

Der Ursprung der Malaria

Die gefürchtetste und häufigste Form der Malaria entstand erst, als Bauern die afrikanischen Tropen besiedelten. Um diese Malaria zu besiegen, braucht es neue Strategien.

Von Giacomo Maria Paganotti,
Claudia Palladino und Mario Coluzzi

Malaria plagte die Menschen schon in der Antike. Vermutlich starb auch Alexander der Große an der Seuche. Doch die Ursache dieser plötzlichen schweren, oftmals tödlichen Fieberanfälle klärte sich erst im späten 19. Jahrhundert auf.

Die Römer glaubten, dass verpestete Luft (*mala aria*) in Sumpfgewässern die Krankheit hervorrufe – daher auch der Name »Sumpffieber«. Im Mittelmeerraum ließ sich die Malaria im letzten Jahrhundert durch massive Bekämpfung vielerorts ausrotten. Doch in den Tropen, den Subtropen und den Savannengebieten wütet das »Wechselfieber« – was die bei einigen Formen periodisch wiederkehrenden Fieberschübe bezeichnet – mehr denn je.

Vier Malariaformen befallen den Menschen. Die heimtückischste und bei weitem gefährlichste ist die inzwischen weltweit verbreitete »Malaria tropica«. In Afrika verursacht sie über neunzig Prozent der Malariaerkrankungen und auch mit Abstand die meisten malariabedingten Todesfälle. Wenn diese Infektion nicht rechtzeitig behandelt wird, stirbt an ihr jeder Dritte, oft binnen weniger Tage. Die Malaria tropica fordert ihre Todesopfer hauptsächlich unter kleineren Kindern. Täglich sterben in Schwarzafrika schätzungsweise 3000 Kinder un-

ter fünf Jahren an Malaria, von denen die Mehrzahl der Malaria tropica erliegt. Später erwerben die Menschen mit der Zeit eine gewisse Immunität. Auch sind in den Hauptverbreitungsgebieten viele Personen durch genetische Faktoren gegen sehr schwere Malaria gefeit.

Allgemein gilt Malaria als die häufigste Tropenkrankheit, welche dort die meisten Todesopfer fordert. Die Angaben variieren zwischen einer und 3 Millionen Toten im Jahr. Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation erkranken jährlich über 300 Millionen Menschen an Malaria, neunzig Prozent davon in Schwarzafrika.

Lebenslange Gehirnschäden

Wenig bekannt ist, dass Malaria auch das Gehirn beeinträchtigen kann. Viele der Kinder, die eine schwere Malaria überstehen, tragen neurologische Langzeitschäden davon. Die frühere Generaldirektorin der Weltgesundheitsorganisation Gro Harlem Brundtland erklärte deswegen die Malaria zur ersten Ursache für krankheitsbedingte Armut und für bei Kindern auftretende Entwicklungsverzögerungen in tropischen Ländern.

Die auffallende Aggressivität der Malaria tropica konnten Wissenschaftler bisher schwer erklären. Deren Erreger verhält sich auch sonst in mehrerer Hinsicht deutlich anders als die anderen drei Formen: So verbleibt er im Gegensatz zu ihnen nicht jahrelang im Körper. Auch treten die Fieberschübe, falls der Kranke

den ersten überlebt, nicht in regelmäßigen Abständen auf.

Neuere genetische und ökologische Forschungen ergeben endlich ein in vielem schlüssiges Szenario von der Herkunft der Malaria tropica, auch wenn, um die Krankheit besiegen zu können, immer noch zu viele Fragen offen sind. An dieser Evolution, die hier in groben Zügen nachgezeichnet werden soll, wirken drei Organismen mit:

► der einzellige Erreger *Plasmodium falciparum*; er benutzt bestimmte Stechmücken als Hauptwirt, in denen er sich geschlechtlich fortpflanzt und vermehrt; der Mensch dient ihm nur als Zwischenwirt: In seinen Leber- und vor allem roten Blutzellen vervielfältigt er sich rasant durch massive Teilung;

► Stechmücken der Art *Anopheles gambiae*; deren ursprüngliche Heimat waren afrikanische feuchte Savannen und Subtropen; doch die Moskitos folgten dem Menschen in die tropischen Wälder und legten sich dort auf ihn fest; später gelang es ihnen, sich auch an trockenere afrikanische Lebensräume in der Nähe des Menschen anzupassen;

► und der Mensch selbst. Letztlich hat der Mensch in tropischen und Savannenregionen Westafrikas praktisch Mückenpopulationen herangezüchtet, die dem Erreger der Malaria tropica als Hauptwirt dienen und auf den Menschen fixiert sind. Damit bot der Mensch diesem Erreger Bedingungen, die ihn erst so gefährlich werden ließen.

Dass die Malariaerreger parasitische Einzeller sind, entdeckte der französische Arzt C.L. Alphonse Laveran im Jahr 1880 in Algerien. Später fand er sie auch im Blut von Kranken aus der Gegend um Rom. Schon bald erkannten italienische Forscher, dass die verschiedenen Malariaformen auf unterschiedliche Arten dieser »Plasmodien« zurückgehen. Sie befallen Leberzellen und vor allem die roten Blutkörperchen. Fieberschübe

treten auf, wenn die roten Blutzellen zerfallen, in denen sich die Plasmodien massiv vermehrt haben.

Die schwerste, wie gesagt ohne medizinische Behandlung in jedem dritten Fall tödliche Form – die Malaria tropica – verursacht *Plasmodium falciparum*. Meist weniger schwer und selten tödlich verlaufen Infektionen mit *Plasmodium vivax*, *P. malariae* und dem erst später entdeckten *P. ovale*.

▲ Nur die Weibchen der Fiebertmücken saugen Blut. Das hier gezeigte Tier ist eine *Anopheles gambiae*, eine Hauptüberträgerin der Malaria tropica.

Von Mensch zu Mensch ist Malaria nicht übertragbar. Vielmehr braucht es dazu Blut saugende Mücken. Erst Ende des 19. Jahrhunderts entdeckte der englische Arzt Ronald Ross in Indien, dass ▶

▷ Stechmücken den Einzeller auf den Menschen übertragen. Wie dann herauskam, sind dies die Gabel- oder Fiebermücken, wissenschaftlich *Anopheles*. Nur deren Weibchen können infektiös sein, denn nur sie saugen an Wirbeltieren Blut, mit dem sie ihre Eier ernähren.

Diese Erkenntnisse halfen im 20. Jahrhundert zwar, die Malaria vielerorts wirksam einzudämmen und in manchen Regionen sogar auszurotten, wie fast überall im Mittelmeerraum. Doch gerade im stark durchseuchten mittleren Afrika, also südlich der Sahara, gelang das nicht. Dort ist die Infektionsrate sogar nach wie vor erschreckend hoch. Während die Menschen in anderen tropischen Malariagebieten – wie Südamerika und Asien – im Schnitt etwa einmal im Jahr von einer infektiösen Malariamücke gestochen werden, rechnet man in dörflichen Gebieten Schwarzafrikas für den Einzelnen mit weit über hundert infektiösen Stichen pro Jahr.

Der Erreger der Malaria tropica gibt der Forschung manches Rätsel auf. Zu den wichtigsten Fragen gehört, wieso diese Krankheit besonders in Afrika grassiert und dort so schwer zu bekämpfen ist. Eine Antwort darauf lautet, dass dieser aggressive Parasit sich offenbar im tropischen Afrika entwickelte, dann durch Neuanpassungen auch afrikanische Savannengebiete eroberte und sich so fest im menschlichen Umkreis etablieren konnte, dass sich sein Vermehrungszyklus mit bisherigen Mitteln nicht wirklich unterbrechen lässt.

Erstaunlich ist schon die Evolutionsgeschichte von *Plasmodium falciparum*. Auf den ersten Blick erscheint manches daran paradox. Schon vor mehreren Jahrzehnten erkannten Forscher, was auch neue genetische Untersuchungen

bestätigen: dass sein nächster Verwandter nicht etwa einer der anderen drei Malariaerreger ist, die den Menschen befallen. Vielmehr steht *falciparum* einem Parasiten am nächsten, der Schimpansen und Gorillas infiziert. Wissenschaftler stellen diese beiden Plasmodien zusammen in die Untergattung *Laverania*.

Ein Malariaerreger mit widersprüchlichen Eigenschaften

Genetische Vergleiche ergaben weiterhin, dass *Plasmodium falciparum*, im Gegensatz zu den anderen menschlichen Malariaerregern, nicht Plasmodienarten anderer Säugetiere gleicht. Vor zehn Jahren kam heraus, dass die *Laveriana*-Arten offenbar direkt von Vogel-Plasmodien abstammen. War der Erreger vor relativ kurzer Zeit von Vögeln auf die höheren Primaten übersprungen, hatte Menschen und Schimpansen befallen und dann in diesen neuen Wirten zwei getrennte Linien gebildet? Allerdings berechneten Forscher kürzlich anhand von genetischen Mutationen, dass sich die beiden Plasmodienarten schon vor 6 bis 8 Millionen Jahren voneinander getrennt zu haben scheinen, also in der Phase, als sich die menschliche Linie von der der Menschenaffen abspaltete. Das würde bedeuten, dass *Plasmodium falciparum* die Hominiden seit Beginn ihrer Evolution heimsuchte.

Ist die gefährliche Malaria tropica wirklich so alt? Aus epidemiologischen Überlegungen erscheint das schwer nachvollziehbar. Ein Parasit, der sich über einen so langen Zeitraum beim selben Wirt behaupten kann, darf sich eigentlich nicht dermaßen aggressiv verhalten. Seine Strategie wäre eher, nur leichte Krankheitssymptome hervorzurufen. Andernfalls könnte er sich in die

Form nicht so lange halten. Mediziner haben dieses Wechselspiel bei vielen Krankheitserregern festgestellt.

Hinzu kommt, dass ein solcher Parasit in nomadischen Jäger-Sammler-Gemeinschaften nur dann langfristig überlebt hätte, wenn er praktisch mit den Menschen mitgezogen wäre. Er hätte also Wege finden müssen, um nach einer Infektion lange genug in deren Körper zu überleben. In der Weise haben sich die anderen menschlichen Malariaerreger angepasst, und so verhält sich auch der Erreger der afrikanischen Menschenaffen. Doch *Plasmodium falciparum* überdauert im Menschen nicht lange.

Trotzdem ist *falciparum* augenscheinlich ein sehr alter Parasit des Menschen. Das Paradox lässt sich nur dadurch erklären, dass dieser Erreger irgendwann, und zwar vor relativ kurzer Zeit, seine Eigenschaften völlig veränderte. Früher muss er weniger verheerend gewirkt haben, und erst spät wurde er aus irgendwelchen Gründen plötzlich so aggressiv.

Hier beginnt die komplizierte Geschichte des zweiten Wirts im Vermehrungszyklus der Plasmodien, der Fiebermücke *Anopheles*. Die Evolution einer besonders für *P. falciparum* günstigen Stechmückenart spielte sich offensichtlich im tropischen Afrika ab.

Weltweit gibt es Hunderte von *Anopheles*-Arten. Auch in Deutschland leben ein paar, die in warmen Wetterphasen unter günstigen Brutbedingungen Malaria übertragen könnten – und dies früher auch getan haben. Hier interessiert aber eine Artengruppe, die Wissenschaftler als *Anopheles-gambiae*-Komplex zusammenfassen. Dazu gehören mindestens sieben morphologisch nicht zu unterscheidende Arten. Biologisch, also in ihren ökologischen Ansprüchen, ihren physiologischen Anpassungen sowie in ihrem Verhalten und ihrer Gefährlichkeit als Malariaüberträger unterscheiden sich diese Moskitos allerdings sehr deutlich.

Die beiden wichtigsten Arten des Komplexes, die in Schwarzafrika zu den Hauptüberträgern der Malaria gehören, sind *Anopheles gambiae* im engeren Sinne und *A. arabiensis*. Die anderen Arten dieser Gruppe sind zweitrangig und kommen nur lokal vor.

Neben *A. gambiae* und *A. arabiensis* agiert als dritte wichtige Überträgerin die Art *A. funestus*. Diese drei Arten und ihre diversen Unterformen unterschei-

IN KÜRZE

- ▶ Die **Malaria tropica**, die schwerste und gefährlichste Malariaform des Menschen, stammt aus dem tropischen Afrika.
- ▶ Dort verwandelte ihr Erreger sich erst vor wenigen tausend Jahren aus einem harmloseren in den **hochaggressiven Parasiten**.
- ▶ Diese Verwandlung geschah, nachdem der **Mensch** in den **afrikanischen Tropen und Subtropen** als Bauer tätig wurde. Seine Siedlungen veranlassten bestimmte Stechmücken, sich dorthin zu verbreiten und eng an den Menschen anzuschließen. Diese Moskitos förderten dann die Entstehung der Malaria tropica. Später dehnten sie ihren Lebensraum durch **neue Anpassungen** bis an den Rand der Sahelzone aus.
- ▶ Die herkömmlichen **Bekämpfungsmaßnahmen** genügen nicht, um die Malaria tropica in ihrem Kerngebiet wirksam zu unterdrücken.



ALLE ABBILDUNGEN: LE SCIENZE



▲ Als der Mensch tropische Urwälder rodete und Freiflächen schuf, entstand die *Malaria tropica*.

den zu können, ist für neue Bekämpfungsprogramme entscheidend.

Dass gerade diese drei Mückenarten besonders gefährlich sind, hängt damit zusammen, dass sie sich stark auf den Menschen fixiert haben. Bei *funestus* und *gambiae* ist der Zug extrem ausgeprägt. Bei *arabiensis* scheint die Evolution noch in Gange zu sein. In manchen Regionen gibt es von dieser Art noch Populationen, die genauso gut auch mit Huftieren vorlieb nehmen.

Die Geschichte der *Malaria tropica* knüpft sich eng an die Evolution von *Anopheles gambiae*. Unseren Studien zufolge entstand die Art einst im afrikanischen tropischen Regenwald. Sie ist dort heute noch verbreitet, behauptet sich aber in einzelnen Unterformen inzwi-

schen auch gut in Feuchtsavannen – sowie bei genügend Wasserstellen in trockeneren Savannen.

Der Regenwald war ursprünglich sicher nicht die Heimat dieser Mücken. Deren Larven wachsen nämlich in besonnten Pfützen heran, wie sie in Feuchtsavannen während der Regenzeit auftreten. Die Ränder dieser Tümpel sind nicht von Schatten spendenden Pflanzen bewachsen wie etwa die sumpfigen Gewässer, wo sich die Larven italienischer Fiebermücken wohl fühlen.

Tief im Regenwald hätten sich allerdings die Larven von *gambiae*-Mücken höchstens an Flussufern entwickeln können. Wie konnten sich diese Moskitos dort trotzdem so massiv ausbreiten? Unsere Forschungsergebnisse besagen, dass der Mensch ihnen dazu verhalf. Indem er Waldflächen rodete, schuf er für sie ideale Brutbedingungen. Sie fanden nun in den regenreichen Tropen stets geeignete Wasserstellen vor. Wahrscheinlich

brachte der Mensch diese Stechmücken schon aus der Savanne mit.

Die Moskitoweibchen brauchten aber auch Säugetiere, die ihnen Blut lieferten. Die meisten Arten dieser Gruppe nehmen mit anderen Säugern, zum Beispiel mit Huftieren, genauso vorlieb wie mit dem Menschen. Jedoch besaßen die ersten Bauern, die in den afrikanischen Tropenwald vordrangen, vermutlich kaum Vieh. Es wäre dort von der Schlafkrankheit dezimiert worden, die ebenfalls von Moskitos übertragen wird.

Also war es für diese Mücken am naheliegendsten, Menschen anzuzapfen, die ja ohnehin überall dort lebten, wo die Mücken nun im Regenwald Brutstätten fanden. So müssen sich die Mücken fast zwangsläufig eng an den Menschen angeschlossen haben. Die Anpassungen gingen so weit, dass diese neue Stechmückenart sich auch auf die menschlichen Behausungen einstellte und sogar Innenräume bewohnte. ▷

◀ Zwei Erreger der *Malaria tropica* (blau-rosa) in einem roten Blutkörperchen zeigt diese elektronenmikroskopische Falschfarbenaufnahme.

manchen Orten vor und löste nur gelegentlich kleinere Epidemien aus.

Nun aber setzte, so vermuten wir, unter den Erregerstämmen ein Wettlauf ein. In den menschlichen Ansiedlungen im Urwald, in denen die Überträgermücken sich bestens vermehrten und nur noch einen Blutlieferanten – den Menschen – hatten, bekamen die jeweils aggressivsten Formen der Plasmodien ihre besondere Chance. Denkbar ist, dass Menschen jetzt oft von mehreren, etwas verschiedenen Erregerstämmen gleichzeitig infiziert wurden, die nun in Konkurrenz zueinander traten. Unter solchen Bedingungen konnte sich leicht ein Klon entwickeln, der sich im Menschen besonders rasant vermehrte und dadurch die anderen übervorteilte. Vielleicht entstand so im Zuge wiederholter Epidemien schnell die hochvirulente *Malaria tropica*.

Kennzeichen des Siegers: Aggressivität

In anderen Worten – die Plasmodien der *Laveriana*-Gruppe blieben vergleichsweise wenig gefährlich, solange sie nur Menschenaffen beziehungsweise umherziehende Jäger-Sammler-Völker vorfanden. Auch für die frühen Hirten und Bauern der Savannen waren sie eher harmlos. Welche Mückenarten jahrmillionenlang als Überträger dienten, war zweitrangig.

Teilweise mögen das ganz verschiedene Fiebermücken gewesen sein, die auch heute noch manchmal Malaria übertragen. Doch als sich ein Moskito auf den Menschen festlegte und in dessen Siedlungen hervorragend behaupten konnte, änderten sich die Umweltbedingungen für den Parasiten radikal und er reagierte auf den neuen Selektionsdruck.

Wie aber konnte sich die *Malaria tropica* anschließend über die Tropen hinaus weltweit ausbreiten? Und wann geschah das? Wiederum hatten die *Anopheles*-Mücken mit ihrer Anpassungsfähigkeit an neue Umweltbedingungen daran großen Anteil.

Einen wesentlichen Beitrag leistete auch diesmal wieder *Anopheles gambiae*. Diese Moskitoart lebt in Afrika heute nicht nur in tropischen Gebieten, sondern ist auch in Savannenregionen sehr verbreitet. Dort treten mehrere Unterformen auf, die sich genetisch von ihrer tropischen Stammform und auch voneinander unterscheiden. Teilweise lassen die Formen sich nur noch eingeschränkt miteinander kreuzen. Offensichtlich ist diese Fiebermücke dabei, sich in mehrere neue Arten aufzuspalten.

Wie genetische Studien erwiesen, entstanden die eigenen Unterformen – oder auch schon neuen Arten – erst in den letzten paar tausend Jahren. Offensichtlich erwarben manche davon Anpassungen, die ihnen erlauben, in recht trockenen Regionen zu leben.

Die Unterformen von *Anopheles gambiae* unterscheiden sich teilweise stark in ihren ökologischen Ansprüchen, so vor allem in ihrer Anpassung an die Klimaverhältnisse. Durch sie hat *A. gam-*

▷ Diese Moskitos scheinen ihr Verhalten recht plötzlich völlig auf den Menschen umgestellt zu haben. Wann kann das frühestens gewesen sein? Dafür kommt im Afrika südlich der Sahara nur die Phase in Frage, nachdem sich in den Savannen ein einfacher Ackerbau etabliert hatte. Danach, vor 5000 bis 6000 Jahren, begann auch in Waldgebieten ein Feldbau. In tropischen Wäldern des zentralen Afrika tauchten Ackerbauern jedoch erst vor frühestens 2900 Jahren auf, während des letzten Abschnitts der Jungsteinzeit, oder sogar erst zu Beginn der Eisenzeit vor etwa 2400 Jahren.

Bei diesem Vorstoß half ein Klimawandel. Pollenuntersuchungen zeigen, dass die Tropen vor ungefähr 2800 bis 2500 Jahren vorübergehend trockener wurden und die Wälder sich lichteten. Diese Phase dauerte bis vor rund 2000 Jahren an. Anschließend wurde es wieder feuchter und die Wälder verdichteten sich wieder.

Mit der Evolution der auf den Menschen fixierten Fiebermücke *Anopheles gambiae* Hand in Hand ging, so vermuten wir, die Evolution des aggressiven Erregers der *Malaria tropica*. Anzunehmen ist, dass diese Mücken schon damals mitunter das *Plasmodium falciparum* beherbergten – das ja wahrscheinlich während der menschlichen Evolution sporadisch immer wieder auftauchte. Allerdings dürfte das zunächst noch ein viel weniger gefährlicher Parasit gewesen sein. Auch kam er sicherlich nur an

▶ Die Larven der gefährlichsten afrikanischen Fiebermücken für *Malaria tropica* leben in besonnten Pfützen.



Zwei Wirte im Vermehrungszyklus

Die Malaria verursachenden Parasiten sind Plasmodien und gehören zu den Einzellern. Sie treten in rund 200 Arten auf. Einige befallen Vögel oder Reptilien, andere Säugetiere. Vier davon können den Menschen infizieren: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*. (*P. falciparum* erzeugt die besonders gefährliche Malaria tropica; *vivax* und *ovale* die Malaria tertiana; und *P. malariae* die Malaria quartana.)

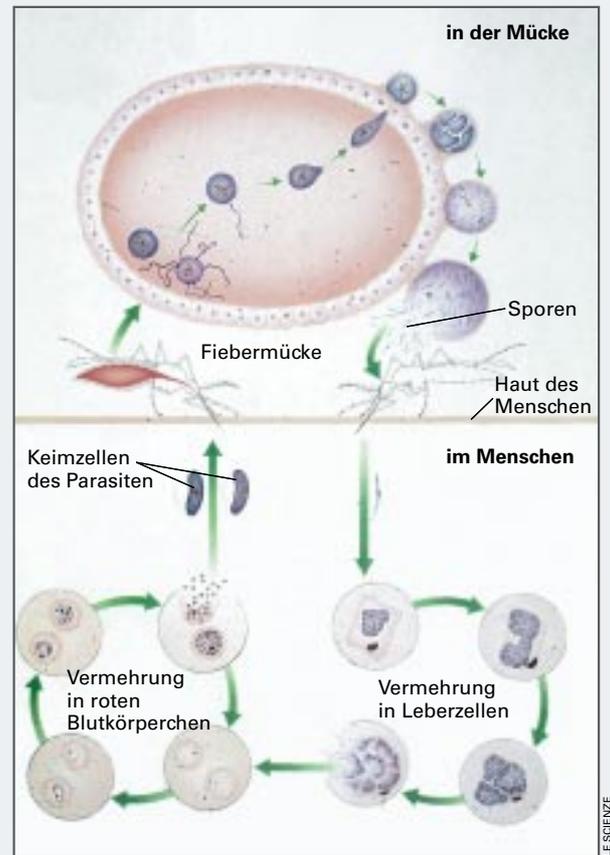
Alle vier Erreger wechseln für ihre Vermehrung zwischen Mensch (oder manchmal auch einem anderen Säugetier) und Moskito. Sie unterscheiden sich hauptsächlich in der Pathogenität für den Menschen und darin, wie schnell sie sich in den roten Blutkörperchen vermehren.

Der Mensch wird infiziert, wenn ein selbst infiziertes Moskitowebchen – eine *Anopheles*-Mücke – an ihm Blut saugt. Sie überträgt den Parasiten im Sporenstadium mit ihrem Speichel. Über das Blut gelangen die Sporen in

die Leber, in deren Zellen sie sich vielfach teilen. Die neuen Plasmodien nisten sich in roten Blutkörperchen ein. Nun verändern sie ihre Gestalt und teilen sich wiederum vielfach. Das rote Blutkörperchen zerfällt und die Parasiten befallen neue rote Blutzellen. Gewöhnlich gehen gleichzeitig Tausende der Blutkörperchen zu Grunde. Das verursacht die Fieberanfälle.

Einzelne der Parasitenzellen wachsen in den roten Blutkörperchen zu Geschlechtszellen heran. Diese Zellen entwickeln sich erst weiter, wenn ein Blut saugender Moskito sie aufgenommen hat. Sie differenzieren sich in dessen Darm in weibliche und männliche Keimzellen. Im Insekten Darm findet auch die Befruchtung statt.

Die neue Generation bildet schließlich eine kugelige Zyste aus, in der sich der Parasit wiederum vielfach vermehrt. Am Ende des Zyklus wandern diese Sporen unter anderem in die Speicheldrüsen der Steckmücke.



biae zeitweise trockenere Lebensräume zurückerobert.

Zur Savannentauglichkeit der *gambiae*-Mücken hat wesentlich beigetragen, dass einige Populationen von ihnen sich irgendwann mit der Art *arabiensis* gekreuzt haben müssen. Diese Art kam wohl schon immer mit Trockenheit besser zurecht. Wahrscheinlich entstand sie überhaupt in Savannengebieten, und zwar als Parasit von Huftieren und somit von Viehzüchtern und ihren Herden. Nachweislich übernahmen einige Gruppen von *gambiae* nun genetische Eigenschaften der älteren Savannenart.

Für die Verbreitung der Malaria tropica hatte das schwer wiegende Folgen: Wo immer der Mensch in den westafrikanischen Subtropen und Savannen Felder bewässerte, fand sich auch der Erreger ein (siehe Bilder S. 85). Zudem blieb jetzt *Anopheles gambiae* nicht der einzige Überträger. Andere *Anopheles*-Arten, vor allem *A. arabiensis* und *A. funestes*, beteiligten sich ebenfalls. Im Verein mit dem Menschen haben diese Moskitos mitge-

wirkt, die Malaria tropica im afrikanischen Savannengürtel bis zum Rand der Sahelzone zu verbreiten. Die für die heutigen menschlichen Bevölkerungen dieser Regionen fatale Folge davon ist, dass in ihrem Lebensbereich praktisch zu jeder Jahreszeit überreichlich infektiöse Mücken lauern.

Eroberung der antiken Welt

In andere Weltregionen gelangte der Erreger der Malaria tropica tatsächlich erst später, wie genetische Stammbaumanalysen ergaben. Dass diese Malariaform durch den Menschen leicht ins tropische Asien kam, verwundert nicht. Dort leben *Anopheles*-Mücken, die mit den afrikanischen Arten eng verwandt sind.

Schwieriger muss es für den Erreger gewesen sein, nach Europa vorzudringen. Zum einen sind die dortigen *Anopheles*-Arten anders, zum anderen stand der Verbreitung das kältere Klima im Wege. Zumindest scheint der Parasit einige Zeit gebraucht zu haben, bis er nach Südeuropa vordrang. In Italien ist

die schwere Malaria offenbar erst kurz vor der Zeitenwende aufgetaucht. Im 7. und 6. vorchristlichen Jahrhundert gründeten die Griechen in Süditalien noch erfolgreich viele Städte. Am Ende des 1. nachchristlichen Jahrtausends bis ins 20. Jahrhundert hinein siedelten Menschen dort nicht mehr. Sie wussten, dass man sich hier ein lebensgefährliches Fieber holen konnte. Sogar Rom galt seit dem 5. Jahrhundert bis in die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts als »Stadt des Pesthauchs«. Archäologen vermuten, dass im 5. nachchristlichen Jahrhundert am mittleren Lauf des Tibers eine verheerende Malariaepidemie auftrat. Bei Lugnano fanden sie einen Kinderfriedhof, wo auffallend viele Kleinkinder und Fehlgeburten bestattet wurden. Die Untersuchungen lassen annehmen, dass viele dieser Kinder tatsächlich an Malaria starben.

Sehr aufschlussreich für die Verbreitungsgeschichte der Malaria tropica sind genetische Eigenschaften von heutigen Bevölkerungen in Malariagebieten, die mehr oder weniger gegen die Krankheit ▶

▷ schützen. Im Mittelmeerraum vermochten die Menschen Fiebergebiete in den gefährlichen Sommermonaten weitgehend zu meiden. Doch an vielen anderen Orten, so auch in Afrika, konnten sie nicht ausweichen.

In solchen Regionen verbreiteten sich in der Bevölkerung mit der Zeit genetische Mutationen, die Vorteile gegenüber der Krankheit brachten. Populationsgenetiker kennen inzwischen eine Reihe solcher genetischen Anpassungen. Auch zeigen der Anteil und die Art solcher Mutationen in einer Population an, wie stark dort die Infektionsgefahr war und wie lange Malaria dort schon vorkommt.

In der Regel betreffen die Mutationen Eigenschaften der roten Blutkörperchen. Die Veränderungen erschweren es den Plasmodien, sich darin zu vermehren. Einige der Mutationen schaden allerdings auch dem Menschen. Das gilt etwa für die Sichelzellenanämie. Bei dieser Krankheit verformen sich die roten Blutkörperchen bei Anstrengung und Sauerstoffmangel wegen eines Defektes des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin. Kinder, die das Merkmal von beiden Eltern erben, sind nicht lebensfähig. Erben sie es nur von einem Elternteil, setzt ihnen aber Malaria weniger stark zu.

Eine andere Mutation am roten Blutfarbstoff, die Variante Hämoglobin C, beeinträchtigt die Person praktisch nicht. Wer sie von den Eltern in doppelter Ausführung erbt, der erkrankt nur sehr leicht. In einfacher Ausführung ist

die Wirkung allerdings geringer als bei der Sichelzellenanämie. Auffälligerweise haben sehr viele Menschen in Westafrika Hämoglobin C. Wie es aussieht, kam die Mutante genau in der Region auf, wo *Anopheles gambiae* den genetischen Daten zufolge zurück in die Savanne fand. Offensichtlich war in diesem Gebiet die Malarialast so hoch, dass sich beim Menschen eine solche Mutation durchsetzen konnte, die erst doppelt wirklich hilft.

Evolution von Schutzfaktoren in den Hauptmalaria-gebieten

Des Weiteren gibt es Varianten eines Enzyms im Zuckerstoffwechsel der roten Blutkörperchen, die zwar auch dem Menschen schaden, aber die Vermehrung der Malariaerreger behindern. Diese Mutationen des Gens für die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase sagen einiges über die Verbreitungsgeschichte der *Malaria tropica*. Zwei Varianten wurden genauer erforscht: Die eine, »A⁻«, kommt in Schwarzafrika vor, die andere, »Med«, ist von Südeuropa über den Nahen Osten bis Indien verbreitet.

Populationsgenetiker haben berechnet, dass sich die Variante A⁻ vor knapp 4000 Jahren in afrikanischen Malaria-gebieten etabliert haben dürfte. Und zwar scheint diese Mutation mehrfach gleichzeitig an verschiedenen Orten aufgetreten zu sein und hat sich dann weitervererbt. Die Variante Med scheint sich dagegen erst vor etwa 1500 Jahren merklich durchgesetzt zu haben. Diese

Befunde passen gut zur postulierten Ausbreitung der *Malaria tropica*.

Forschungsergebnisse wie die hier dargestellten sind extrem wichtig, um die *Malaria tropica* irgendwann doch zu besiegen. Denn der Kampf gegen Malaria bedeutet hauptsächlich, gegen diese schwerste Form der Krankheit vorzugehen. In Randgebieten ihrer Verbreitung erweisen sich die bisherigen Methoden, den Fortpflanzungszyklus des Parasiten zu durchbrechen, durchaus als wirksam und sind auch weiterhin sinnvoll. Zu solchen Regionen gehören Hochlagen, eher trockene Gegenden sowie auch nördlichere Breiten wie der Mittelmeerraum. In jenen Gebieten bricht diese schwere Malaria höchstens gelegentlich als Epidemie aus. Dort gab es in der Vergangenheit gute Erfolge, wenn man die Überträgermücken bekämpfte – unter anderem in Innenräumen Insektenmittel versprühte – und den Menschen zugleich zeigte, wie sie sich etwa mit imprägnierten Mückennetzen vor Stichen schützen konnten. Sogar im tropischen Asien und Amerika bewähren sich diese Methoden gut.

In den Hauptmalaria-gebieten Afrikas, besonders in den west- und zentralafrikanischen Savannen, genügt das alles nicht. Durch Insektenbekämpfung und -schutz in den Häusern und außerhalb kann es dort nie gelingen, die infektiösen Mückenpopulationen so weit zu verringern, dass der Vermehrungszyklus der Plasmodien unterbrochen wird.

Evolution

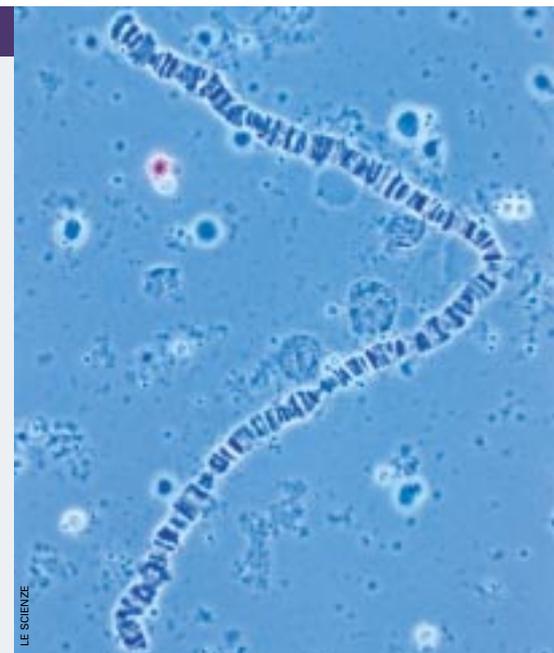
Stammbäume für Fiebertücken mit Hilfe von Riesenchromosomen

Die Malaria-*mücke Anopheles bildet*, wie andere Fliegen und Mücken auch, in einigen sehr stoffwechselaktiven Organen und Zellen so genannte Riesenchromosomen aus. Solche mikroskopisch sichtbaren Gebilde aus genetischem Material entstehen durch Vervielfachung der Erbstränge des Chromosoms, die aber zusammengelagert bleiben. Sie sind einige hundert Mal größer als einfache Chromosomen.

Diese Riesenchromosomen zeigen charakteristische artspezifische Bandenmus-

ter. An Stellen besonderer genetischer Aktivität blähen sich einzelne Banden zudem zu so genannten Puffs auf. Diese Muster erlauben, Fiebertückenarten und auch einzelne Populationen voneinander zu unterscheiden.

Für die Arten und Untergruppen des *Anopheles-gambiae*-Komplexes ließ sich anhand der Chromosomenmuster ein Stammbaum erstellen. Die untersuchten Riesenchromosomen stammten aus den Speicheldrüsen der Larven und aus den Nährzellen der Eizellen.



Denn in Westafrika hat sich der Erreger der Malaria tropica längst festgesetzt. Seine Hauptwirte, die Fiebertücken, haben sich dort mit ihren verschiedenen Arten und deren Unterformen in zu vielen ökologischen Nischen fest etabliert. Vor allem *Anopheles gambiae* hat sich dort in der Nähe der Menschen zu gut eingerichtet. Auch tragen viel zu viele Menschen den Erreger in sich. Besonders die Kinder verbreiten ihn immer neu. In der Fachsprache: Die Infektionslast ist zu jeder Zeit viel zu hoch.

Einzigste Chance: Ausrottung

Vertrackterweise würde infolge herkömmlicher Schutzmaßnahmen in der Bevölkerung außerdem der durch Malariaerkrankung aufgebaute Immunschutz sinken. In diesen stark verseuchten Regionen wäre die Folge davon, dass die nächste Malariainfektion umso heftiger verlief. Darum kann das oberste Ziel nur sein, die Malaria auszurotten.

In Schwarzafrika müssen dazu zwei Strategien vorangetrieben werden. Zum einen sollte man unverzüglich alles tun, um die Zahl der Malariaerkrankungen und Sterbefälle deutlich zu verringern, was fast dasselbe ist, wie die Zahl der Malariafälle unter den Kindern drastisch zu senken. Leider stehen dem noch viele Hindernisse entgegen, die nicht nur von den ökonomischen und politischen Verhältnissen herrühren, sondern auch von der soziokulturellen Einstellung. Damit, dass Kinder sterben, finden sich dort viele Verantwortliche ab.

Auf Schutzmaßnahmen wie Insektennetze und lang wirkende Mückenmittel darf man zwar nicht verzichten. Doch ebenso wichtig ist, dass endlich infizierte und erkrankte Personen sofort Zugang zu einer medizinischen Behandlung erhalten, egal wo sie leben. Malaria wäre fast immer heilbar, vorausgesetzt, die Therapie erfolgt rechtzeitig und Medikamente sind verfügbar, gegen die die örtlichen Erreger noch keine Resistenz ausgebildet haben. Zwar scheinen die epidemiologischen Daten bisher dagegen zu sprechen, doch auch die meisten erkrankten Kinder würden überleben. Der Entwicklungsstand eines Landes und der Lebensstandard dürfen nicht länger ein Hindernis darstellen, auch nicht in den ärmsten ländlichen Gebieten. Jedoch bildet der Zugang zu Medikamenten und einer ausreichend lang anhaltenden medizinischen Versorgung in Afrika noch eines der größten Probleme.

Die zweite Strategie, um die Malaria in ihren Kerngebieten auszurotten, kann nur langfristig angesetzt sein. Erforderlich sind dazu weiterhin umfassende Forschungen. So brauchen wir unbedingt neue Medikamente gegen resistente Stämme. Zu den dringendsten Zielen gehört die lange schon angestrebte Malariaimpfung. Der Impfstoff sollte den Parasiten in mehreren seiner Stadien treffen. Kombiniert damit müsste man vor allem den Kindern einen jeweils wochenlang aktiven Wirkstoff verabreichen, der im Blut vorhandene Keimzellen des Erregers abtötet, sodass die Moskitos kein infektiöses Blut aufnehmen.

◀ **Vor allem Kinder sind Malariaopfer. An der Seuche sterben in Schwarzafrika täglich 3000 von ihnen.**

Andere Forschungsprogramme zielen darauf ab, Eigenschaften der Moskitos zu verändern. Unter anderem versuchen die Forscher, Stechmücken zu züchten, in denen sich der Malariaerreger nicht mehr vermehrt. Diese neuen genetischen Formen sollen dann die bisherigen verdrängen. Vielleicht gelingt es eines Tages aber auch, das Verhalten der Mücken so zu manipulieren, dass sie Menschen nicht mehr anfallen.

Die Malaria ist immer noch eine Geißel der Menschheit. Das liegt ganz wesentlich an der wirtschaftlichen, sozialen und politischen Situation der hauptsächlich betroffenen Regionen. Sie bereitet Seuchen wie der Malaria den Boden. Es handelt sich um die ärmsten und rückständigsten Länder, die oft außerdem unter Unruhen, Kriegen und Willkürherrschaft leiden. Für eine friedliche, demokratische Entwicklung und politische Stabilität dieser Staaten und eine gerechte Verteilung der Ressourcen tragen auch die Industrienationen Verantwortung. Der Traum von einer malariafreien Welt könnte sich erfüllen. ◀



Giacomo Maria Paganotti und **Claudia Palladino** forschen zurzeit an der Universität Edinburgh. Paganotti untersucht genetische Varianten des Erregers der Malaria tropica. Palladino befasst sich

mit Resistenzen von Malariaerregern. Vorher hat sie an der Universität »La Sapienza« in Rom die Ökologie der afrikanischen Malariaerregern untersucht. **Mario Coluzzi** (Bild), einer der weltweit führenden Malariaexperten, erforscht Ökologie, Biologie und Genetik der Malariaerregern und die Wechselbeziehungen zwischen dem Menschen, den Stechmücken und den Erregern. Er leitet an der Universität »La Sapienza« in Rom das Zentrum für Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) über Epidemiologie der Malaria.

Plasmodium falciparum en Afrique Subsaharienne. Von Mario Coluzzi in: Annales de l'Institut Pasteur / actualités, Heft 13, S. 81, 2002

Malaria's recent origins. Artikel und Kommentare in: Science, Bd. 293, S. 389, 20. July 2001

The clay feet of the malaria giant and its african roots. Von Mario Coluzzi in: Parassitologia, Bd. 41, S. 277, 1999

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.