die im Wirt — wegen induzierter Zytokinproduktion (IL-1, IL-6) — Fieber bewirken.

Medizinische Bedeutung (Schweiz)

In der Schweiz werden jährlich ungefähr 300 importierte Malariafälle gemeldet. Jedes Jahr sterben ein bis zwei Menschen an der Malaria, weil die Krankheit zu spät diagnostiziert wird. Eine Seltenheit sind autochthone Infektionen durch importierte infizierte Stechmücken wie der Malaria-Todesfall eines Briefträgers in Cointrin im Jahre 1996.

Kontrollmassnahmen

In den 50er Jahren wurde von der Weltgesundheitsbehörde ein Programm zur Eradikation der Malaria durch den Einsatz von Massenchemotherapie (Chloroquin) und Insektenbekämpfung (DDT) lanciert. Resistenzentwicklungen auf der Parasiten- wie auf der Mückenseite führten zusammen mit finanziellen Problemen zu einem Misserfolg. Heute sprechen wir nicht mehr von Ausrottung, sondern Kontrolle der Malaria: Ziel ist es, die Häufigkeit der schweren Krankheitsfälle (Zerebrale Malaria, schwere Anämien) zu reduzieren. Im Zentrum stehen dabei Massnahmen wie die Expositionsprophylaxe (vor allem Insektizid-behandelte Mückennetze), eine rasche Diagnose sowie eine adäquate Therapie.

Die Hoffnung der 70er und 80er Jahre, bald über eine Impfung zu verfügen, wurde bisher leider nicht erfüllt.

Die wichtigsten prophylaktischen Massnahmen für Tropenreisende bestehen in einer Malaria-Chemosuppression sowie einem adäquaten Expositionsschutz (Repellentien, Kleider etc.).

Web-Informationen (Stand Februar 2001)

<http://www.cdfound.to.it/HTML/pla1.htm>

(Bilder im Atlas of Medical Parasitology der Carlo Denegri Foundation)

<http://www.niaid.nih.gov/factsheets/Malaria1.htm>

(National Institutes of Health, Fact sheet on Malaria)

<http://www.wehi.edu.au/MalDB-www/who.html>

(Malaria Database; molekulare Infos zu Genom und Proteinen)

<http://www.malaria.org/>

(Malaria Foundation; Globale Initiativen zur Bekämpfung)

Literatur

Monographie:

"Essential Malariology" 3rd ed., eds. H.M. Gilles & D.A. Warrell; Edward Arnold London, 1993 (in STI Bibliothek)

Marsh K. (1992): Malaria - a neglected disease? Parasitology 104, S. 53-S. 69.

Nchinda T.C. (1998): Malaria: A reemerging disease in Africa. Emerging Infectious Diseases 4, 398-403.

Miller L.H. et al. (1994): Malaria Pathogenesis. Science 264, 1878-1883.

Coppel R.L. et al. (1998): Adhesive proteins of the malaria parasite. Current Opinion in Microbiology 1, 472-481.