

1. Einleitung

Die Malaria ist die bedeutendste parasitäre Infektionskrankheit des Menschen. Mehr als 40% der Weltbevölkerung lebt in malariagefährdeten Regionen. Aufgrund der demographischen Entwicklung in den Endemiegebieten der Subtropen und Tropen wird dieser Anteil in den nächsten Jahren weiter zunehmen. Die Malaria wird durch die Infektion mit dem Protozoon *Plasmodium* verursacht. Vier Spezies sind humanpathogen: *P. falciparum* (Malaria tropica), *P. vivax* und *P. ovale* (Malaria tertiana) und *P. malariae* (Malaria quartana). Die Parasiten werden durch Stechmücken der Gattung *Anopheles* von Mensch zu Mensch übertragen und befallen letztendlich die Erythrozyten. Während Infektionen mit *P. vivax*, *P. ovale* oder *P. malariae* nur in Ausnahmefällen einen vital bedrohlichen Verlauf nehmen, kann die Malaria tropica rasch zum Vollbild der schweren und komplizierten Malaria fortschreiten. Jährlich treten geschätzte 300-500 Millionen Neuerkrankungen und 2-3 Millionen Todesfälle auf. Nahezu 90% der Morbidität und Mortalität betreffen Afrika südlich der Sahara. Dort ist die Malaria stellenweise die führende Todesursache bei Kindern. Schwangere sind eine weitere Risikogruppe (WHO, 2000a).

In vielen Endemiegebieten Afrikas verläuft die Infektion mit *P. falciparum* asymptomatisch oder chronisch, die akute Manifestation ist vergleichsweise selten. Seltener noch ist die schwere und komplizierte Malaria tropica. Dennoch zählt die Malaria dort zu den drei häufigsten Ursachen stationärer Behandlung und zu den führenden Todesursachen hospitalisierter Kinder im Alter bis zu fünf Jahren (Greenwood *et al.*, 1987). Es wird geschätzt, dass bis zu 40% der Todesfälle in diesem Alter der Malaria zuzuschreiben sind (Alonso *et al.*, 1993; Nevill *et al.*, 1996). Die Faktoren, die die Übergänge von Infektion zu Parasitämie und weiter zu unkomplizierter oder schwerer Malaria, schließlich die Sterblichkeit determinieren, werden nur sehr unvollständig verstanden (Greenwood *et al.*, 1991). Es handelt sich dabei um einen komplexen Prozess, an dem neben der Virulenz des Erregers oder einzelner Stämme, die erworbene Immunität und hereditäre Faktoren ebenso teilhaben wie der Zugang zu medizinischer Versorgung, parasitäre Medikamentenresistenz und das eventuelle Bestehen von Präventionsmassnahmen, um nur einige zu nennen. Die Vielschichtigkeit des Problems steigt zudem mit der Möglichkeit der Interaktion zwischen den Determinanten. Beispiele sind die mögliche Beeinträchtigung der Immunitätsentwicklung durch den Gebrauch von Mosquitonetzen (Curtis, 1996), der Anstieg der Malaria-Morbidität nach Chemoprophylaxe (Greenwood *et al.*, 1995, Beck *et al.*, 1999) oder genetisch bedingte, unterschiedliche Medikamentenwirksamkeit (Kamchonwongpaisan *et al.*, 1994). Eine Analyse der Umstände, die

dazu beitragen, dass ein Teil Infizierter über lange Zeit asymptomatische Parasitämie aufweist, ohne zu erkranken, ein anderer Teil dagegen verstirbt, muss daher eine Vereinfachung darstellen.

Die Ko-evolution von Mensch und Parasit hat ihre Anfänge wahrscheinlich im Neolithikum mit der Bildung kontinuierlicher Siedlungen. Älteste Beschreibungen, die auf das Krankheitsbild der Malaria hindeuten, entstammen chinesischen und vedischen Texten. Infektionskrankheiten gelten als das wirksamste selektive Prinzip der menschlichen Evolution, und Gene, die für Proteine der Immunantwort codieren, zeigen die grösste Diversität (Murphy, 1993). So wird die hohe Prävalenz diverser genetischer Polymorphismen in aktuellen oder antiken Malariaendemiegebieten auf Selektion infolge eines relativen Schutzes vor dieser Infektionskrankheit zurückgeführt (Haldane, 1949, Allison, 1964). Der jeweilige relative Schutz ist durch unterschiedliche Mechanismen gekennzeichnet (Wilkinson & Pasvol, 1997). So bedingt eine Hemmung der intraerythrozytären parasitären Multiplikation wie bei der Sichelzellanlage (Pasvol *et al.*, 1978) einen Vorteil, der sich qualitativ deutlich von der bei bestimmten Dispositionen auftretenden, gesteigerten Produktion des antiparasitär wirksamen Stickoxid (Hobbs *et al.*, 2002) unterscheidet. In Folge ist denkbar, dass einzelne Polymorphismen an unterschiedlichen Punkten im Entwicklungszyklus von *Plasmodium* und in der Pathophysiologie der Malaria eingreifen und der vermittelte relative Schutz eventuell nur bestimmte Manifestationsformen der Infektion betrifft. Möglich ist zudem, dass einzelne Polymorphismen die Etablierung und Persistenz relativ avirulenter Erreger fördern. Eine scheinbar erhöhte Vulnerabilität kann dennoch von Vorteil sein, wenn dadurch die Akquirierung virulenter Parasiten unwahrscheinlicher wird (Williams *et al.*, 1996; Maitland *et al.*, 1997). Bislang ist es nicht gelungen, ein konstantes Merkmal parasitärer Virulenz zu identifizieren. Allerdings bestehen Hinweise, dass Inzidenz und Manifestation der Malaria tropica durch die Populationsstruktur und Klonalität von *P. falciparum* (al-Yaman *et al.*, 1997; Färnert *et al.*, 1999; Ariey *et al.*, 2001) sowie durch Infektion mit anderen *Plasmodium*-Spezies (Richie, 1988; Maitland *et al.*, 1997) beeinflusst werden können.

Ein Ziel der hier dargestellten Untersuchungen war, die Bedeutung von Wirts- und parasitären Faktoren für die Epidemiologie und die Manifestation der Infektion mit *P. falciparum* sowie für Medikamentenresistenz darzustellen. Zudem wurde analysiert, inwiefern parasitäre Faktoren wie *Plasmodium*-Spezies und Klonalität sowie Diversität von *P. falciparum* die Infektion beeinflussen und mit den Dispositionen des Wirts korrelieren.