

# Apicomplexa – obecná charakteristika

- Extrémně velká a rozmanitá skupina (více než 5000 druhů)
- Některé rody napadají člověka (viz tabulka)
- Monofyletická skupina – především paraziti
- Společně s Ciliata a Dinoflagellata tvoří vyšší skupinu Alveolata
- Intracelulární paraziti (parazitoformní vakuola)
- Apikální komplex – rhoptrie, polar ring, mikromeny, conoid
- Životní cyklus – sporogonie, merogonie, gametogonie

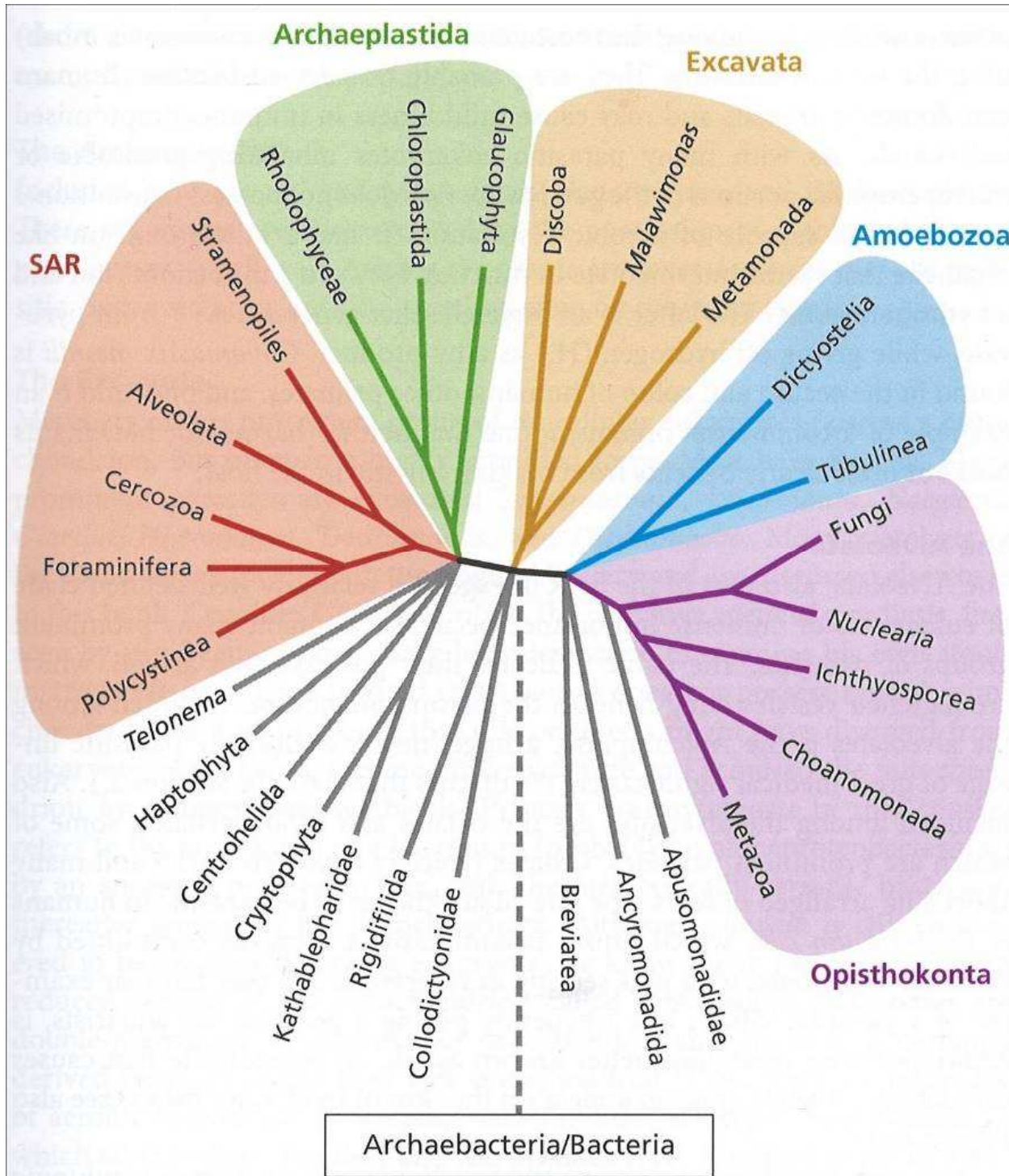
# Apicomplexa - karakteristik kmene

**Table 11.1 Apicomplexan genera infecting humans**

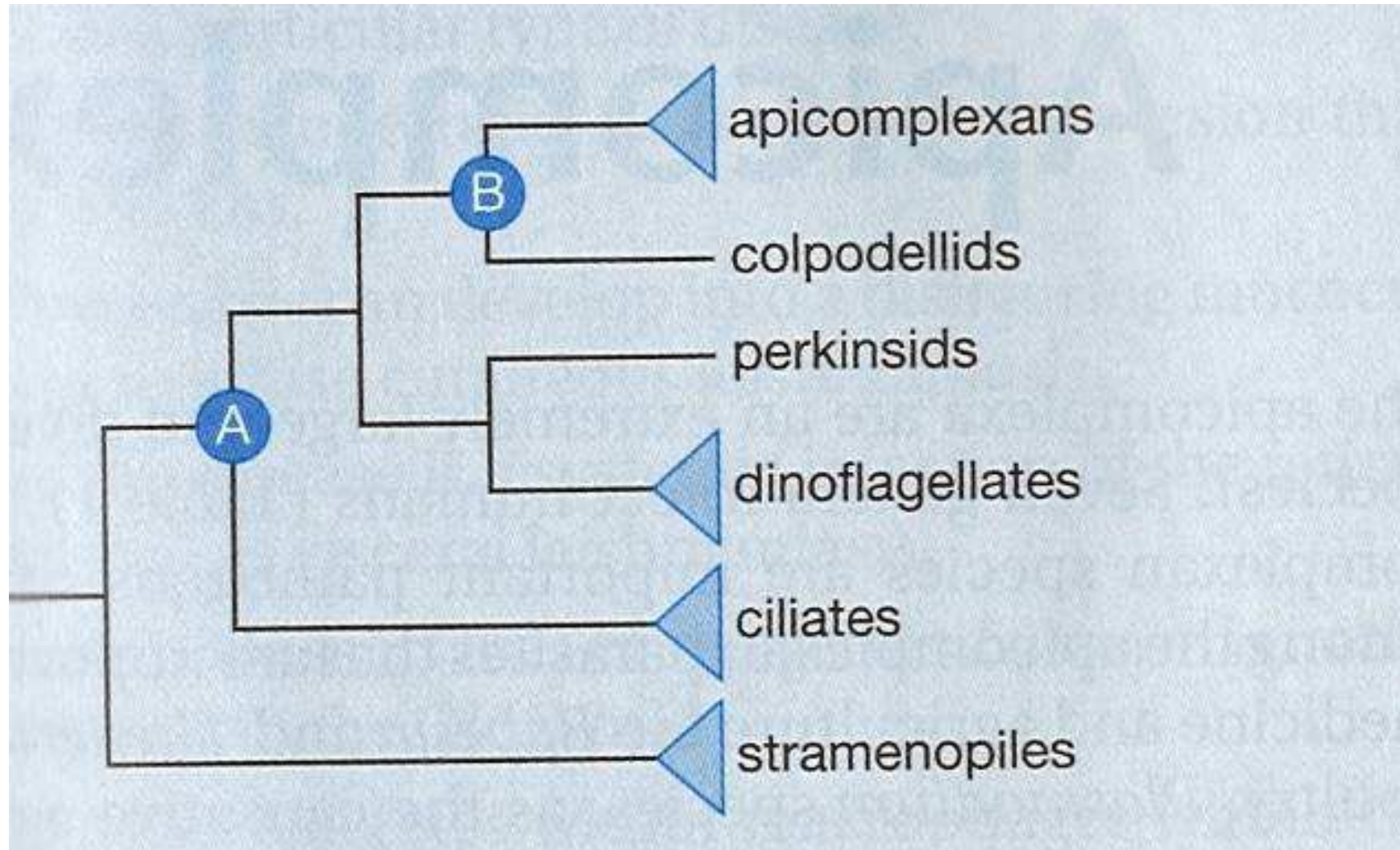
Genera	Transmission	Disease or comment
<i>Plasmodium</i>	Mosquito	Malaria
<i>Cryptosporidium</i>	Fecal–oral	Watery diarrhea
<i>Isospora</i>	Soil	Watery diarrhea
<i>Cyclospora</i>	Soil	Watery diarrhea
<i>Toxoplasma</i>	Felines are definitive host	Neurological manifestations
<i>Sarcocystis</i>	Predator–prey	Extremely rare infection
<i>Babesia</i>	Tick	Rare zoonotic disease

# Strom života:

Vztahy mezi hlavními skupinami Eukaryota



# Kladogram - vztahy mezi Apicomplexa a Alveolata



# Alveolata

- Kmen: **Sporozoa (Apicomplexa)**

Jednobuněční vyznačující se apikálním komplexem: polární kruh, rhoptrie, mikronemy a conoid, v životním cyklu se vyskytují sexuální procesy, všichni parazitují řády:

Eimeriida:

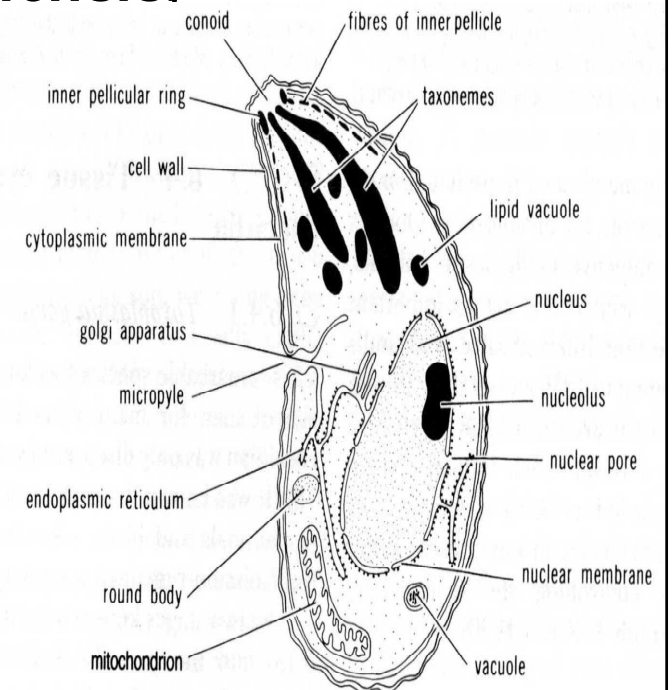
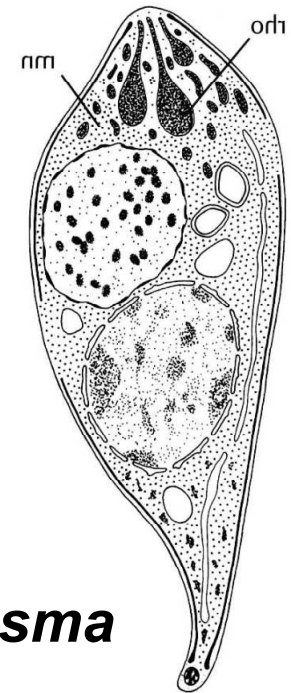
***Cryptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondii*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isoospora belli*, *Sarcocystis suis hominis*.**

Piroplasmida:

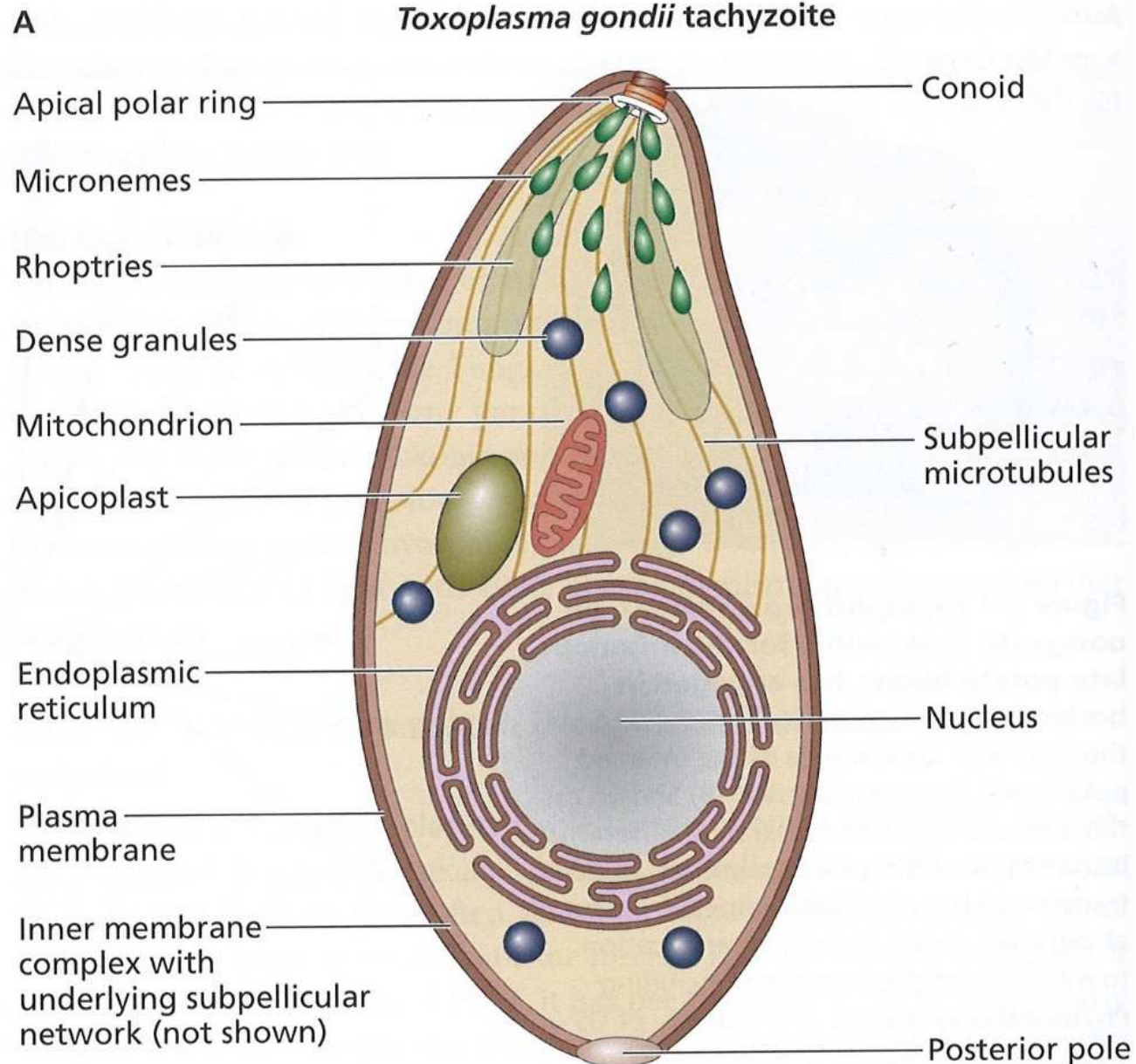
***Babesia microti*, *B. divergens*, *B. gibsoni***

Haemosporida:

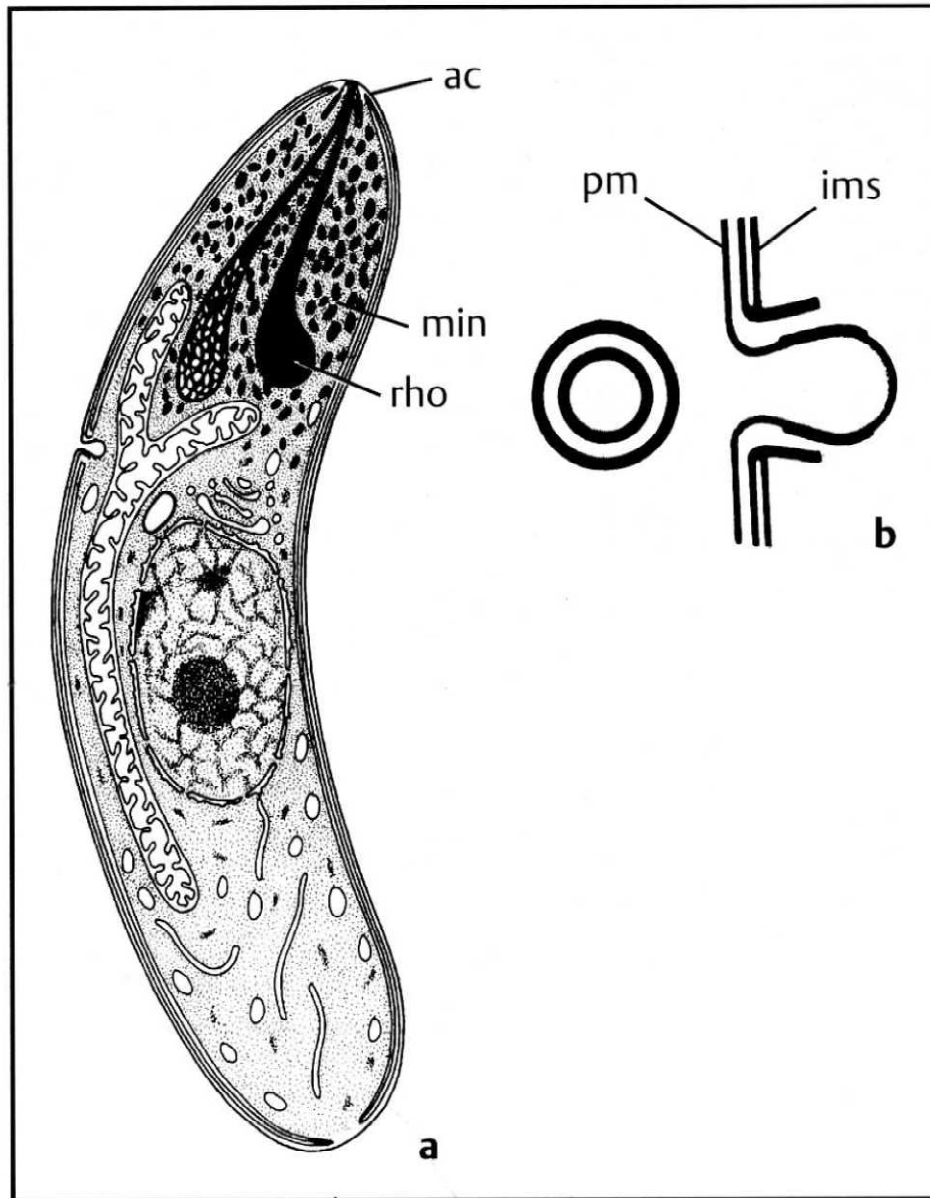
***Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax***



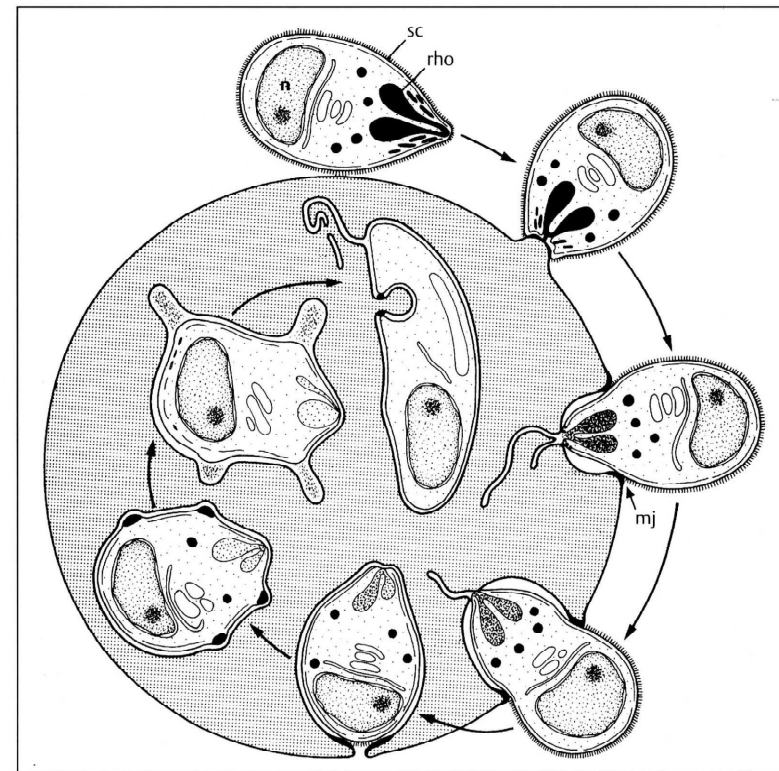
# Apicomplexa - morfologie



# Apicomplexa - sporozoit



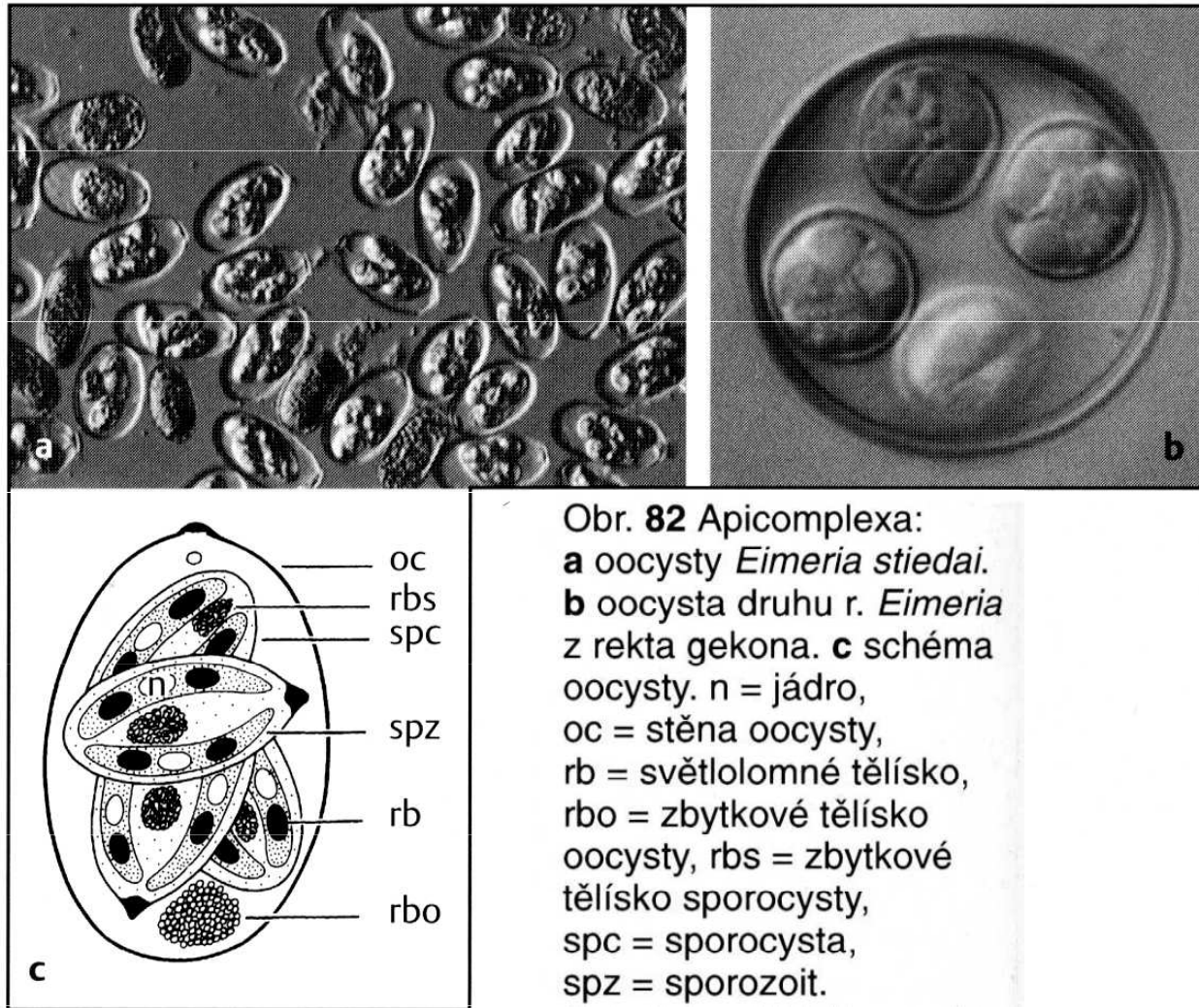
Obr. 84 Apicomplexa: **a** sporozoit. ac = apikální komplex, min = mikronemy, rho = roptrie. **b** mikropór v příčném (vlevo) a podélném průřezu (vpravo). pm = plazmatická membrána, ims = systém vnitřních membrán (alveoly) (převzato z Scholtysecka a Mehlhorna).



Obr. 94 Haematozoa: Haemosporida, schematické znázornění změn v merozoitu *Plasmodium knowlesi* při průniku do hostitelské buňky. mj = pohyblivý buněčný spoj posouvající se zpět po invadujícím sporozoitu; n = jádro, rho = roptrie v různých stádiích vyprazdňování, sc = buněčný povlak (převzato z Bannistera).



# Infekční stádia - oocysty



Obr. 82 Apicomplexa:  
**a** oocysty *Eimeria stiedai*.  
**b** oocysta druhu r. *Eimeria*  
z rekta gekona. **c** schéma  
oocysty. n = jádro,  
oc = stěna oocysty,  
rb = světlolomné tělísko,  
rbo = zbytkové tělísko  
oocysty, rbs = zbytkové  
tělísko sporocysty,  
spc = sporocysta,  
spz = sporozoit.

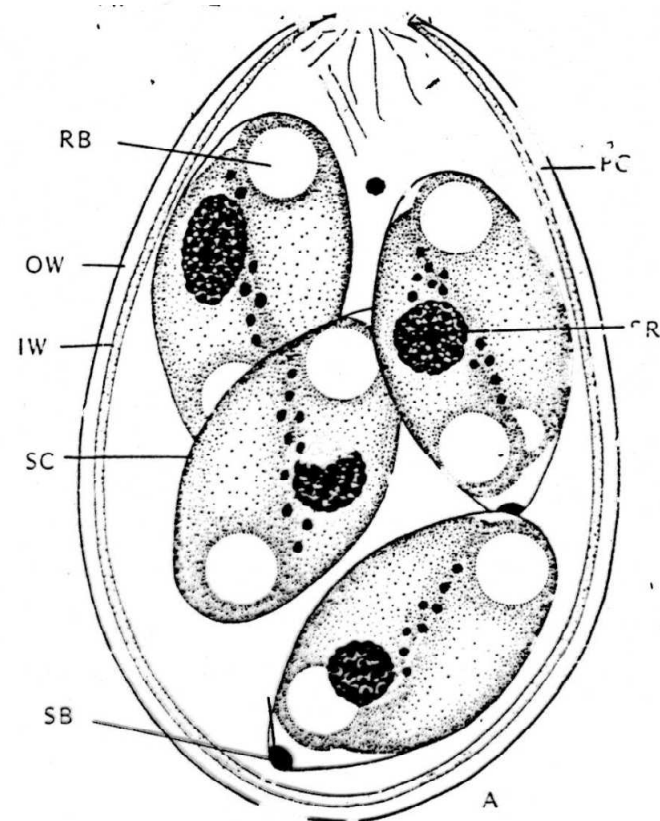
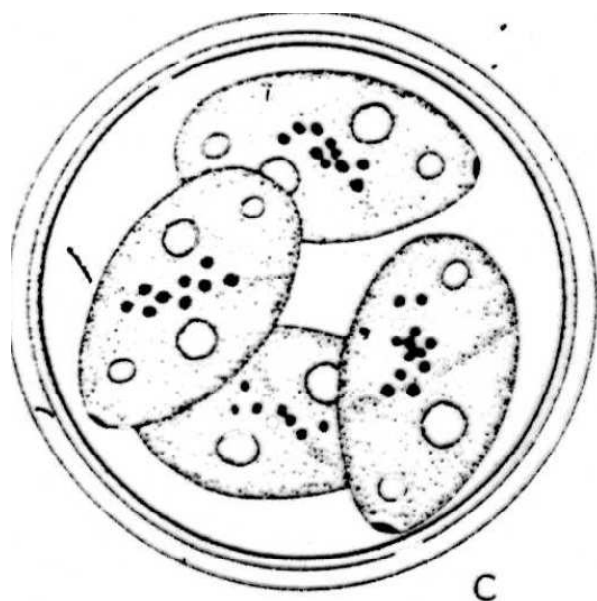
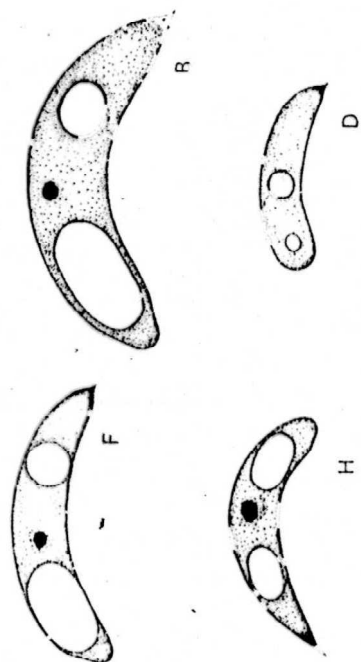
# Infekční stádia - cysty

Infekční stádia většiny prvoků jsou chráněna **cystou**.

**Sporozoiti** = infekční stádia v cystě = **excystace** = **trofont** (trofozoit)

**Oocysta** = mnohonásobné dělení = **sporogonie**

**Oocysta** = **sporocysta** = **sporozoiti**; (sporulace)



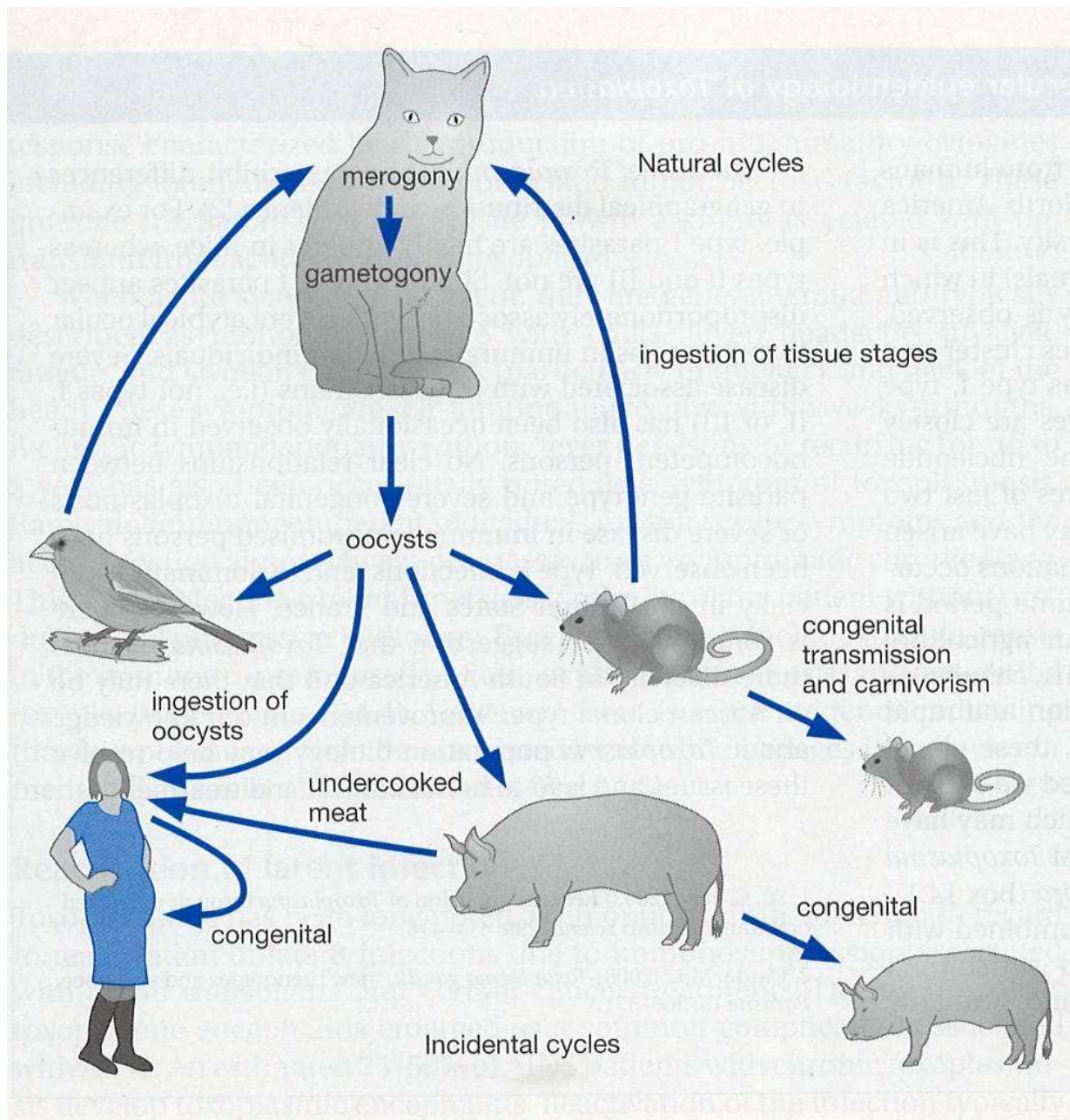
# Apicomplexa – typický životní cyklus

- Sporogonie – nepohlavní rozmnožování
- Gametogonie – pohlavní rozmnožování
- Merogonie – nepohlavní rozmnožování (schizogonie)
  
- Endodygonie
- Endopolygonie

# Apicomplexa - přenos

- **Paraziti střevní - Ingesce (fecal-oral)**  
(např. pozření oocysty, tkáňové cysty, kongenitálně, kontaminace)
  - Cryptosporidium
  - Isospora
  - Cyclospora
  - Toxoplasma
  - Sarcocystis
- **Paraziti krevní – vektor (komár, klíště)**
  - Plasmodium
  - Babesia

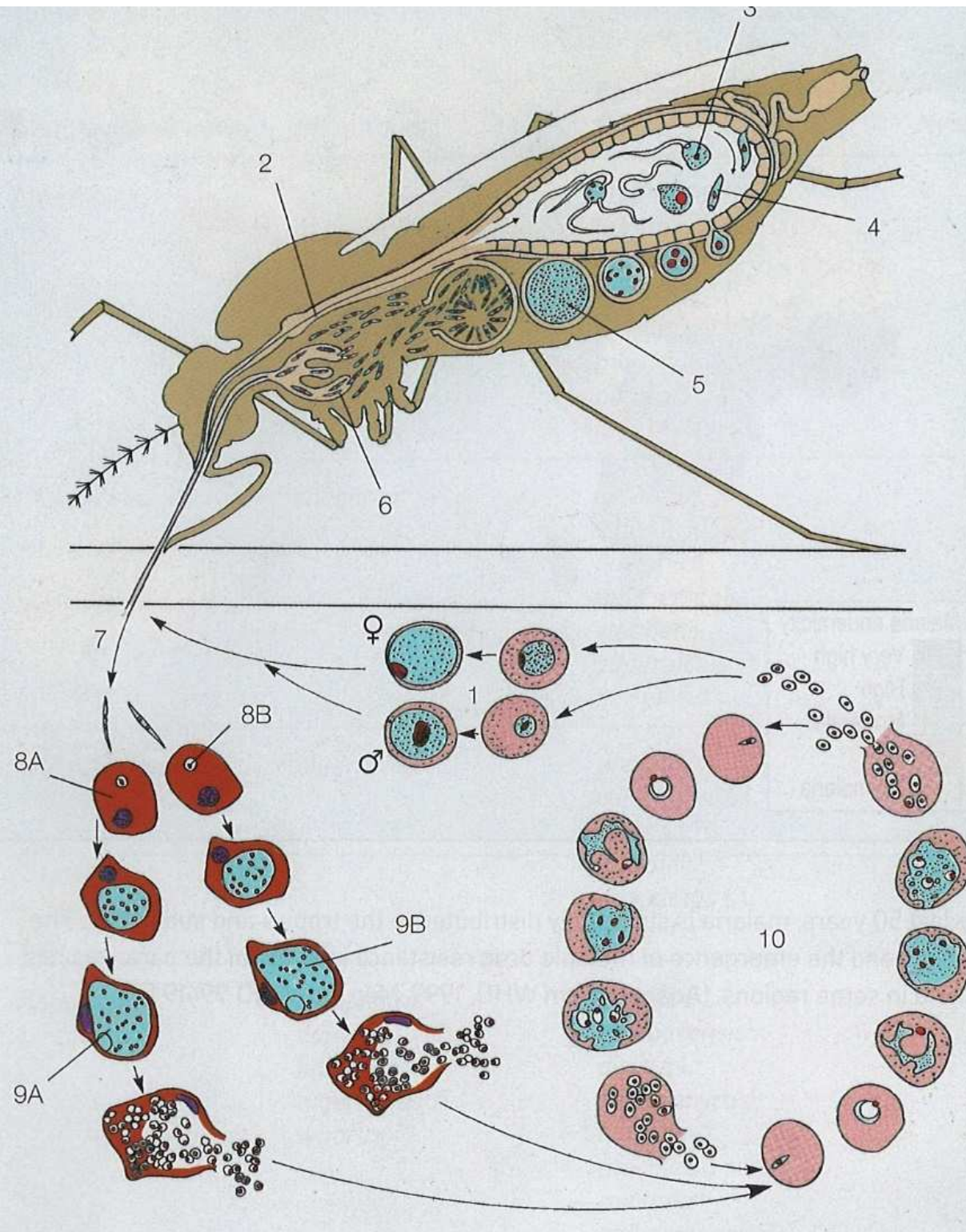
# Způsoby přenosu *Toxoplasma gondii*



# Apicomplexa:

## Přenos vektorem

- Sporogonie
- Gametogonie
- Merogonie



### 104 Generalised life cycle of a malaria parasite

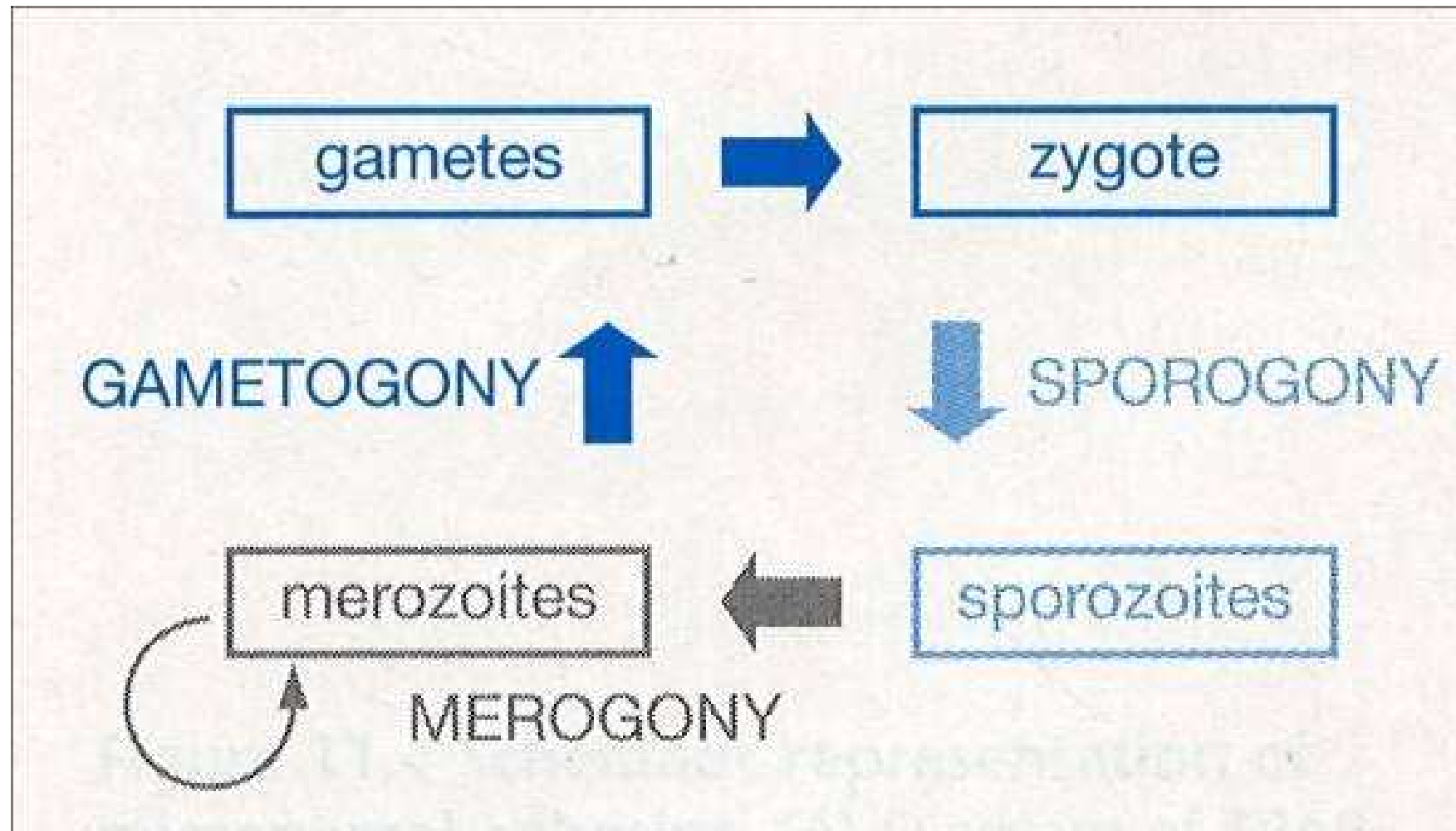
The diagram is based on the life cycle of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale*. The invertebrate cycles of all malaria species of humans and other mammals are similar and take place in female anopheline mosquitoes only. The sexual stages (1), male (micro-) gametocytes and female (macro-) gametocytes are taken (2) into the stomach of a female *Anopheles* when it feeds. Within the blood meal (which is surrounded by a peritrophic membrane secreted by the mosquito gut cells), the gametocytes mature to the micro- and macrogametes, which fuse (3); the resulting zygote forms a motile ookinete (also known as a 'travelling vermicle') (4). This ookinete penetrates the peritrophic membrane and then the midgut wall, and comes to rest between the outer membrane of the midgut and the midgut epithelial cells. There it develops into an oocyst (5) within which develop several thousand sporozoites. When mature (after about 7-20 days - depending upon the host and parasite species, and the environmental temperature), the sporozoites escape into the body cavity by rupturing the oocyst wall; they then migrate through the body cavity and penetrate into the acini of the salivary glands (6). After a further, brief period of maturation there, they enter the salivary ducts, from where they are passed into a new vertebrate host (7) when the mosquito next feeds. In humans, the sporozoites pass via the blood stream into parenchymal cells of the liver (8A), where they form large, pre-erythrocytic (PE) schizonts (9A) in which form several thousands of daughter cells, called merozoites. After about 7-21 days (depending on parasite species), these merozoites enter red blood cells within the hepatic sinusoids to start the asexual intraerythrocytic cycle (10) and to form new gametocytes (1). The asexual red cell stages are responsible for the pathological changes that occur in malaria. In the true relapsing species of *Plasmodium* (i.e. *P. vivax* and *P. ovale* in humans), some sporozoites remain latent as rounded, unicellular hypnozoites (8B) that only start the process of pre-erythrocytic schizogony (9B) several months after they first arrive in the hepatocytes. This stage does not exist in *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium malariae*. (See 109-115, 145, 153-157 and 162.)

# Cykličnost - životní cyklus

příklad - Apicomplexa:

- 1) Nepohlavní fáze – Schizogonie (Merogonie)
- 2) Pohlavní fáze – Gamogonie
- 3) Nepohlavní fáze - Sporogonie

# Apicomplexa - typický životní cyklus





# Nepohlavní rozmnožování

**Binární dělení:** nepravidelné (Sarcodina)

podélné=longitudinální (Mastigophora)

příčné = transversální (Ciliophora)

šíkmé = (Opalinata)

sekvence dělení je: (1) kinetosom, (2) kinetoplast, (3) nucleus, (4) cytokinesis

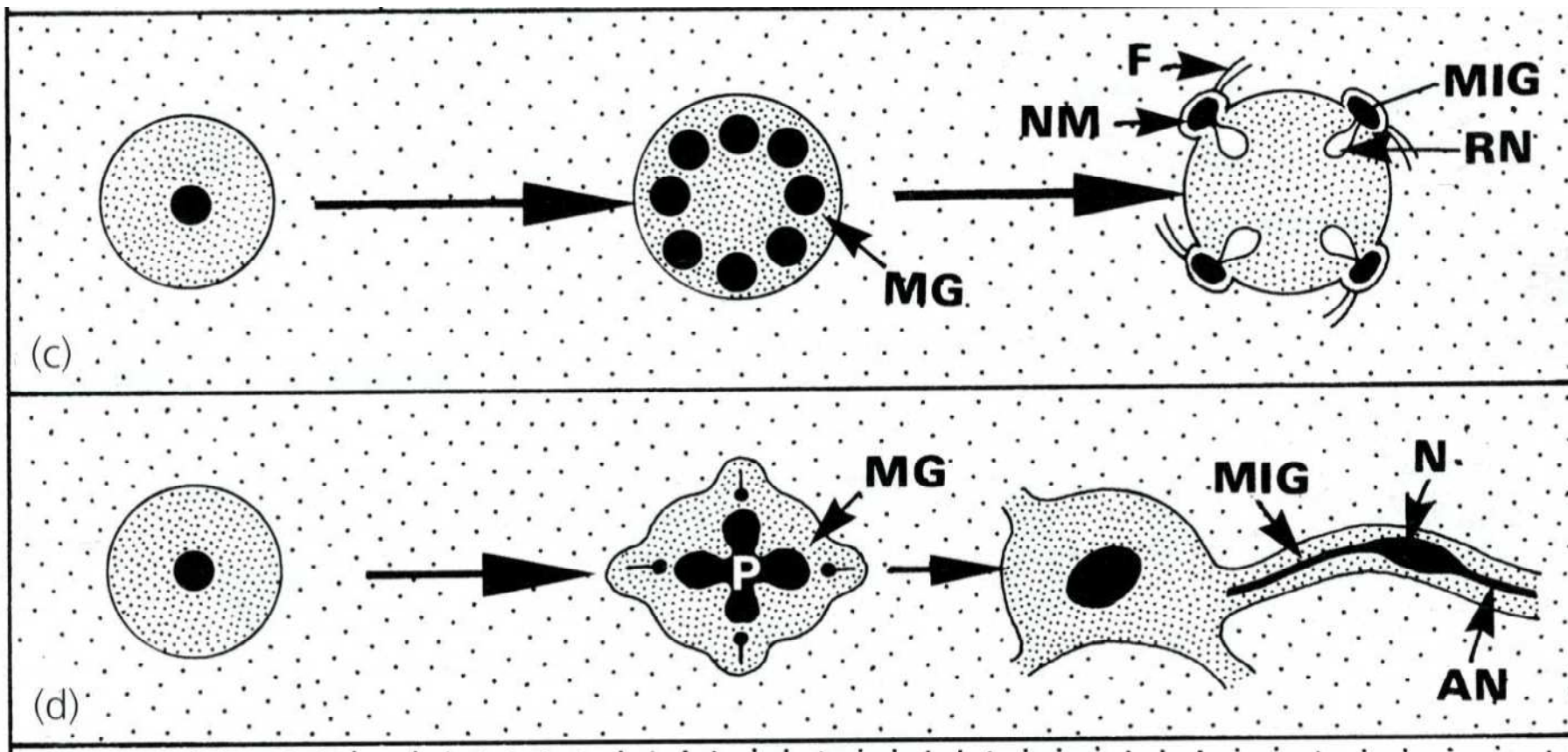
dělení má povahu mitózy s výjimkou macronucleus nálevníků - dělí se amitoticky

**Mnohonásobné dělení** (merogonie, schizogonie) – některá Sarcodina, Sporozoa)

Je to opakované dělení jádra a základních organel před cytokinezí.  
Teoreticky probíhá ve stejných fyziologických podmínkách.

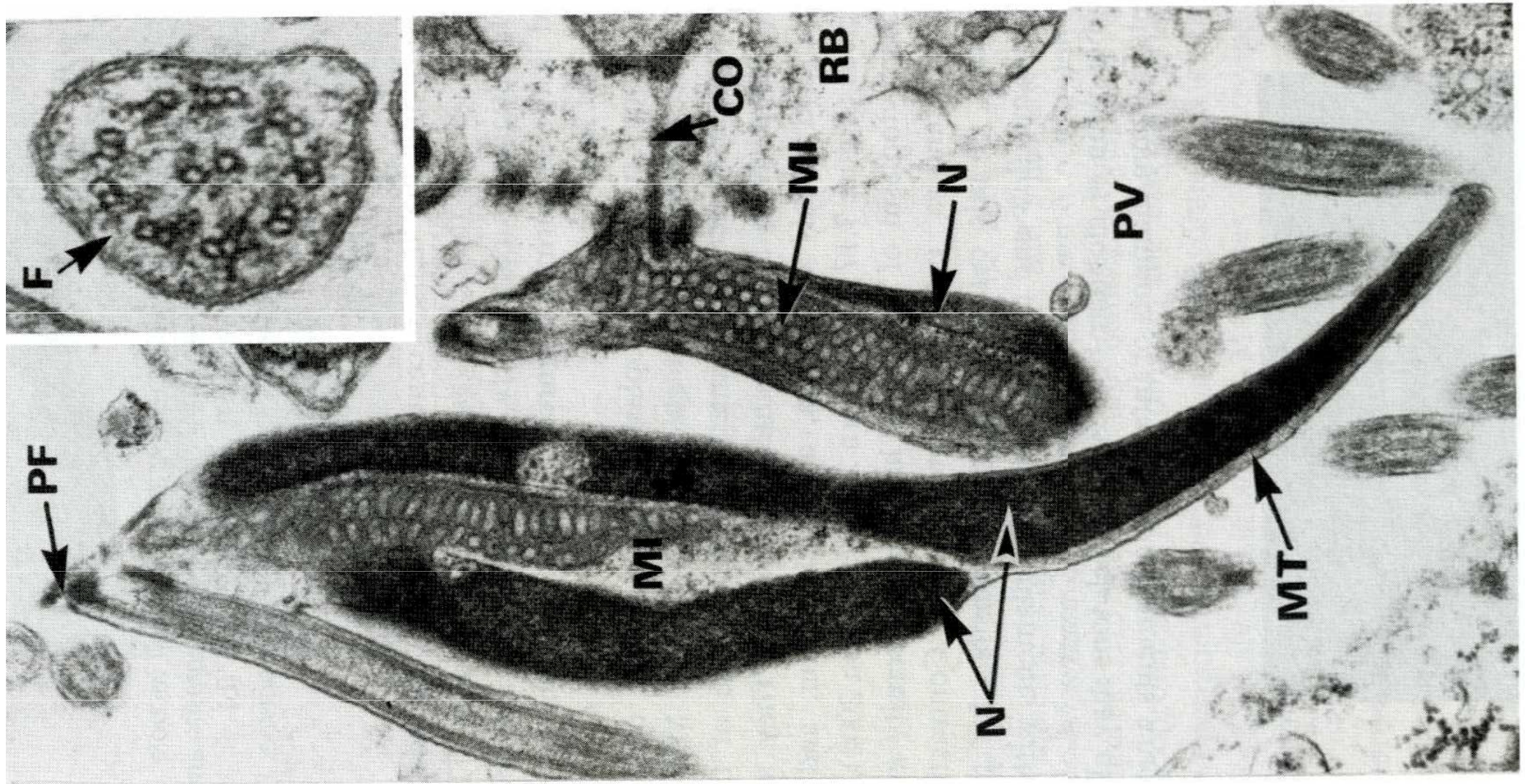
# Typy mnohonásobného dělení

(c) Eimeria - formování mikrogamet



(d) Plasmodium – formování mikrogamet - exflagelace

# Mikrogameta



# Definice pojmů

**Schizogonie** vede ke vzniku schizontů – periferální uspořádání dceřinných buněk  $\Rightarrow$  merozoitů. Je to nepohlavní mnohonásobná mitosa následovaná simultánní cytokinésí. Z mateřské buňky zůstane reziduální masa protoplazmy.

**Schizont** je buňka prodávající schizogonii, ještě před proběhnutím cytokinése.

**Merozoit** je dceřinná buňka vzniklá schizogonií. Merozoiti dávají znik další fázi merogonie nebo gametogonie.

**Merogonie** je mnohonásobné dělení na merozoity.

Schizogonie vedoucí tedy ke vzniku merozoitů je merogonie.

# Základní typy merogonie

Dva typy merogonie:

- endomerogonie

**endodygonie** = dva nové jedinci uvnitř buňky mateřské  
(Toxoplasma, Sarcocystis)

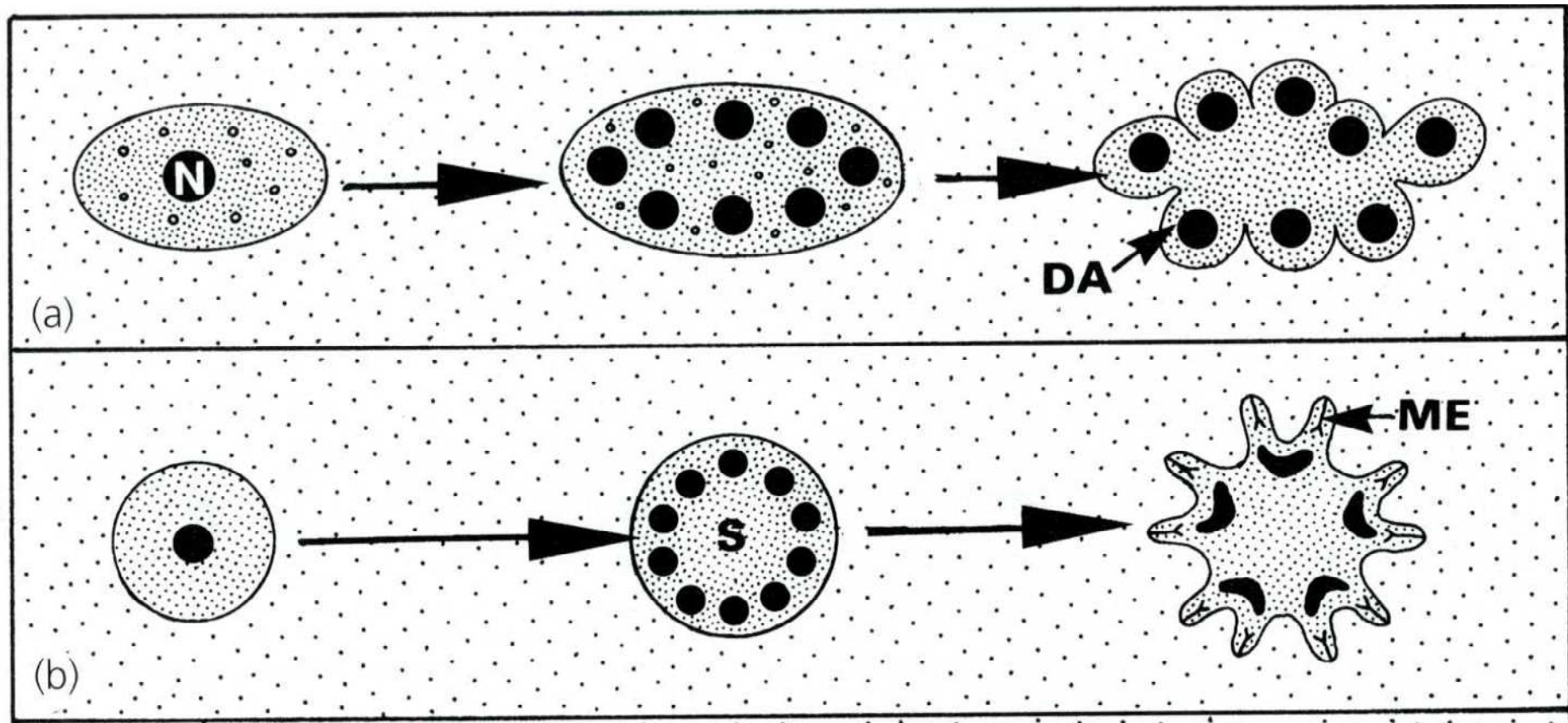
**endopolygonie** = dělení jádra, pak ostatních organel  
(Entamoeba, Eimeria)

**mnohonásobná synchronní endopolygonie** = dělení organel před  
dělením jádra (Sarcocystis, Plasmodium)

- ektomerogonie = vnější merogonie = merozoiti vysunování do  
parazitoforní vakuoly (Eimeria, Theileria, Babesia)

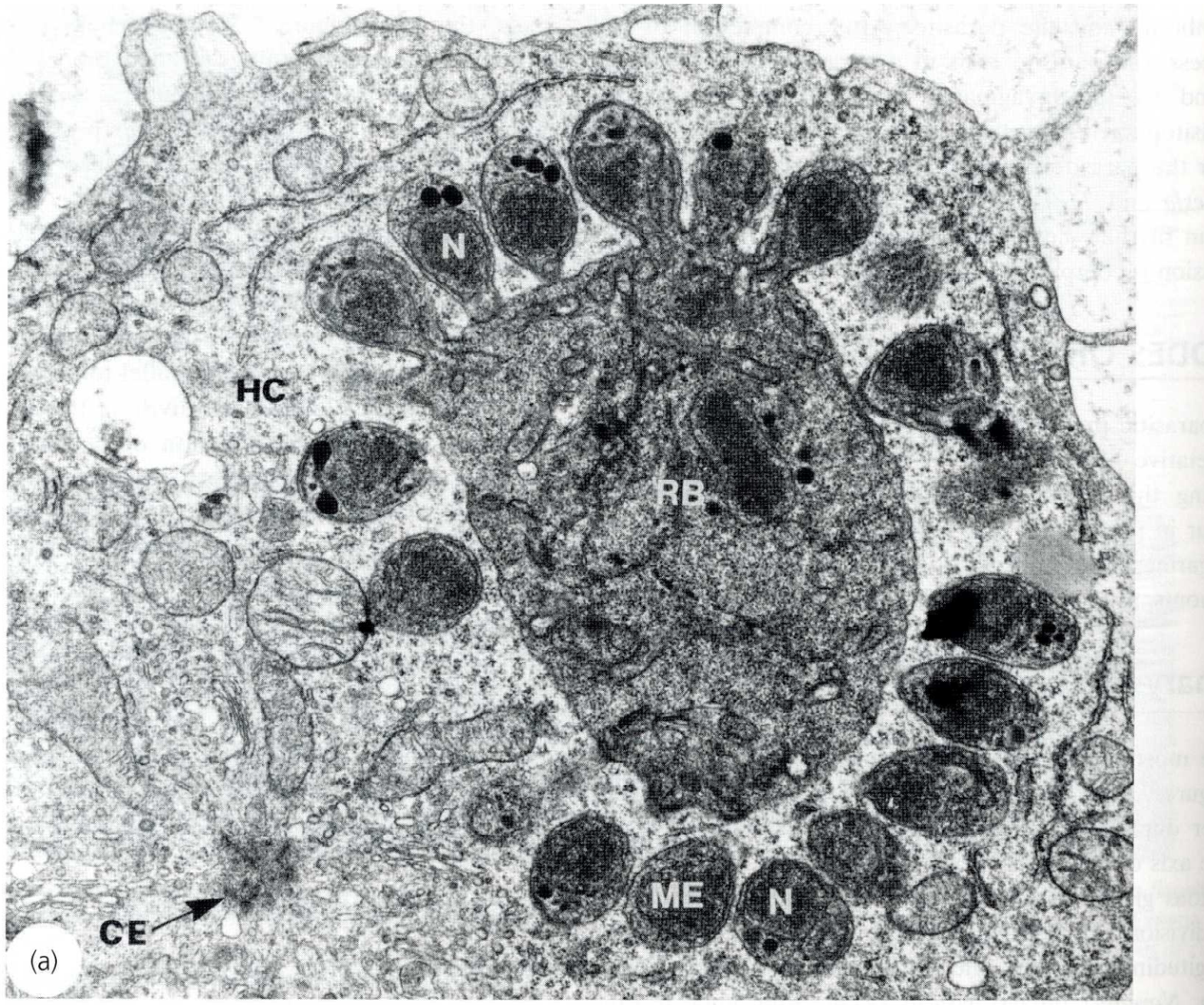
# Typy mnohonásobného dělení

(a) Entamoeba – formování vegetativních stádií po excystaci

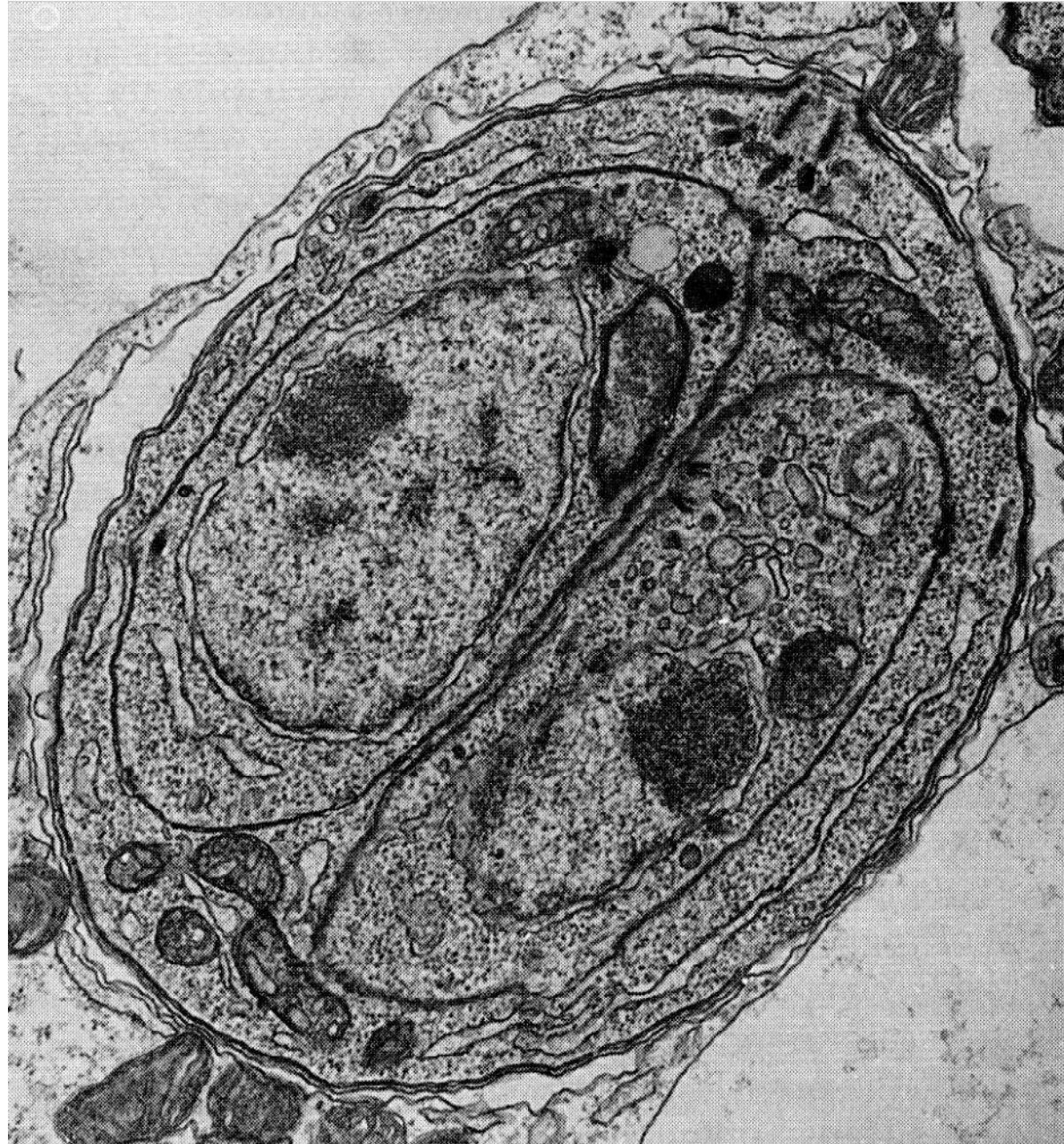


(b) Plasmodium – formování merozoitů v merontech (Eimeria, Theileria)

# Merogonie uvnitř HC - Theilerie

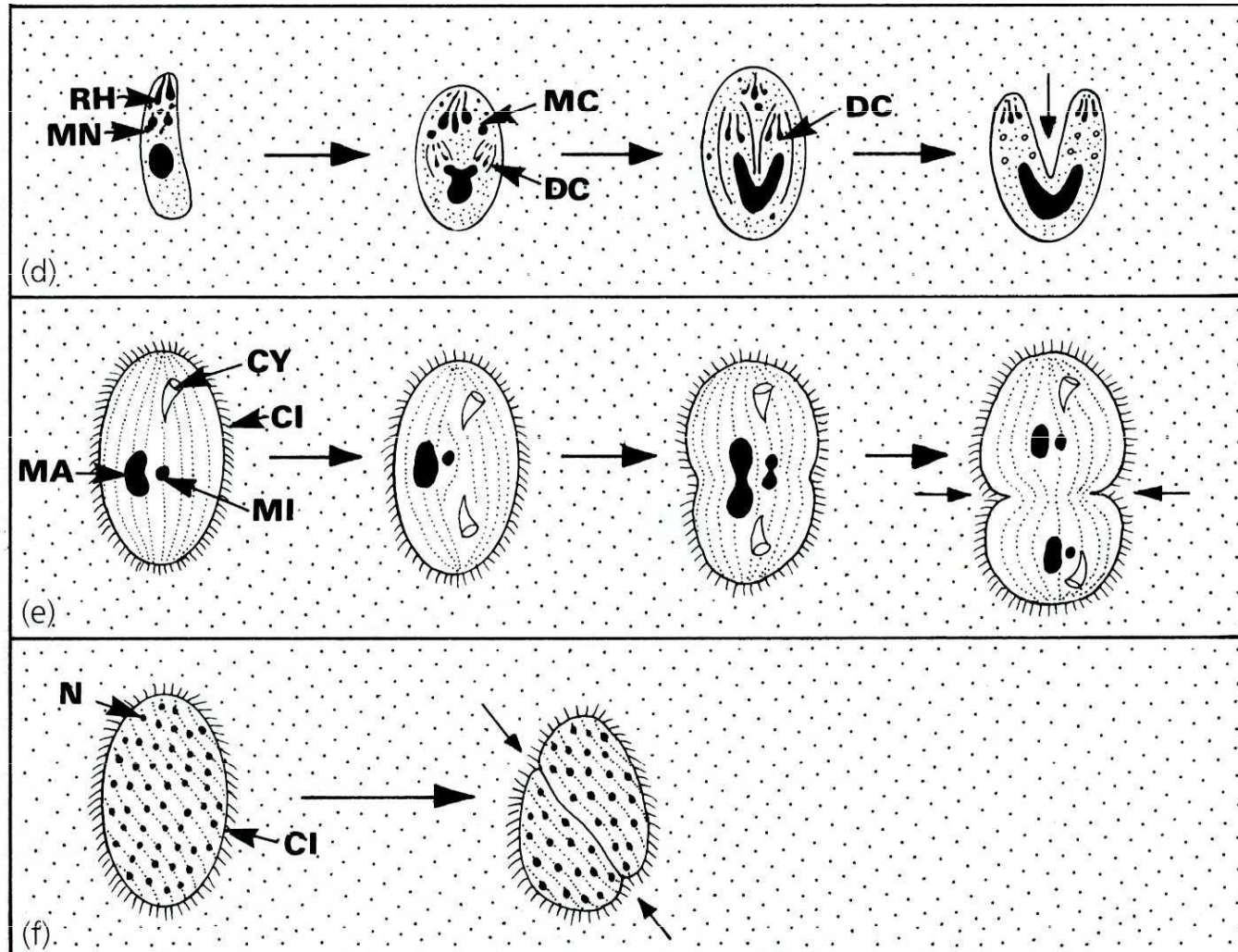


# Endodyogonie - Toxoplasma





# Typy binárního dělení

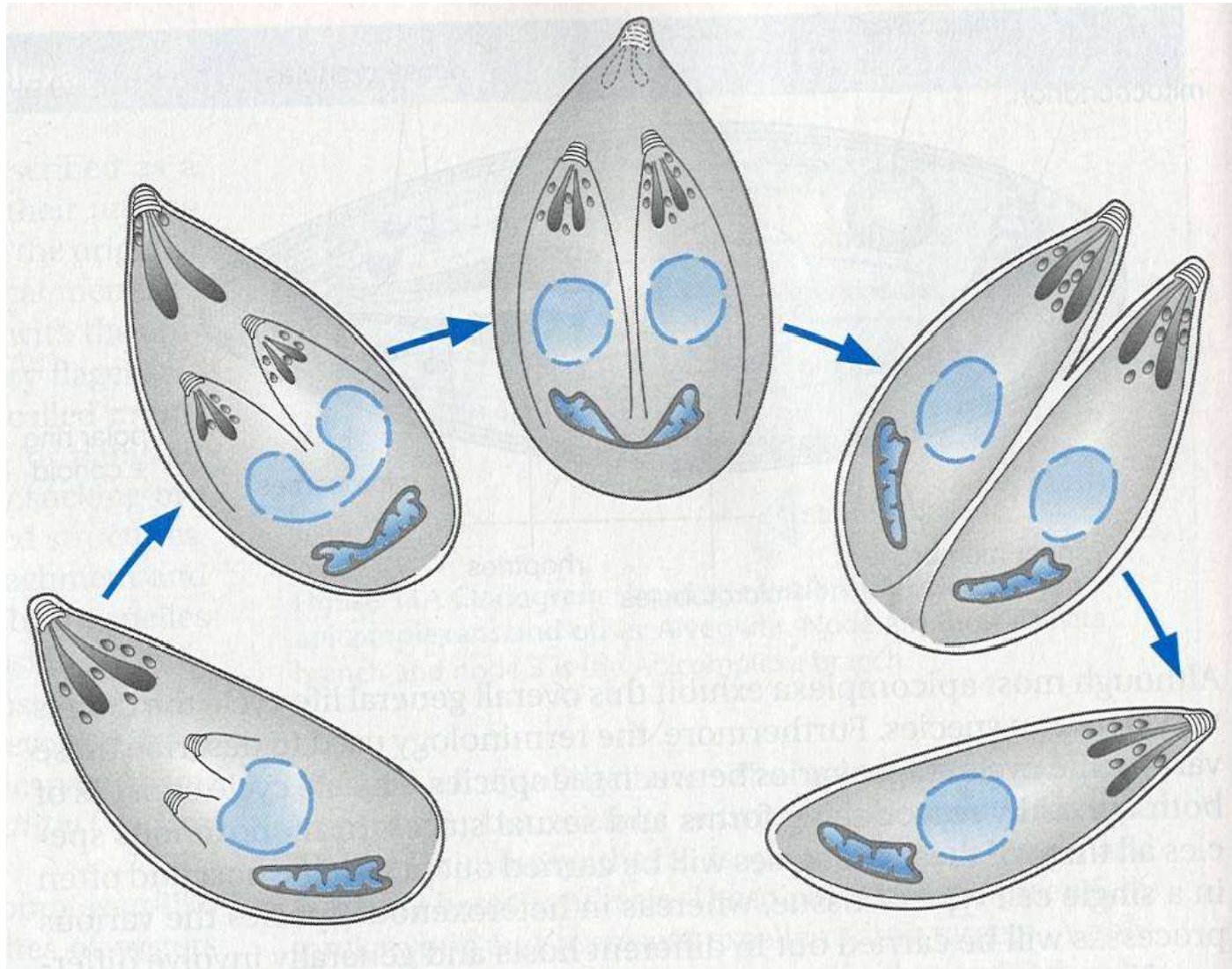


Toxoplasma

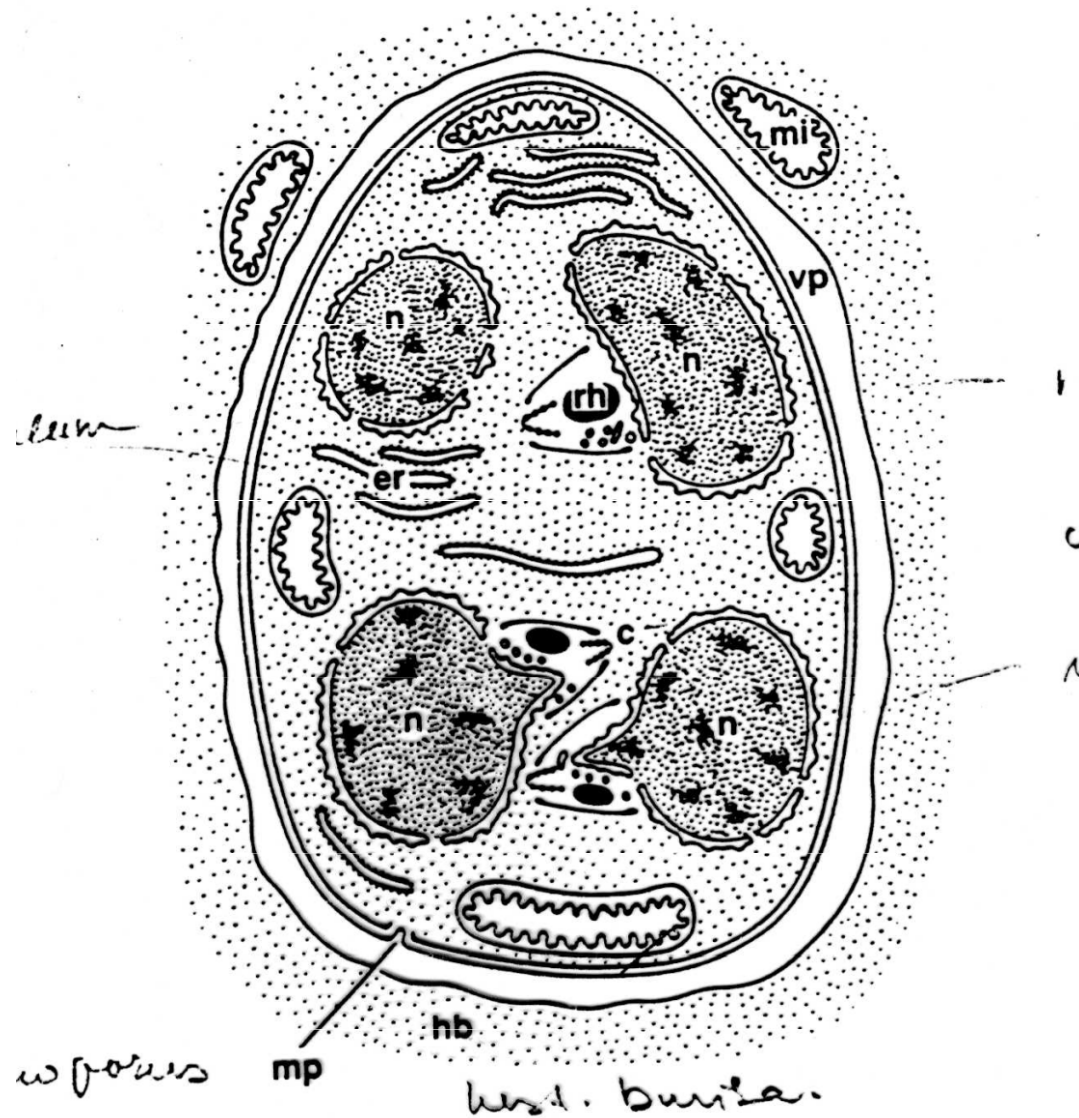
Balantidium

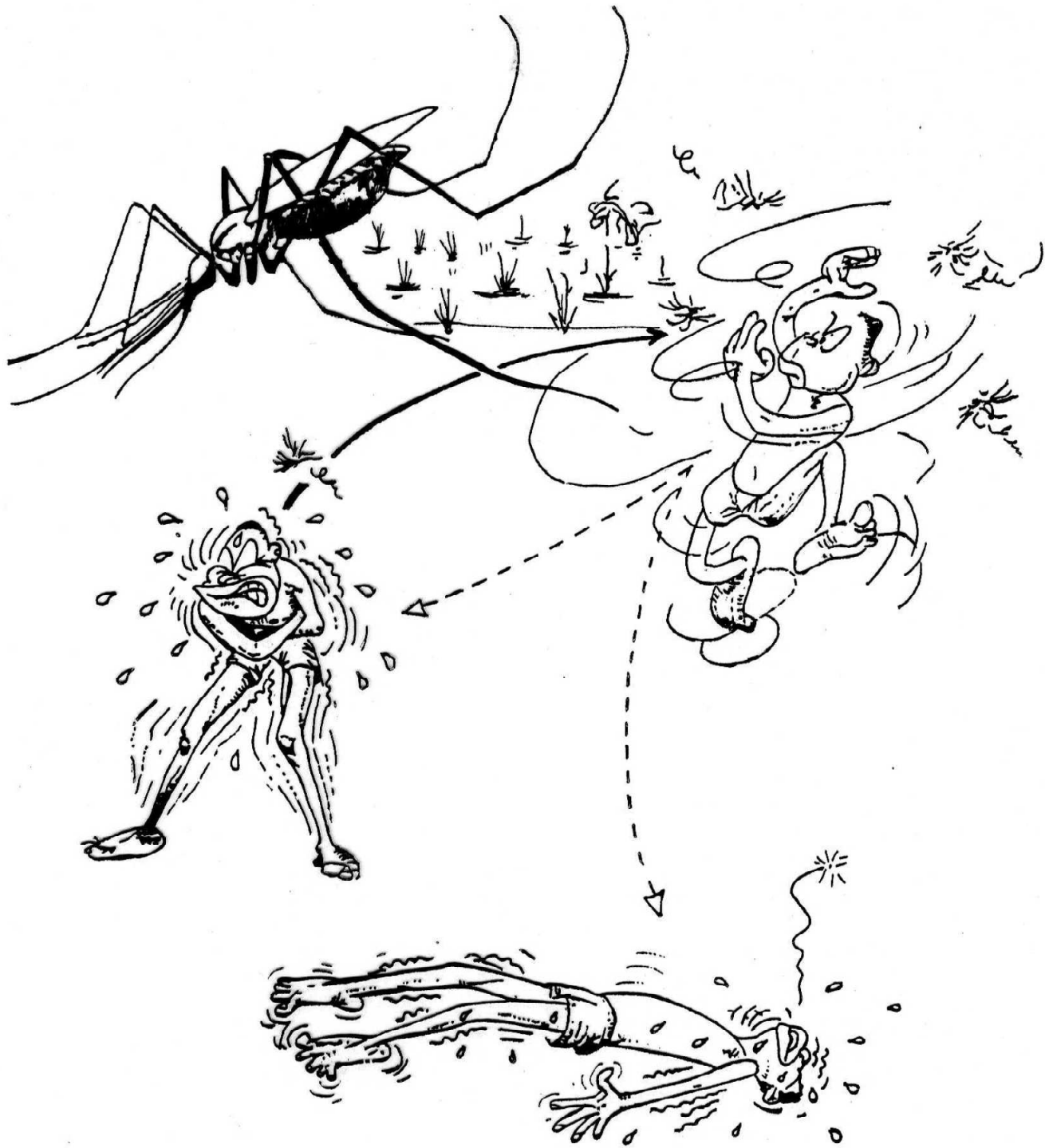
Opalina

# Binární dělení - endodygonie



# Endopolygonie - Toxoplasma



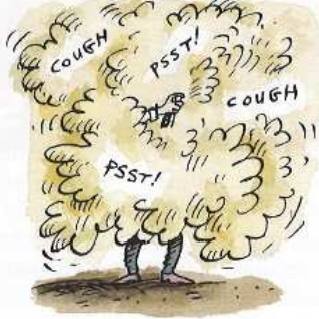


# SOME SYMPTOMS OF MOSQUITO FEAR!

i - SWATTING.



ii - SPRAYING.



iii - PUTTING UP FLY PAPER.



iv - BUYING CITRONELLA CANDLES...



v - MOSQUITO NETS...



vi - AND A FAKE, DECOY PERSON TO LURE MOSQUITOS AWAY.



OTHER SYMPTOMS TO WATCH OUT FOR INCLUDE...

**FEVER**  
OF ACTIVITY,  
CAUSING SWEATING



**SHIVERING**  
WITH ANXIETY  
ABOUT BEING  
BITTEN



CULMINATING IN  
UTTER **EXHAUSTION**

I've been up  
all night  
swatting  
mosquitos!

## Osnova přednášky:

Apicomplexa - charakteristika  
Plasmodium – původce malárie

Onemocnění člověka - historie

Původce – rozšíření a výskyt

Průnik do buňky

Životní cyklus

Zástupci – druhy malárie:

- Plasmodium vivax

- Plasmodium malariae

- Plasmodium ovale

- Plasmodium falciparum

Onemocnění – formy

Klinické příznaky

Patogenita

Diagnostika

Epidemiologie

Vektor – základní údaje o biologii

Eradikace malárie

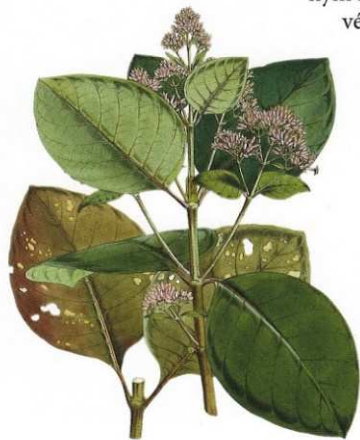
Terapie a prevence

Babesie – původce babesiosy

# MALÁRIE

je životu nebezpečná parazitická choroba přenášena z člověka na člověka bodnutím infikované samičky komára *Anopheles*. V současnosti je tato nemoc jedním z nejvýznamnějších zdravotnických problémů: na celém světě každoročně postihuje zhruba 300–500 milionů lidí a hubí 1 až 3 miliony, většinou dětí a novorozenců.

Malárie je jednou z nejstarších zaznamenaných chorob v historii lidstva a v minulosti propukala od Archangelska v ruské Arktidě po Austrálii a Argentinu na jižní polokouli. Dnes se tato nemoc omezuje převážně na asi 100 států v tropických a subtropických oblastech Afriky, Asie a Latinské Ameriky, kde v některých z nejhudších částech světa působí obrovské utrpení. Vědci a mezinárodní zdravotnické organizace nyní malárii věnují tolik potřebnou pozornost jakožto vážnému světovému zdravotnímu problému a zvyšují angažovanost a finanční zdroje, které jsou určeny na nalezení účinných léků a vakcín a na propagaci sítí na spaní napuštěných insekticidy.



Rostlina chinovníku, zdroj antimalarického léku chininu. Chinin se dodnes přidává do toniku.

V roce 1937 charakterizoval americký odborník na malárii Lewis Hackett (1884–1962) složitou a různorodou povahu malárie takto:

*„Všechno kolem malárie je natolik formováno a měněno lokálními podmínkami, že se tato nemoc projevuje jako tisíc odlišných chorob a epidemiologických hádanek. Podobně jako šachy je hrána jen s málo figurami, ale je schopná nekonečné různorodosti situací.“*

Figurami v této smrtelné hře jsou komár, parazit, který chorobu působí, a lidský hostitel. Na světě však existuje de facto 60 druhů komára rodu *Anopheles* schopného přenášet malárii a čtyři druhy parazitického prvoka, který lidi infikuje: *Plasmodium falciparum* (nejsmrtelnější forma), *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*. Tato mnohost četnost vede k široké paletě možných variací v lokálním modelu přenosu choroby a klinických symptomů.



**Ronald Ross**, vyfotografovaný s manželkou a některými laboratorními asistenty na schodech své laboratoře v indické Kalkatě v roce 1898. Klece v popředí jsou určeny pro ptáky nakažené malárií, které Ross studoval, aby odhalil životní cyklus malárie–komár. Ross velmi důsledně používal moskytiéru, aby se vyhnul nákaze malárií – což je rada, jež platí dodnes.

## „HROB BÍLEHO MUŽE“

Námořníci si s oblibou notovali popěvek obsahující varovné verše:

*„Střez se, střez se Beninské zátoky,  
z ní jeden vyjde, deset v ní skončí.“*

Časová přímka

**2700 př. n. l.**  
Klasické dílo čínského lékaře Nei Čching obsahuje popis choroby, u níž se zřejmě jedná o malárii.

**4. století př. n. l.**  
Hipokrates popisuje malarické symptomy a klasifikuje horečky jako každodenní, třítidenní (nastupující obden) a čtvrtodenní (nastupující každý třetí den).

**323 př. n. l.**  
Umírá Alexandr Veliký, pravděpodobně na malárii.

**168 př. n. l.**  
V jedné čínské knize receptů je zmíněna lékařská hodnota qinghaosu

– pelyňku ročního (*Artemisia annua*) jako léku na haemorrhoidy.

**30. léta 17. století n. l.**  
Španělé přivážejí z Jižní Ameriky kůru chinovníku.

**1740** Horace Walpole (1717–1797), 4. hrabě z Oxfordu, poprvé zavádí v angličtině termín „malárie“ (z italského mal'aria).

**1820** Z kůry chinovníku je izolován chinin.

**1877** Patrick Manson (1844–1922) objevuje, že vlasovce, kteří působí lymfatickou filariózu, přenášejí komáři.

**1880** Charles Louis Alphonse Laveran (1845–1922), francouzský armádní chirurg, pracující v Alžírsku, poprvé rozpoznává parazity malárie v krvi vojáka.





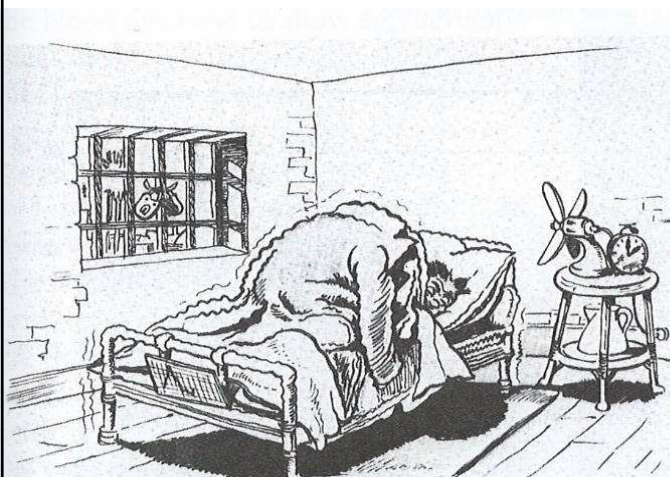
**Box 12.3 Fig. 1** Cinchona [From Freeman and Chandler (c. 1908).]

**Duch močálu.** Tato alegorická rytina z poloviny 19. století spojovala špatné životní podmínky v okolí stojatých vod a močálů s malárií. Italové nazvali tuto nemoc v 16. století *mal'aria*, což doslova znamená „zkažený vzduch“.

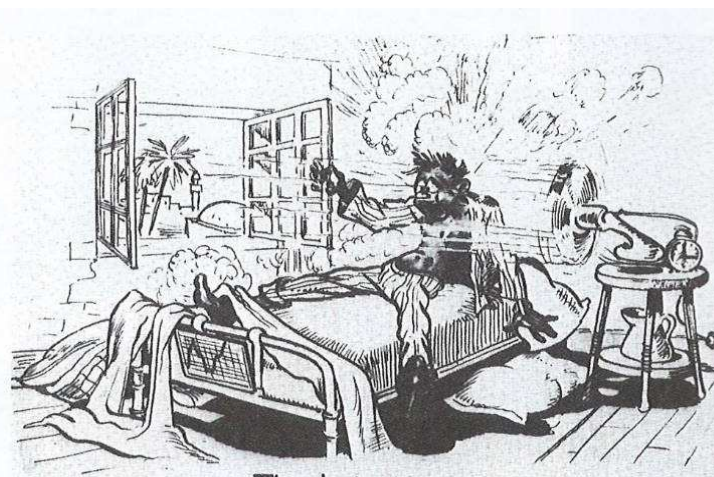
## MALÁRIE A STAROVĚKÝ A RANĚ MODERNÍ SVĚT

V minulosti byla malárie rozšířená na mnohem rozsáhlejším území než dnes a od starověku do poloviny 20. století byla například běžnou chorobou v okolí Středozemního moře. Někteří vědci dokonce uvažují o tom, zda tato nemoc nesehrála určitou roli při pádu starověkého Řecka i římské říše.

**Fig. 12.5** Cartoons by an anonymous Second World War RAF artist showing the three clinical stages of a malaria attack [From Bruce-Chwatt and de Zulueta (1980), from Wellcome Museum of Medical Science.]



The cold stage



The hot stage



The sweating stage

# Počátky pěstování chinovníku v roce 1908



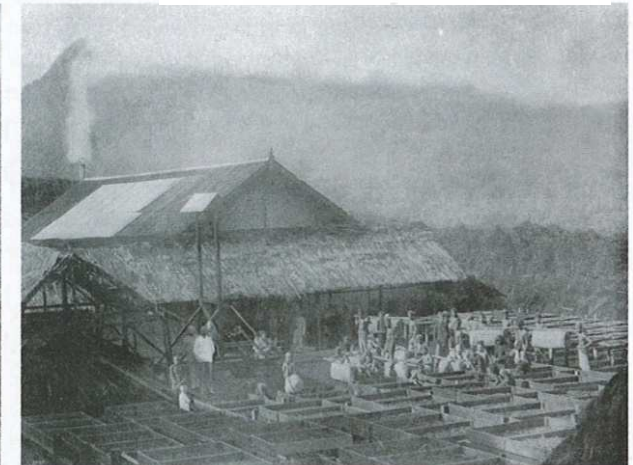
**Box 12.3 Fig. 1** Cinchona [From Freeman and Chandler (c. 1908).]



(a)



(b)



(c)



# Původci malárie - klasifikace

<b>Phylum</b>	<b>Class</b>	<b>Order</b>	<b>Blood Species</b>
Apicomplexa	Aconoidasida	Haemosporida	<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium knowlesi</i>

**FIGURE 6-1** Parasite classification—*Plasmodium* species.

# Malárie a historie

**Table 15.1 Some historical highlights in the description of malaria and the parasite**

Year	Person	Feature described
500 BC	Hippocrates	Clinical symptoms
1880	Laveran	Blood-stage parasite
1898	Ross	Mosquito transmission
1948	Garnham	Liver stage of life cycle

## Vliv na kulturní historii lidstva: Římaní - mala era - špatný vzduch

2. světová válka: 500 000 nemocných vojáků

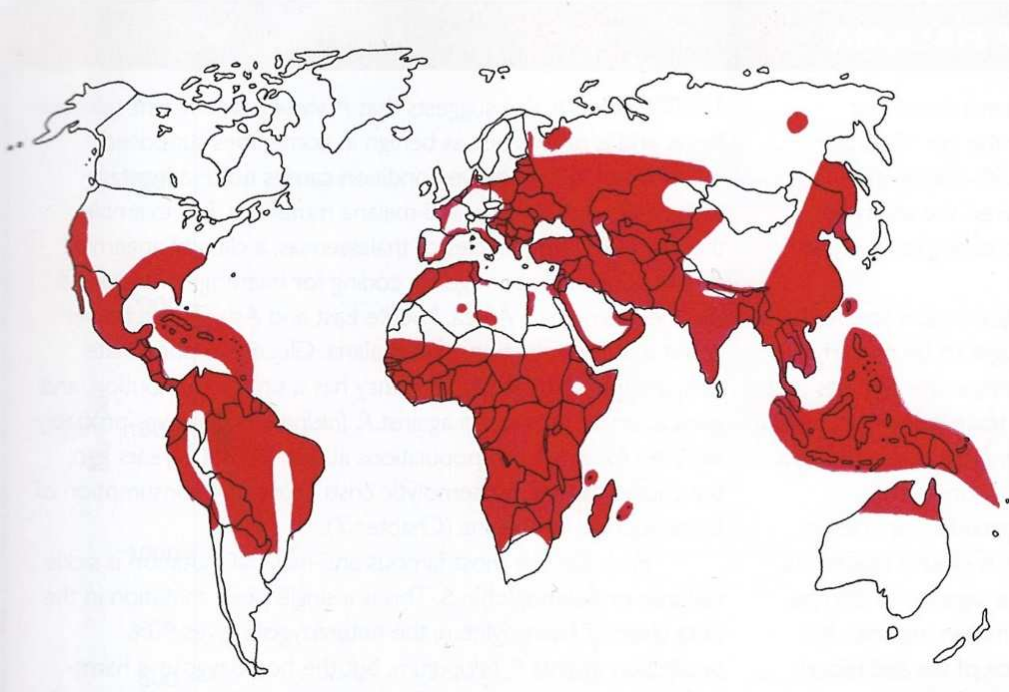
Korejská válka (1950-1953): přes 6 000 případů; veteráni - přes 20 000

Vietnam - přes 16 tis. případů veteránů

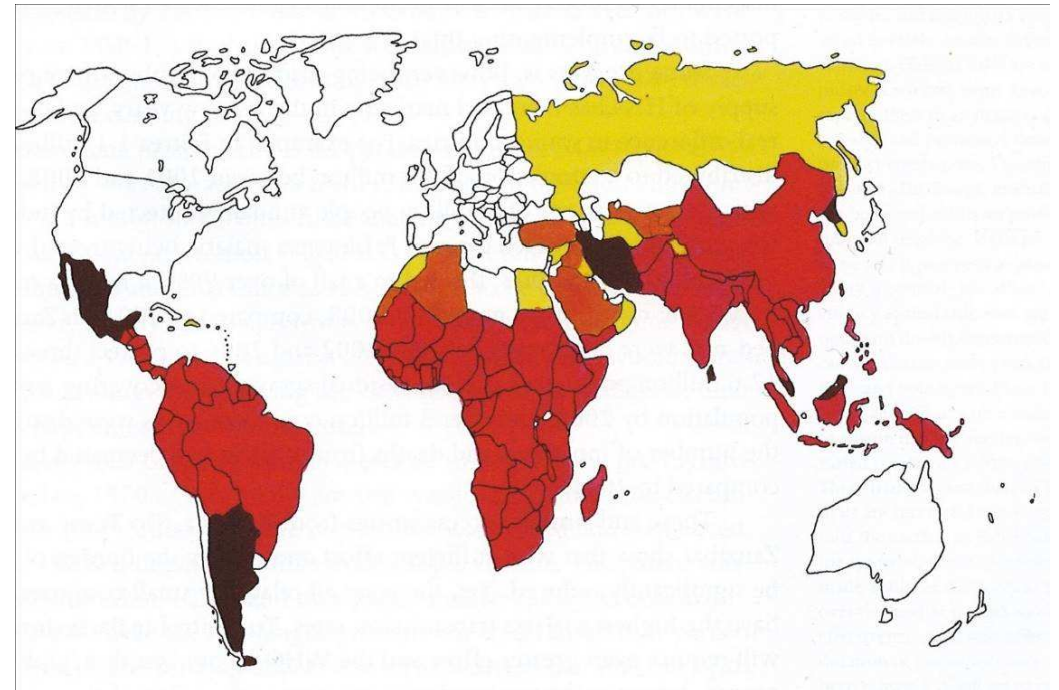
<b>Druh</b>	<b>onemocnění</b>	<b>rozšíření</b>
Plasmodium vivax	benigní terciána	kosmopolitně v tropech mimo tropickou Afriku; běžně v subtropích a v mírném pásmu
Plasmodium falciparum	maligní terciána	Tropy a subtropy Afriky a Asie; eradikace v USA a ve středomoří
Plasmodium malariae	kvartána	především JV Asie, také Afrika a indický subkontinent; vzácná na západní polokouli
Plasmodium ovale	ovale nebo terciána	západní pobřeží tropické Afriky; Etiopie

# Distribuce malárie na Zemi

rok 1940

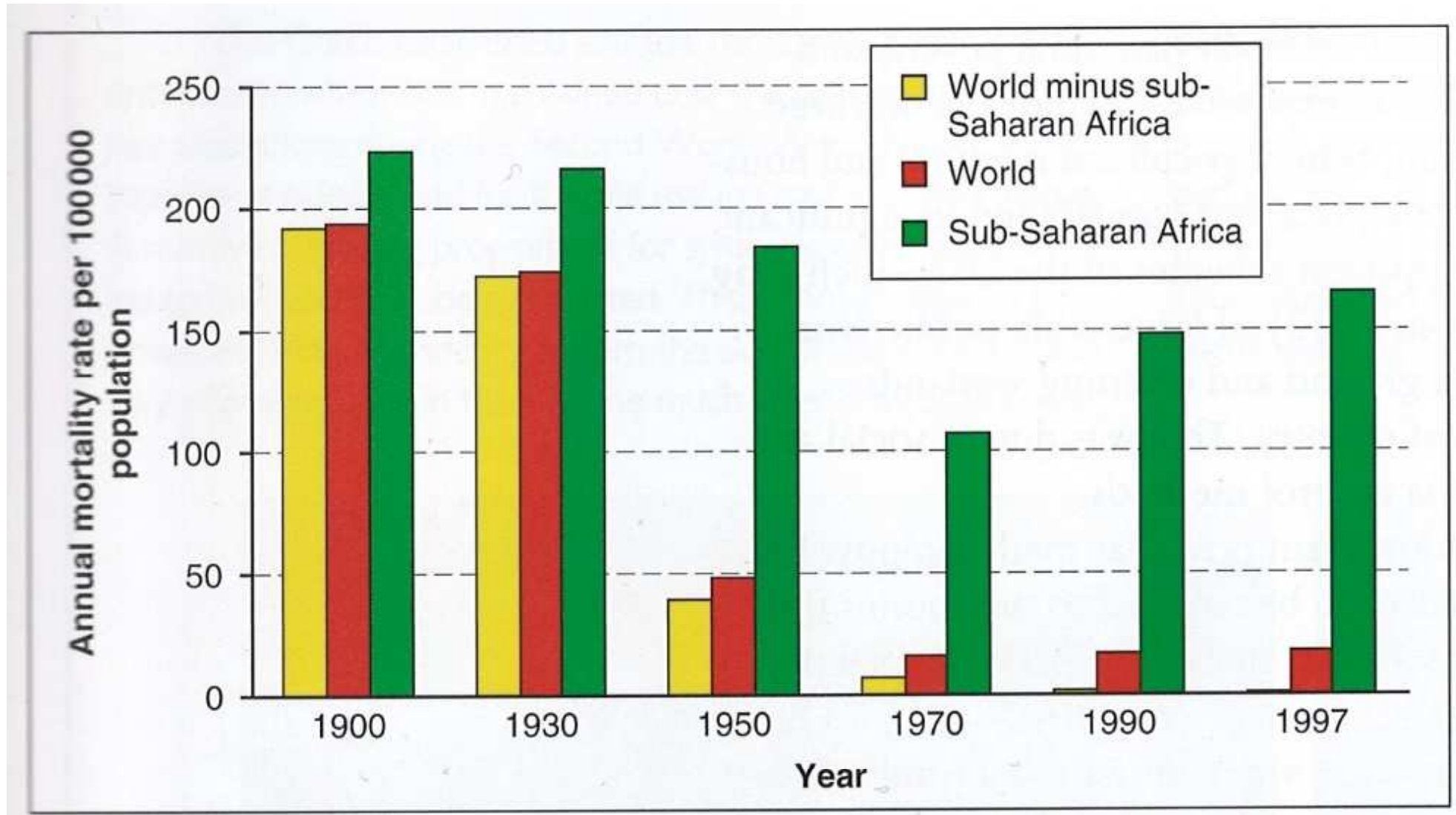


rok 2009

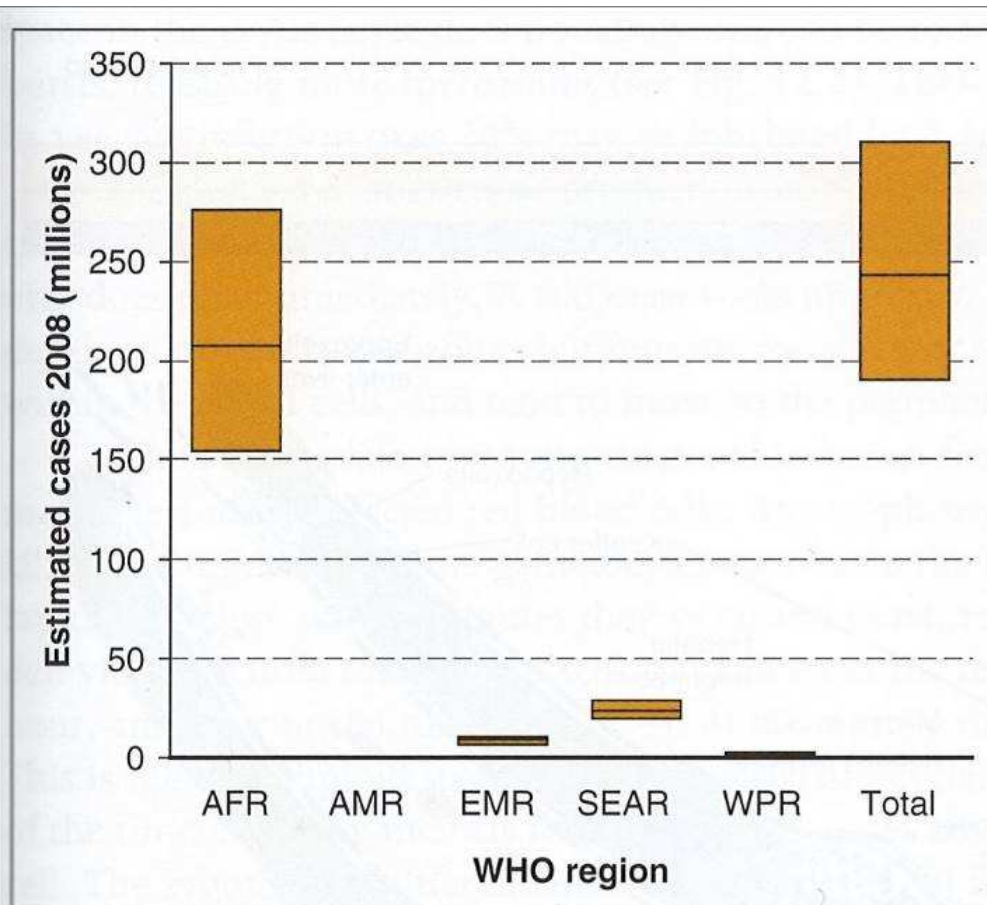


Úspěchy v eliminaci malárie:  
kontrolní fáze – červená,  
pre-eliminace hnědá,  
eliminace – oranžová a  
prevence re-introdukce - žlutá

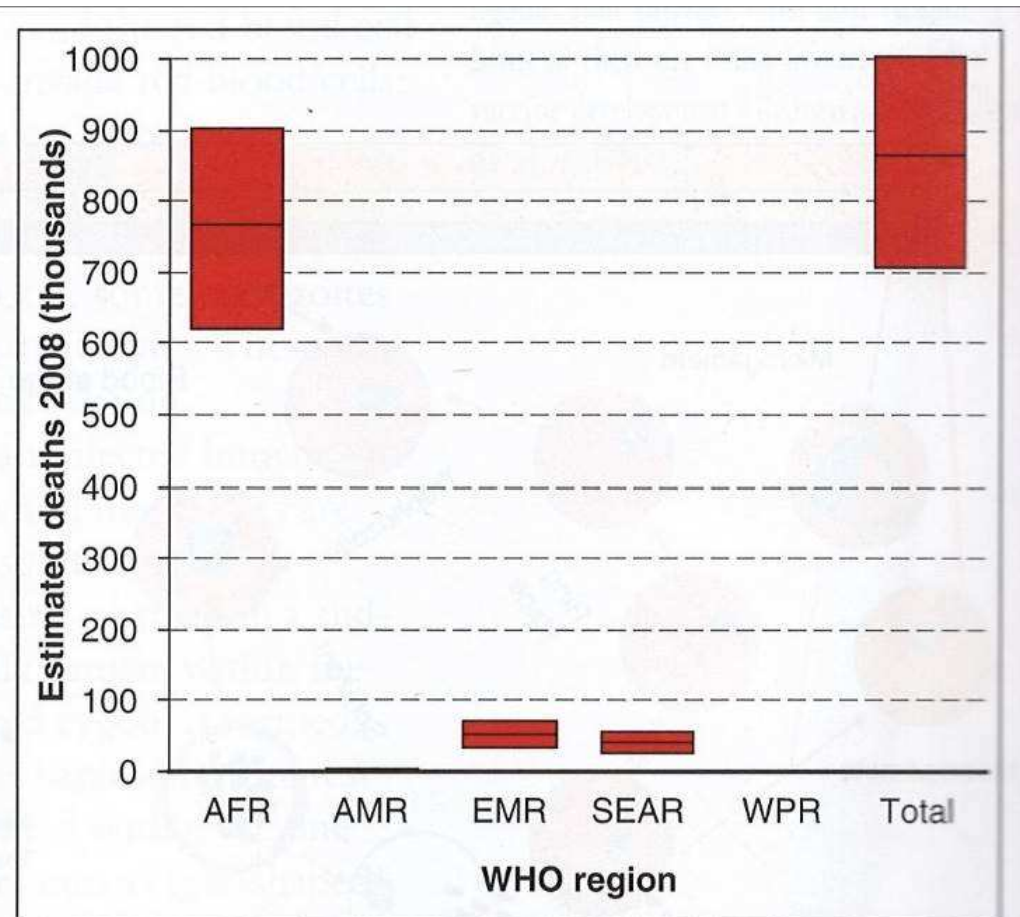
# Roční míra mortality působená malárií od roku 1900



# Odhadovaný počet případů malárie (a) a úmrtí (b) v roce 2008 (WHO)

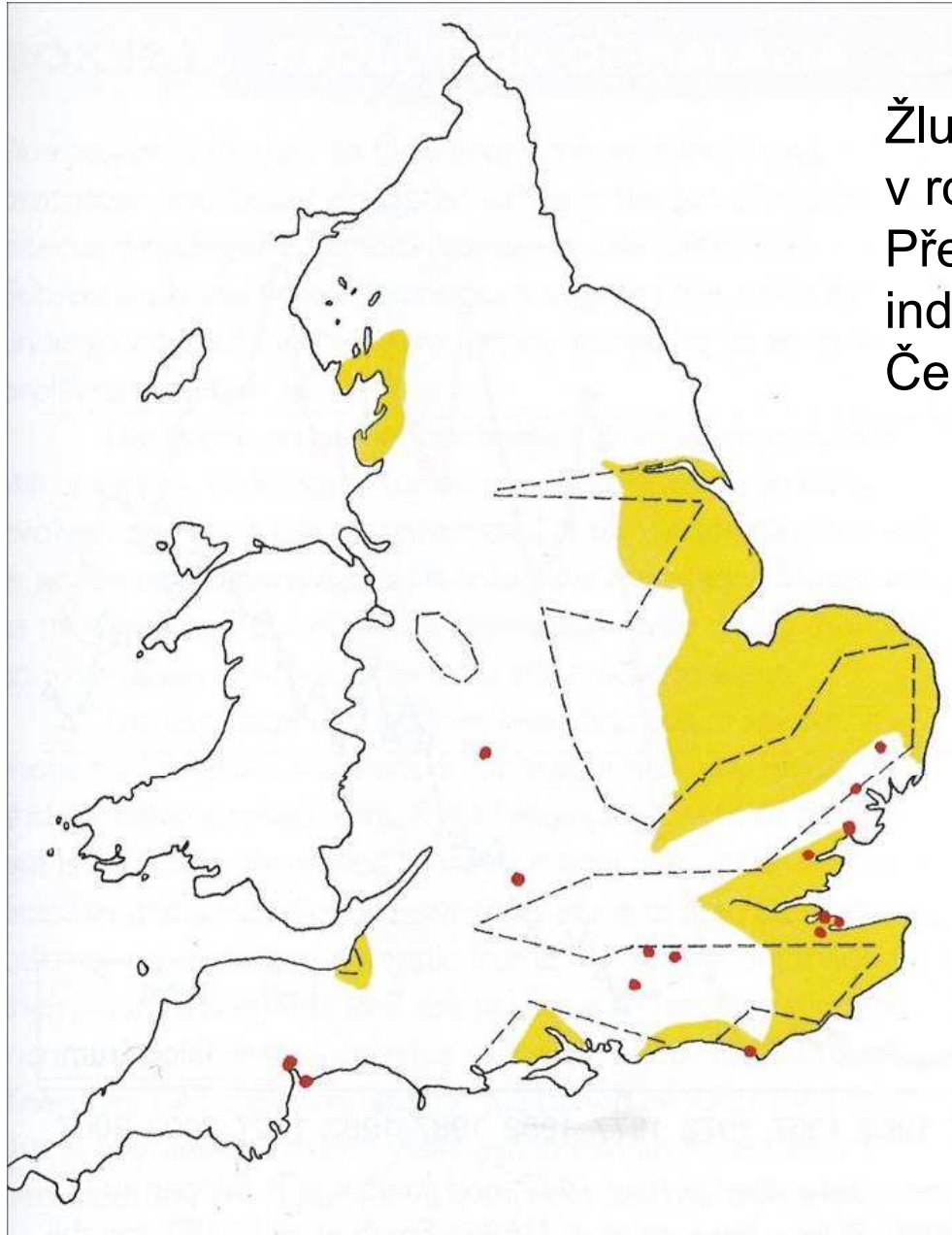


(a)



(b)

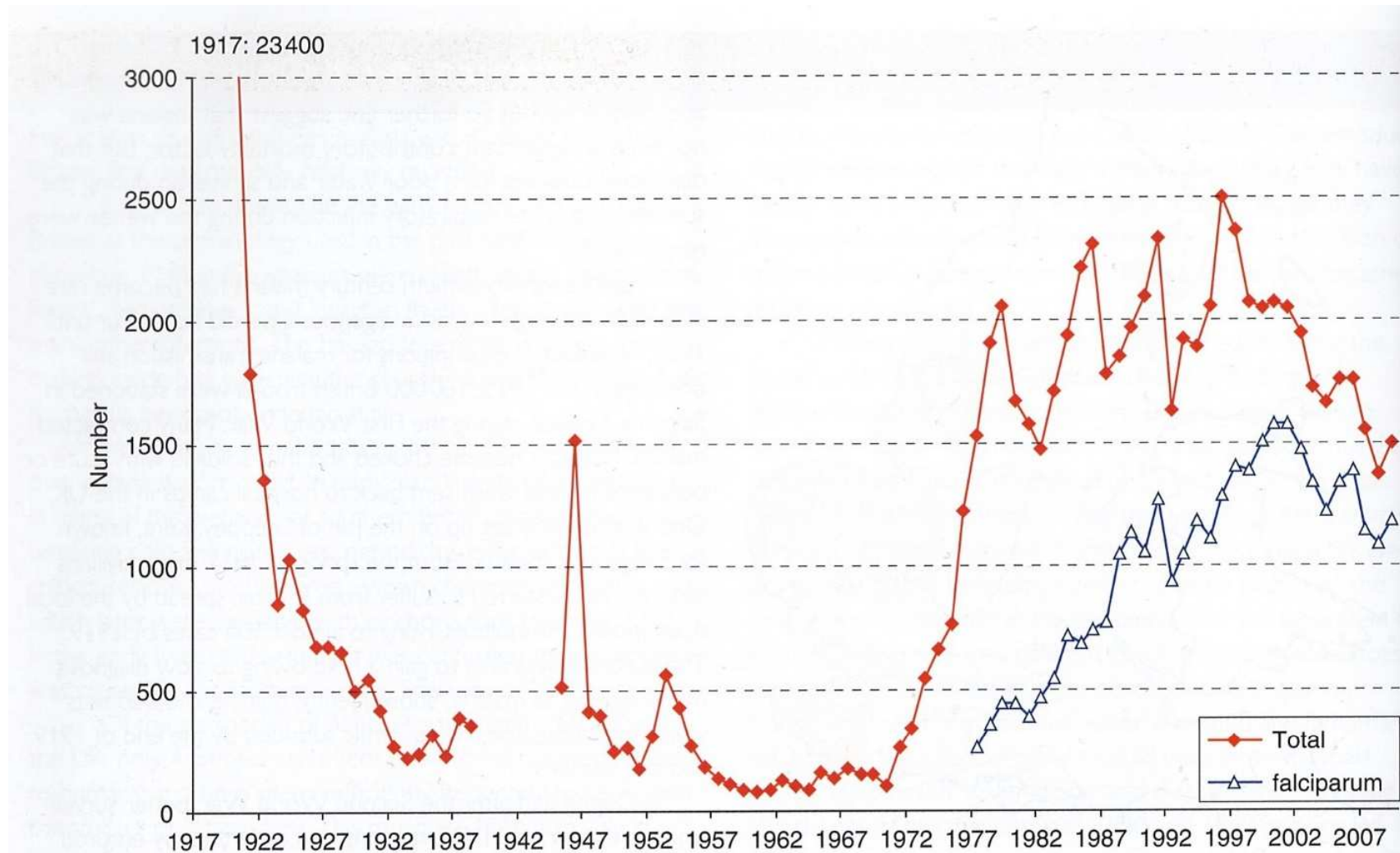
# Malárie ve Velké Británii



Žlutě - výskyt indigenní malárie  
v roce 1870;

Přerušovaná čára – případy  
indigenní malárie v letech 1917 - 21 a  
Červené body v letech 1941 - 48

# Celkový počet importovaných případů malárie do UK v roce 1917 a případů *P. falciparum* v roce 1977



**Box 12.1 Fig. 2** Total number of imported cases of malaria recorded in the UK from 1917, and number of *P. falciparum* cases from 1977 [Data from Bruce-Chwatt and de Zulueta (1980), Phillips-Howard et al. (1988), Smith et al. (2008) and the Health Protection Agency ([www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk)).]

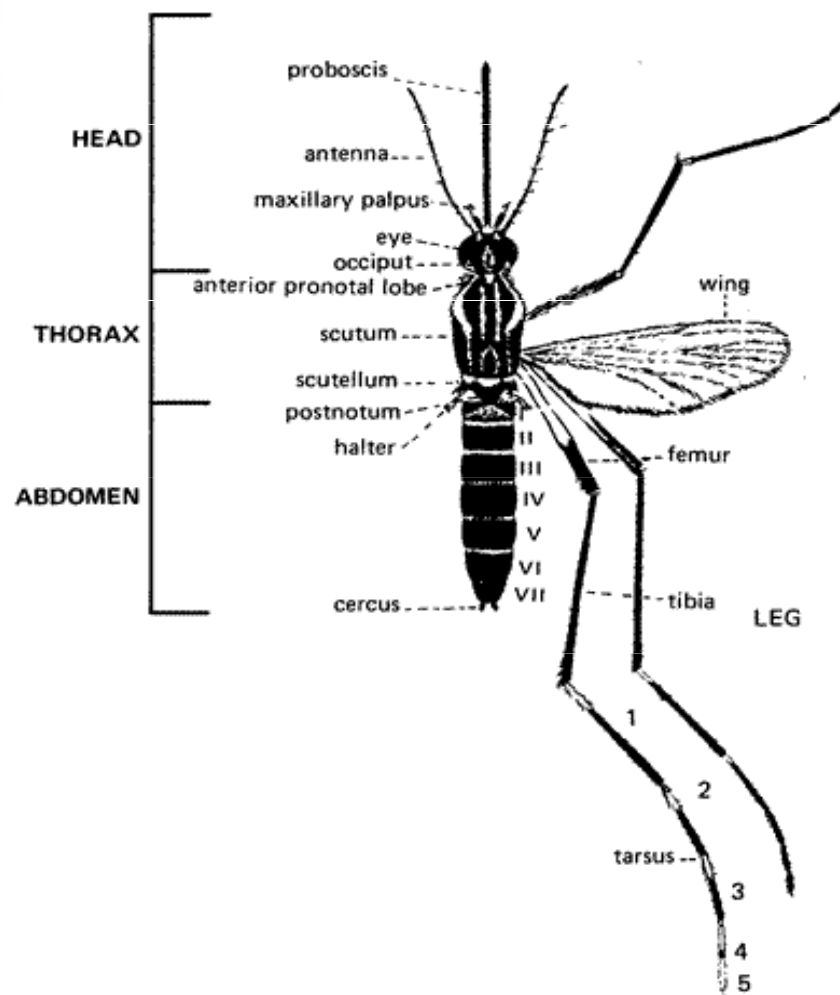


# Plasmodium - malárie

**Malárie:** jedna z nejrozšířenějších nemocí na Zemi

**Zařazení do systému:** 3. podřád: Haemosporiina  
2. čeleď: Haemosporidae

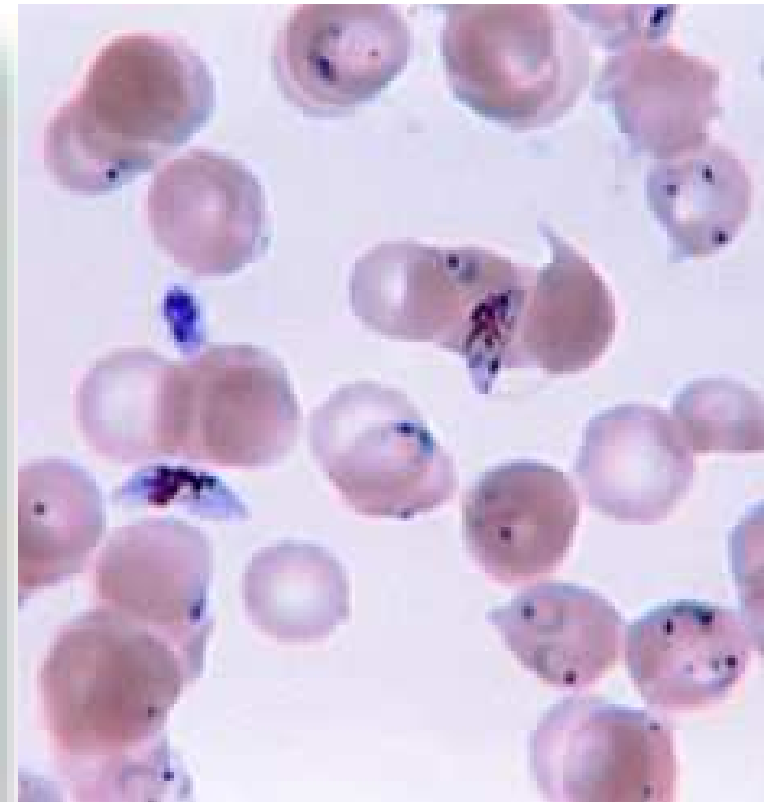
**Původci:** rod **Plasmodium**



# Hostitelé

Člověk je napadán především 4 druhy malárie:

*Plasmodium falciparum*  
*Plasmodium ovale*  
*Plasmodium vivax*  
*Plasmodium malariae*



## Rozšíření a výskyt

Na všech kontinentech mezi 45st SŠ. a 40st. JŠ - tropy a subtropy  
Letní soterma 16°C

V ČR není od roku 1960 - eradikace

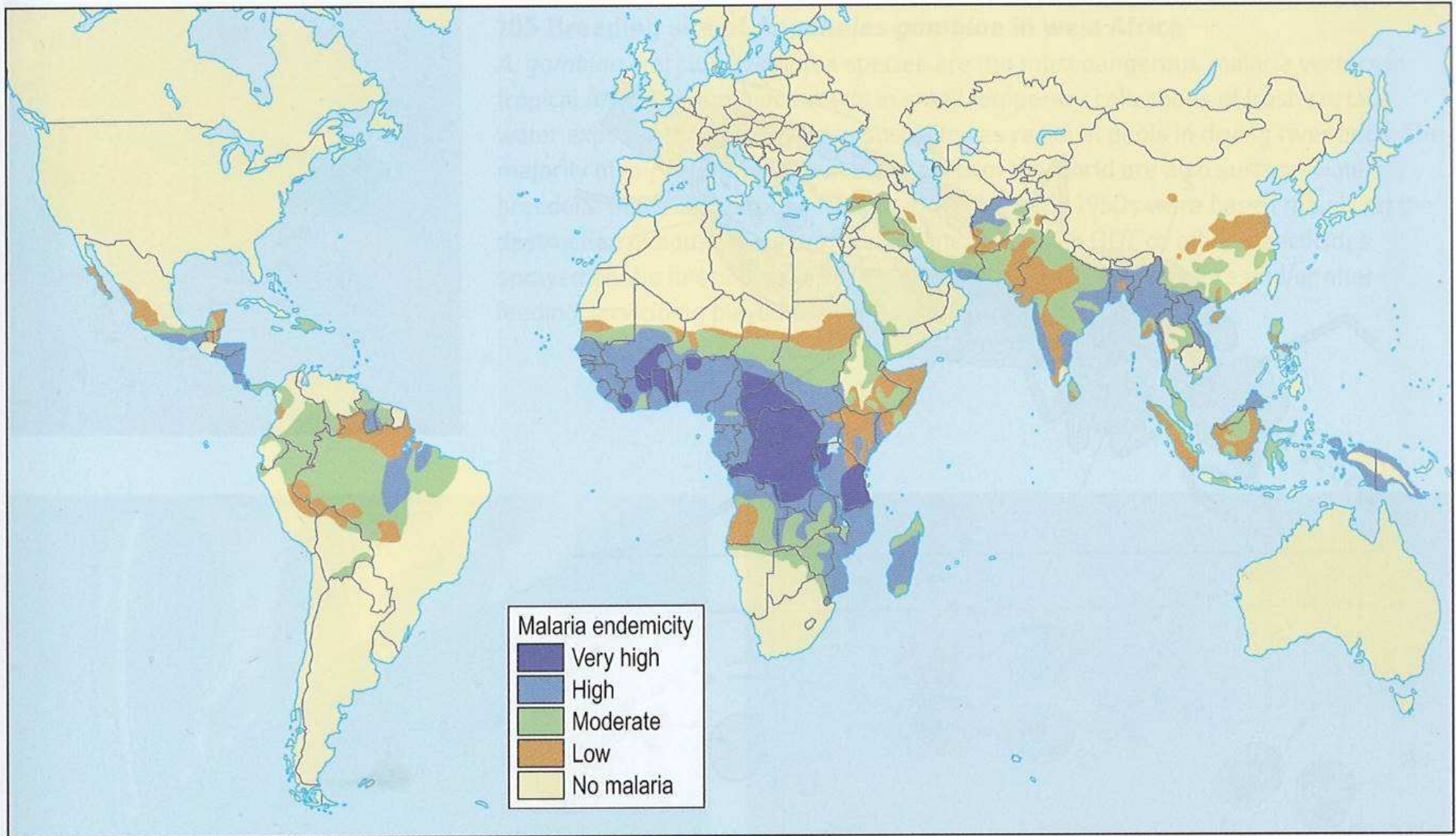
Afrika: 52 zemí z 58

JV Asie: 11 zemí z 18

Celkem napadeno asi 400 milionů lidí - asi polovina Plasmodium falciparum  
Ročně umírá: 2 - 3 miliony lidí



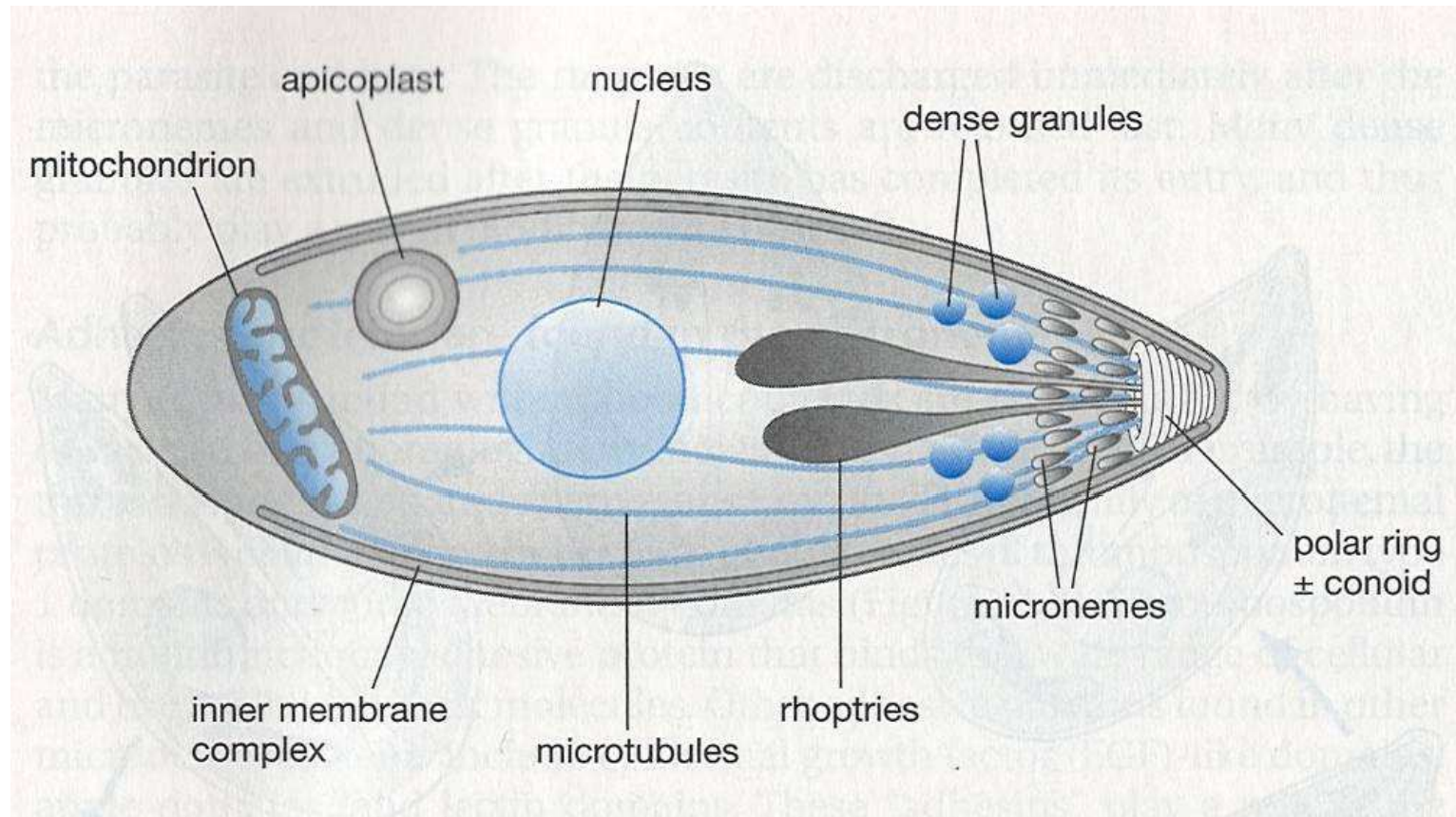
# Mapa distribuce malárie

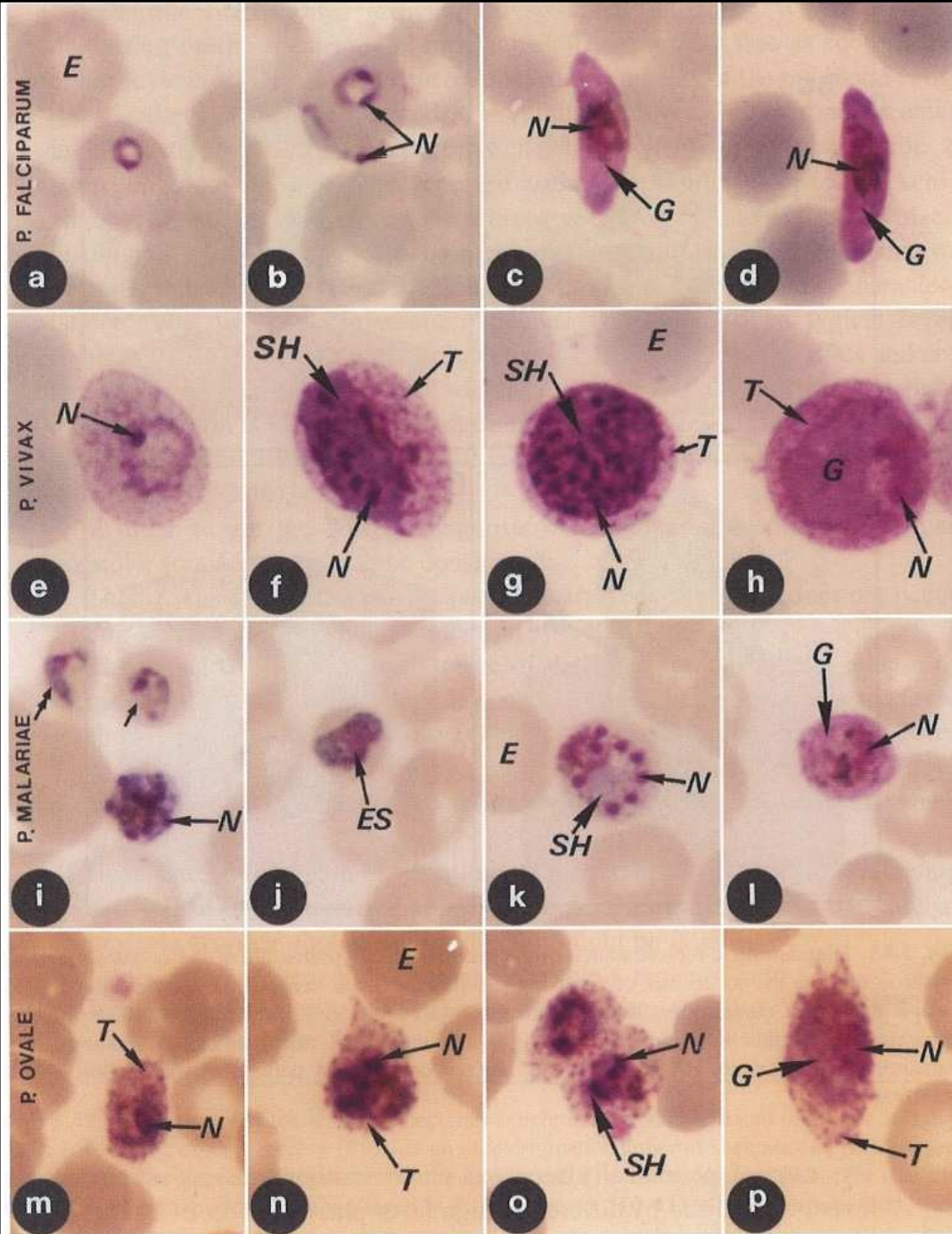


## 103 Distribution map of malaria

In spite of intensive control measures over the last 50 years, malaria is still widely distributed in the tropics and subtropics. The breakdown of large-scale vector control operations and the emergence of multiple drug resistance in some of the parasites has even led to an increase in the incidence of malaria in some regions. (Adapted from WHO, 1999, Map No. WHO 99419 EF)

# Apicomplexa – trophozoit (Plasmodium)





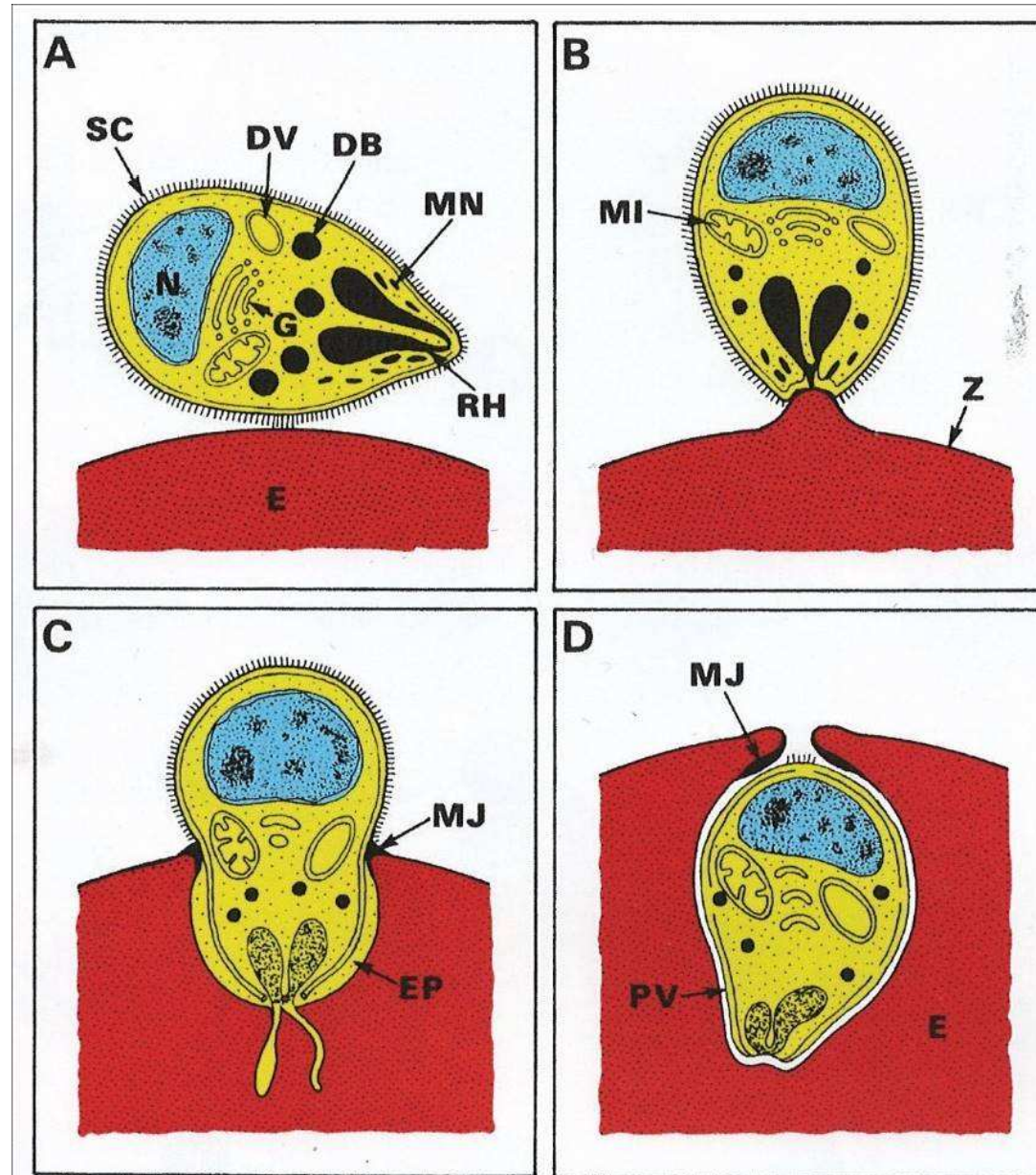
Mikrofoto 4 druhů malárie člověka (vlevo)

TEM foto 2 schizontů Plasmodium falciparum vyvíjecích se v parazitoforní vakuole v erythrocytu (vpravo)

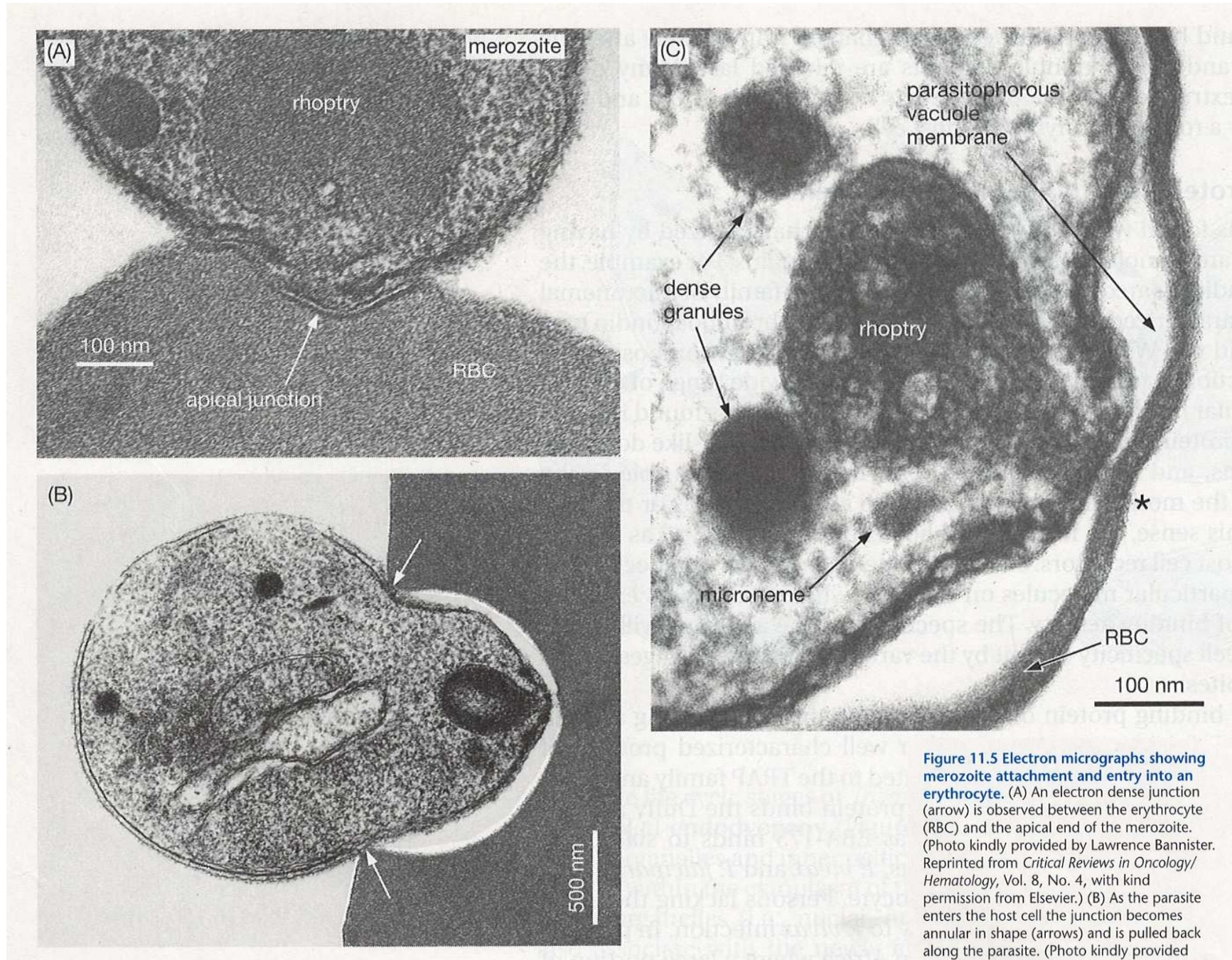


**Fig. 3.44** Light micrographs of the stages of the four most important human *Plasmodium* species: (a–d) *P. falciparum*; (e–h) *P. vivax*; (i–l) *P. malariae*; (m–p) *P. ovale*. E erythrocyte; ES schizont in development; G gamont; N nucleus; SH schizont; T Schüffner's dots

# Diagram penetrace *Plasmodium falciparum* do erythrocytu



# Schéma průniku merozoita do erythrocytu

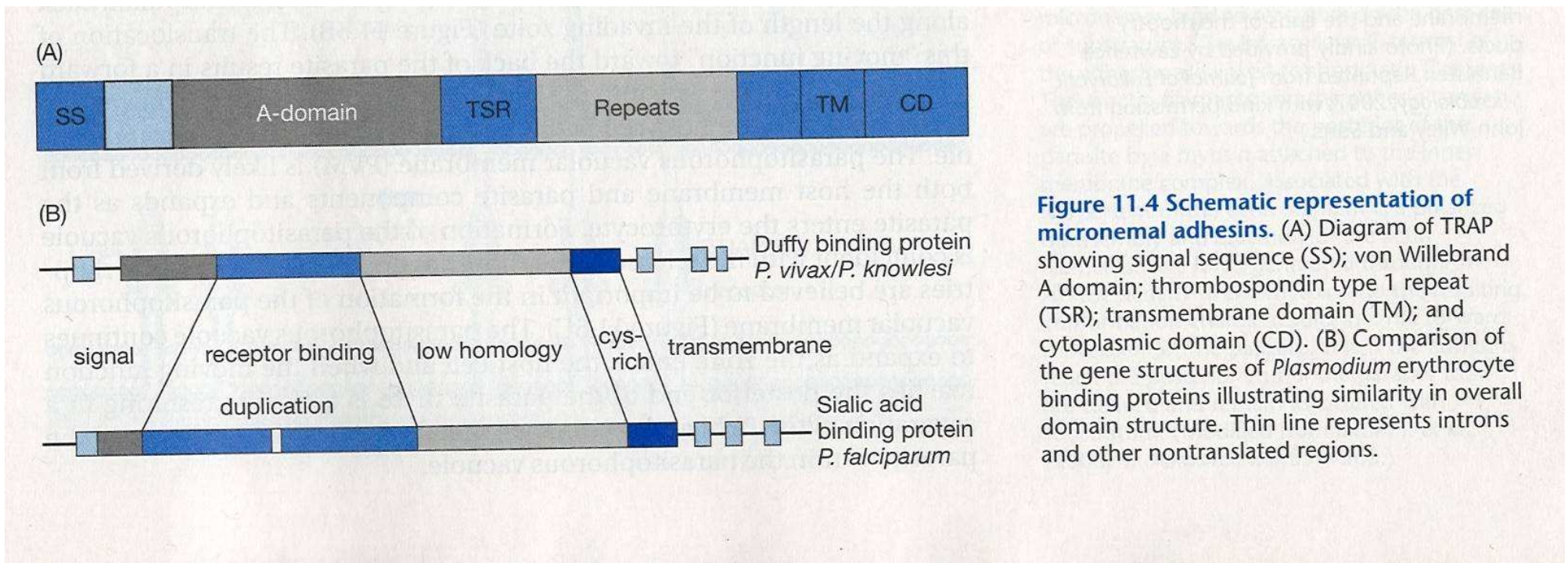


**Figure 11.5 Electron micrographs showing merozoite attachment and entry into an erythrocyte.** (A) An electron dense junction (arrow) is observed between the erythrocyte (RBC) and the apical end of the merozoite. (Photo kindly provided by Lawrence Bannister. Reprinted from *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Vol. 8, No. 4, with kind permission from Elsevier.) (B) As the parasite enters the host cell the junction becomes annular in shape (arrows) and is pulled back along the parasite. (Photo kindly provided



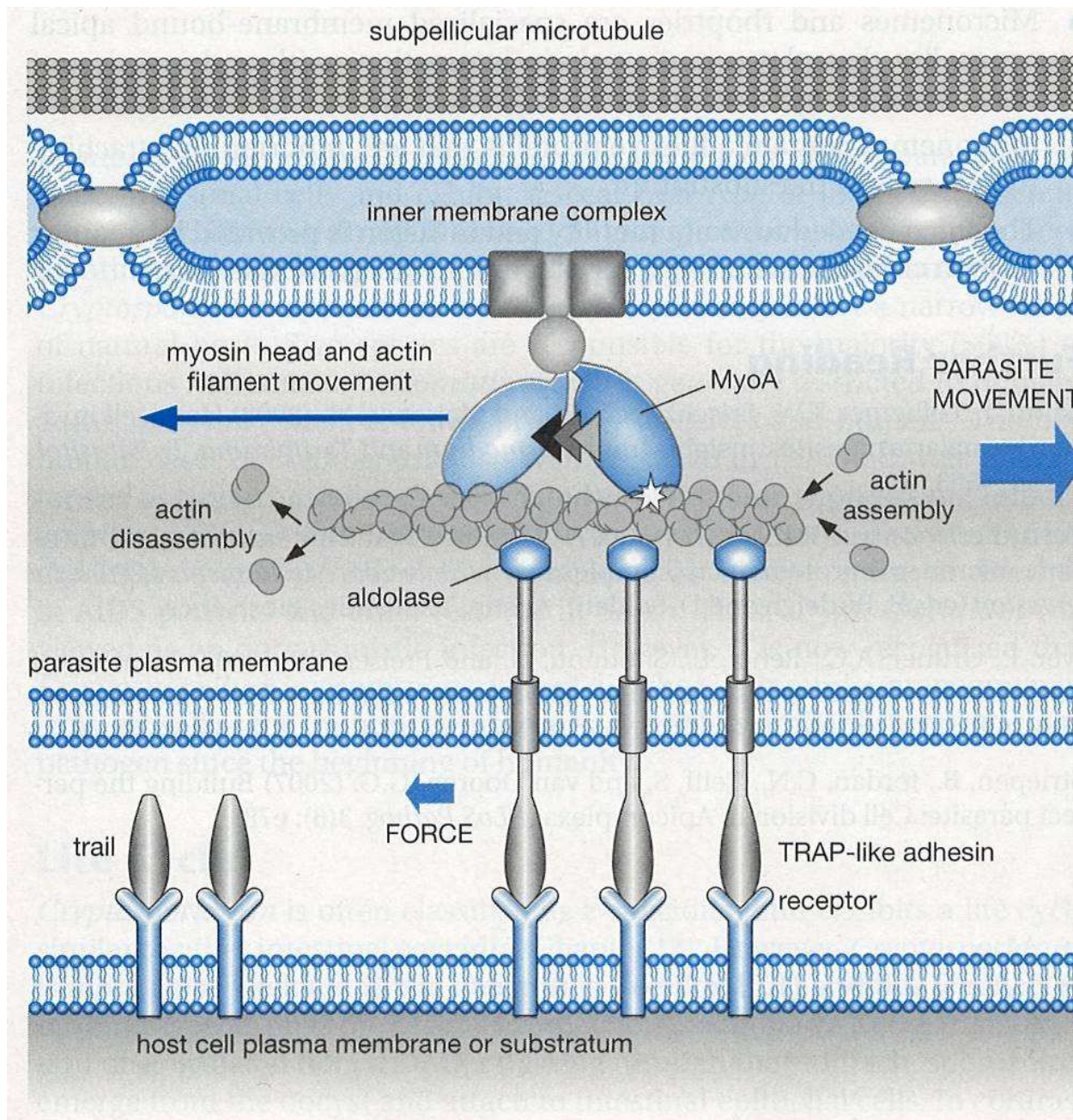
# Průnik do hostitelské buňky

## Adhezivní proteiny přítomné mikronemách



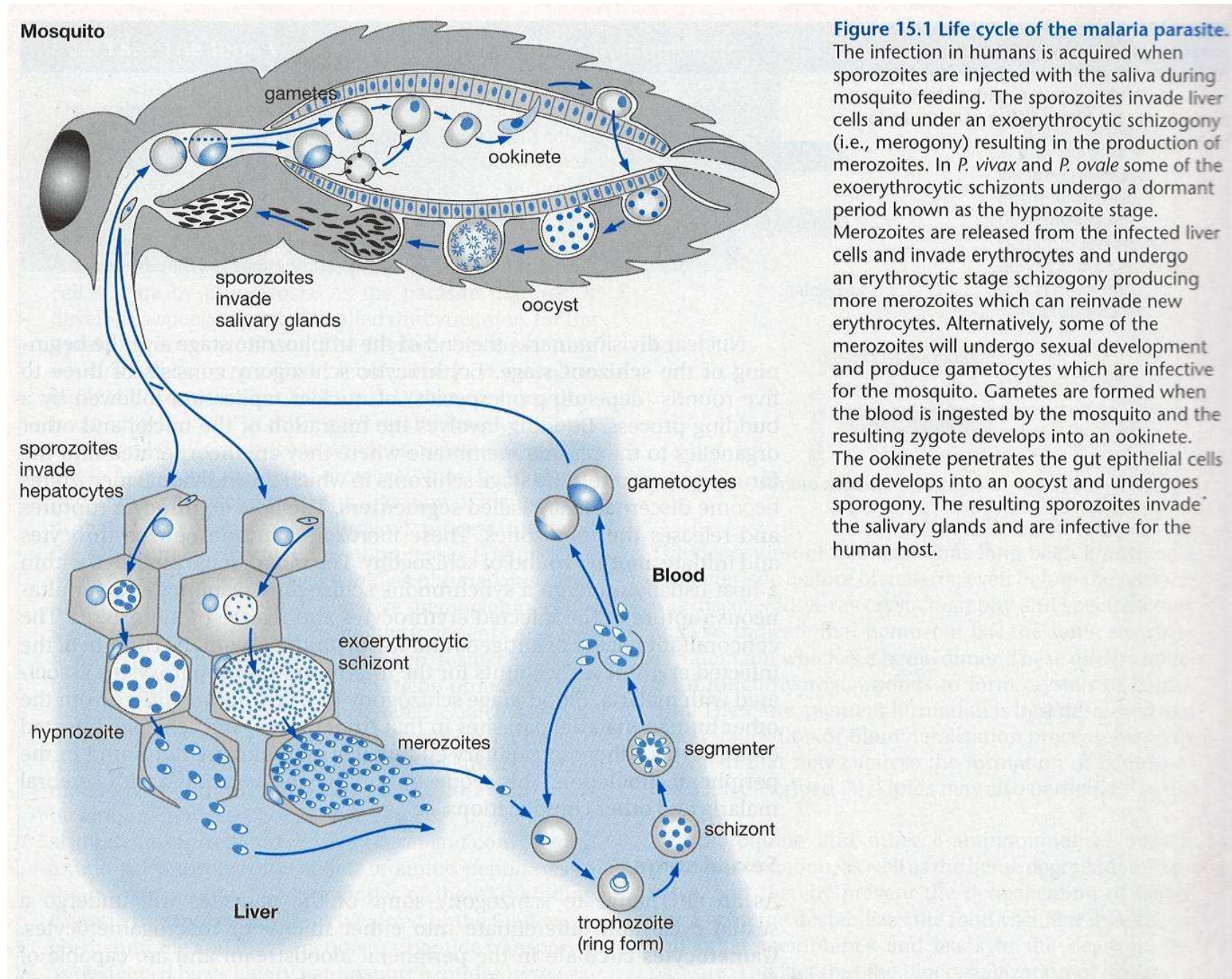
**Figure 11.4 Schematic representation of micronemal adhesins.** (A) Diagram of TRAP showing signal sequence (SS); von Willebrand A domain; thrombospondin type 1 repeat (TSR); transmembrane domain (TM); and cytoplasmic domain (CD). (B) Comparison of the gene structures of *Plasmodium* erythrocyte binding proteins illustrating similarity in overall domain structure. Thin line represents introns and other nontranslated regions.

# Motilita zoitů a invaze do buňky



**Figure 11.6 Current model of the motor protein complex driving gliding motility.** Transmembrane adhesins released from the micronemes bind to receptors on the host cell or substratum. The intracellular C-termini of the adhesins are linked to short actin filaments. These actin filaments and the adhesin cargo are propelled towards the posterior of the parasite by a myosin attached to the inner membrane complex. Associated with the movement of the actin filament is a polarized disassembly and assembly of the actin filaments. The force generated through the ATPase activity of the myosin and the resulting conformation change results in a net forward movement of the parasite. When the adhesins reach the posterior end of the parasite they are cleaved and remain associated with substratum. (Modified from Baum J. et al., (2008) *Tr. Parasitol.* 24: 557–563.)

# Životní cyklus malárie



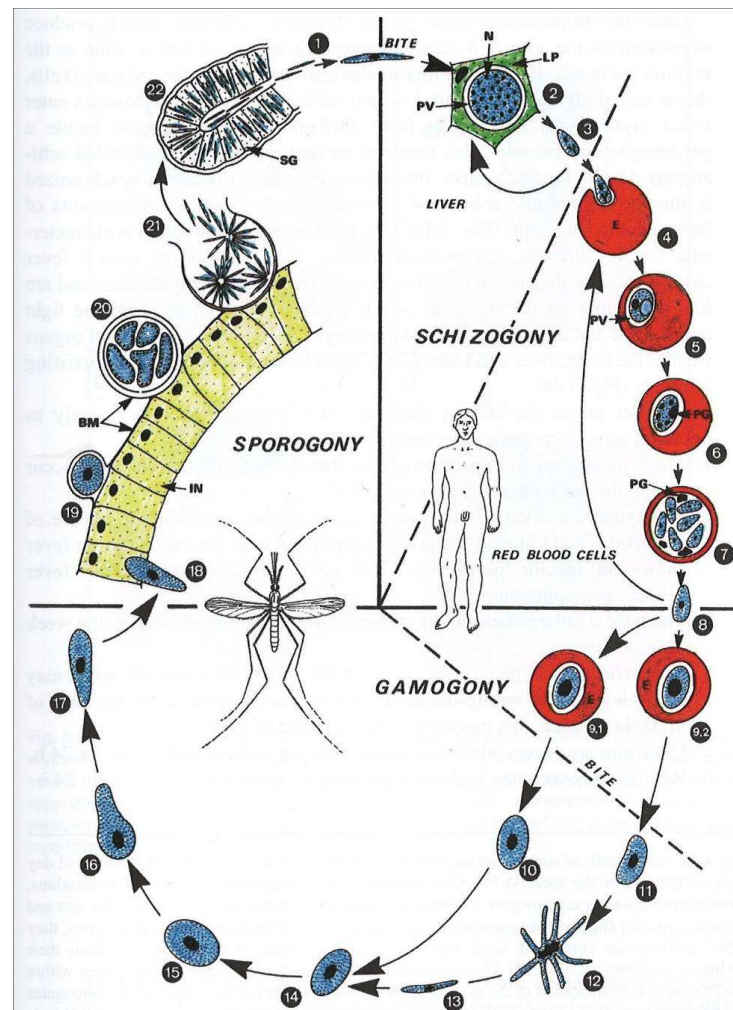
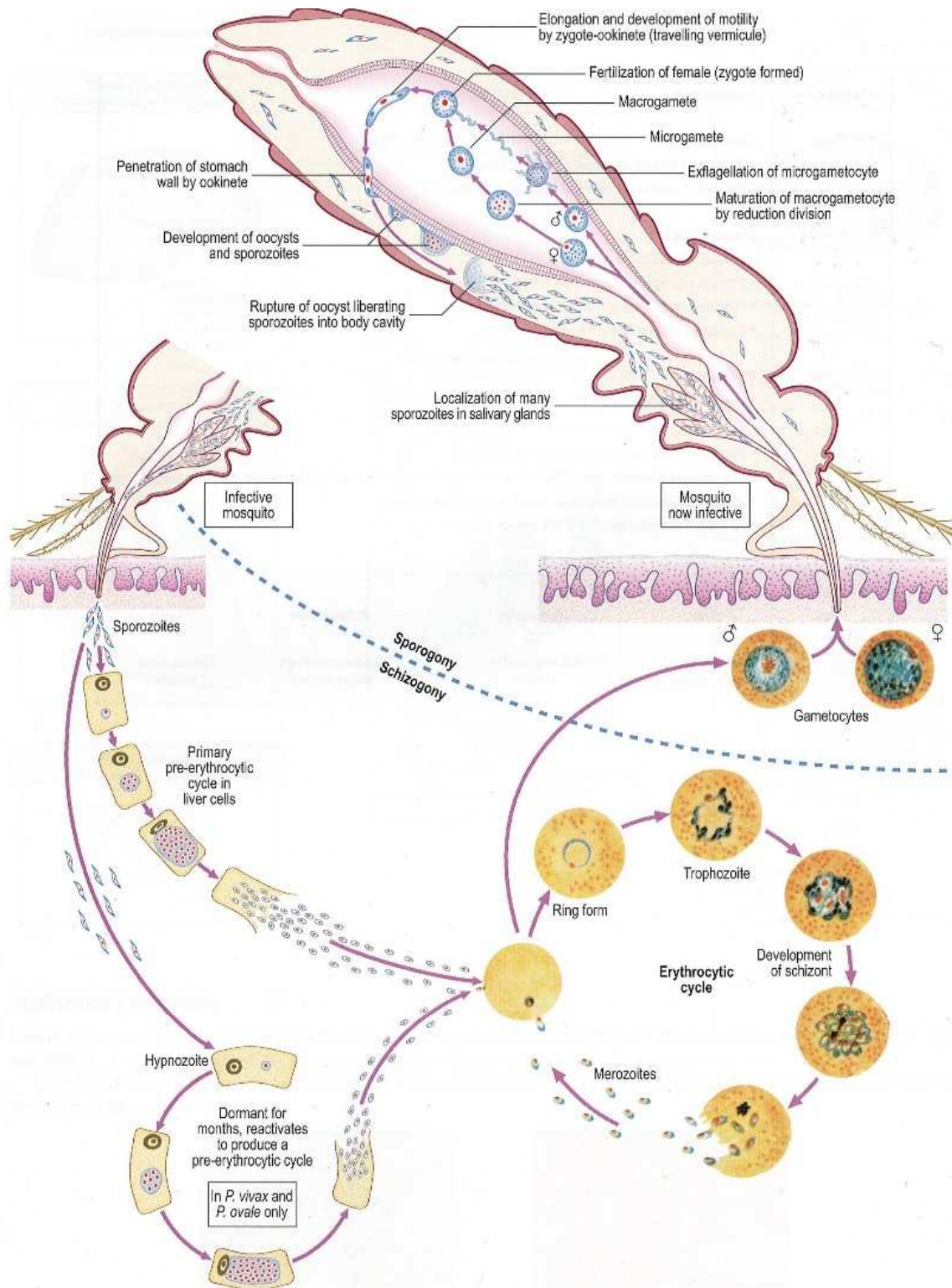
**Figure 15.1** Life cycle of the malaria parasite.

The infection in humans is acquired when sporozoites are injected with the saliva during mosquito feeding. The sporozoites invade liver cells and under an exoerythrocytic schizony (i.e., merogony) resulting in the production of merozoites. In *P. vivax* and *P. ovale* some of the exoerythrocytic schizonts undergo a dormant period known as the hypnozoite stage. Merozoites are released from the infected liver cells and invade erythrocytes and undergo an erythrocytic stage schizony producing more merozoites which can reinvade new erythrocytes. Alternatively, some of the merozoites will undergo sexual development and produce gametocytes which are infective for the mosquito. Gametes are formed when the blood is ingested by the mosquito and the resulting zygote develops into an ookinete. The ookinete penetrates the gut epithelial cells and develops into an oocyst and undergoes sporogony. The resulting sporozoites invade the salivary glands and are infective for the human host.

# Životní cyklus

1. Inokulace sporozoitů při sání komára (*Anopheles* spp.) do krve člověka. Sporozoiti v krvi cirkulují 2 -30 minut, pak vnikají do jaterních buněk.
2. Exoerytrocytární (EE) fáze cyklu: sporozoiti se transformují v meronty (cryptozity) a množí se schizogonií; vzniká nejméně jedna asexuální generace tzv. metacryptozoitů. (počet generací závisí na druhu malárie).  
Merozoiti mohou po dlouhou dobu (roky) setrávat uvnitř buněk jako tzv. hypnozoiti (dormozoiti).
3. Za 8 dnů po vniknutí sporozoitů pronikají merozoiti pocházející z EE cyklu do erytrocytů; tím končí prepatentní perioda.
4. Erytrocytární fáze cyklu: nastupuje další merogonie, synchronizace tvorby asexuálních stádií, část merozoitů se transformuje v sexuální stádia (gamonti nebo gametocyty) cirkulující v krvi.  
Délka merogonie je charakteristická pro jednotlivé druhy malárie, cyklus se opakuje 4-8x a trvá 1 - 3 dny. Obrovský reprodukční potenciál parazita: z 1 merozoitu vznikne za 48 hodin (*P. vivax*) 18 dceřinných buněk; za 8 dnů tak z jednoho merozoita tak může vzniknout až 10 000 nových merozoitů.
5. Po průniku (apikální komplex) do erytrocytu zde vzniká tzv. prstýnkové stádium. Meront pinocytózou přijímá hemoglobinem a tráví jej.

# Životní cyklus malárie



**Fig. 3.42** Life cycle of human malaria parasites (*Plasmodium* spp.) without reference to species-specific variations. (1) Elongate sporozoites are injected during bite of the female mosquito (*Anopheles* spp.). The sporozoites are distributed by bloodstream and enter liver cells later within 2 min after infection. (2, 3) Formation of schizonts and merozoites in liver parenchymal cells (exoerythrocytic phase). In some species this cycle may be preserved intracellularly via *hypozoites* (*dormozoites*) for a long time (years) and cause relapses. (4–8) **Erythrocytic cycle**; liver merozoites enter (after typical prepatent periods) erythrocytes, grow to "signet ring stages" (5) and finally form, as schizonts (6), several merozoites (7, 8). During the digestion of haemoglobin, the parasites produce pigment granules (6, 7; PG) of haemozoin. The development

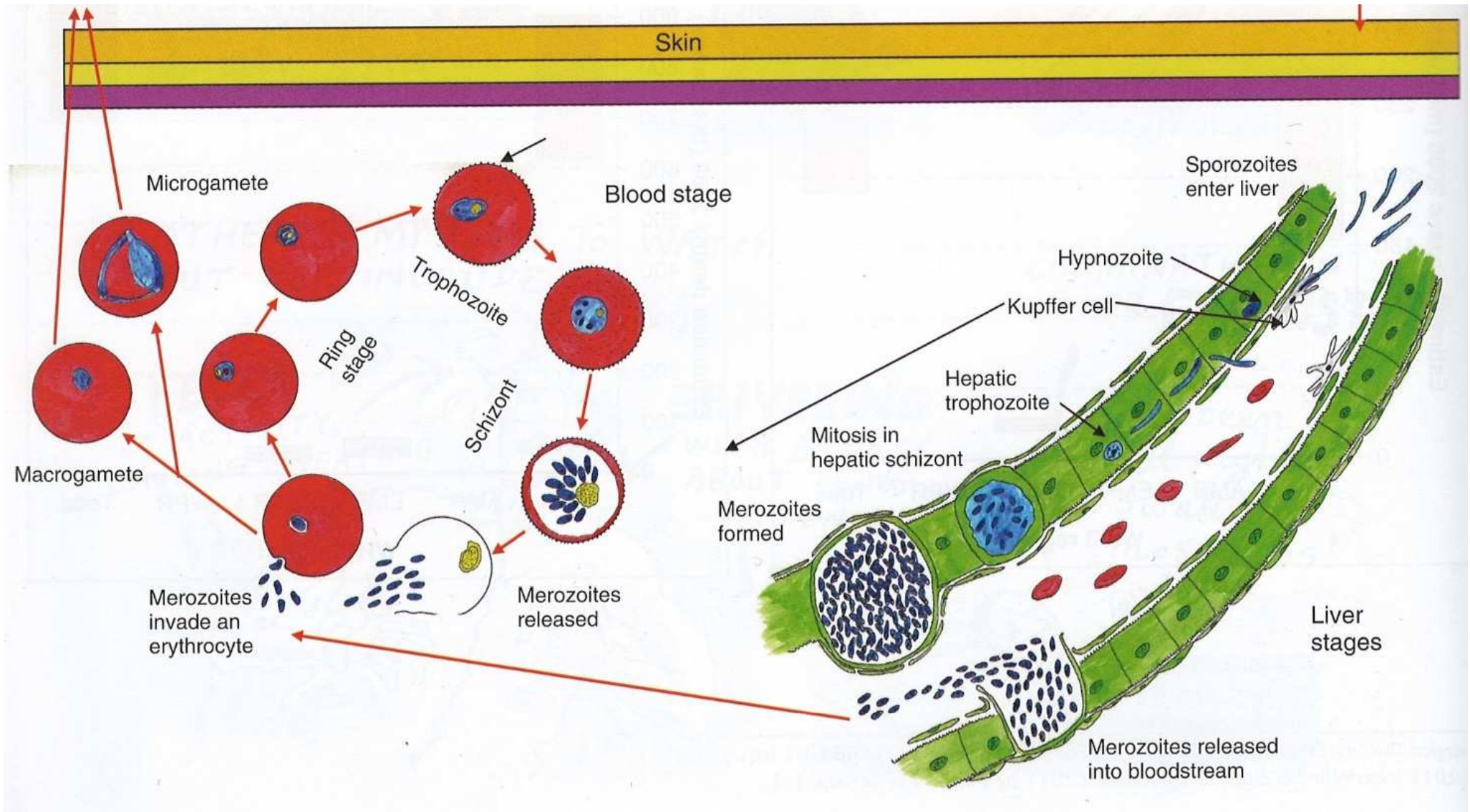
# Životní cyklus

6. Reziduum hemoglobinu se ukládá jako hemozoin - charakteristickým znakem je tmavý pigment (PG) uvnitř erytrocytů.
7. Amitotickou replikací jádra vzniká premessenger mající 12 - 18 (maximum 24) jader.
8. Meroziti vzniklí během asexuální části cyklu pronikají do erytrocytů a transformují se na makro a mikrogamonty.
9. Při sání komára jsou spolu s erytrocyty makro a mikrogamonti nasáti.
10. Uvolnění gamontů ve střevě komára a jejich
11. transformace v mikro a makrogamety
12. Po 15 minutách probíhá proces exflagelace - vznikají 10  $\mu\text{m}$  dlouhé mikrogamety
13. Mikrogamety aktivně vyhledávají makrogamety
14. Fúzí mikro a makrogamet vzniká zygota
15. Zygota nazývaná se ookineta (16,17)
18. Proniká stěnou střeva komára
19. Formování mnohojaderného sporoblastu na vnějším povrchu střeva
20. Sporogonie dává vznik velkému množství sporozoitů, formování oocysty (10 až tři týdny)
21. Vznik až 10 000 sporozoitů uvnitř oocysty, jejich uvolnění do hemocelu komára
22. Migrace sporozoitů (15 $\mu\text{m}$ ) do hlavové části komára a jejich hromadění ve slinných žlázách.

# Vývojová stádia malárie v človeku

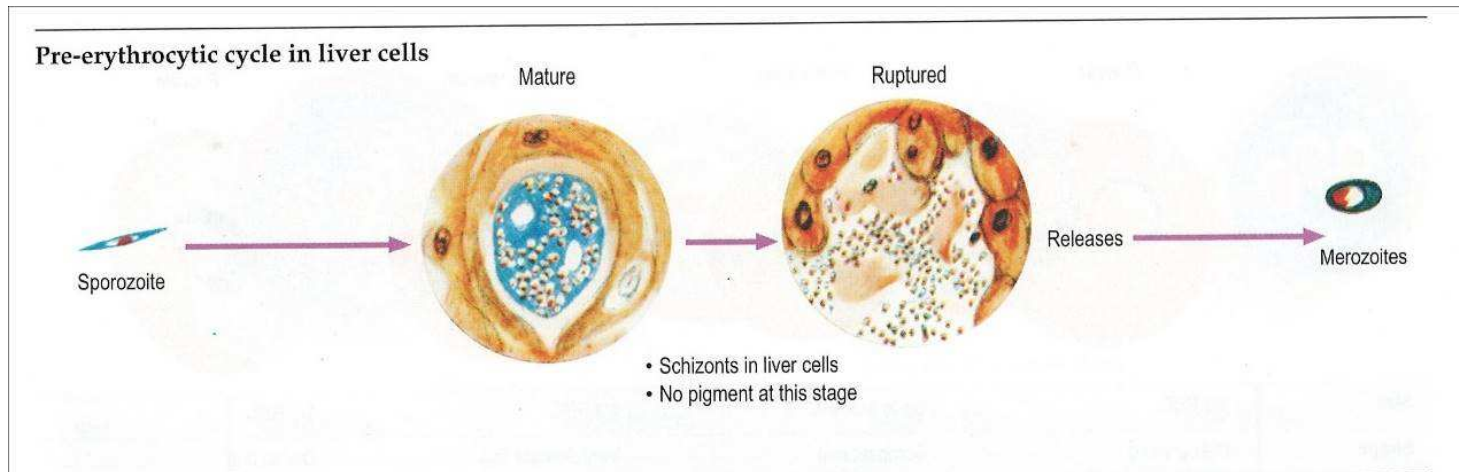
do komára

z komára



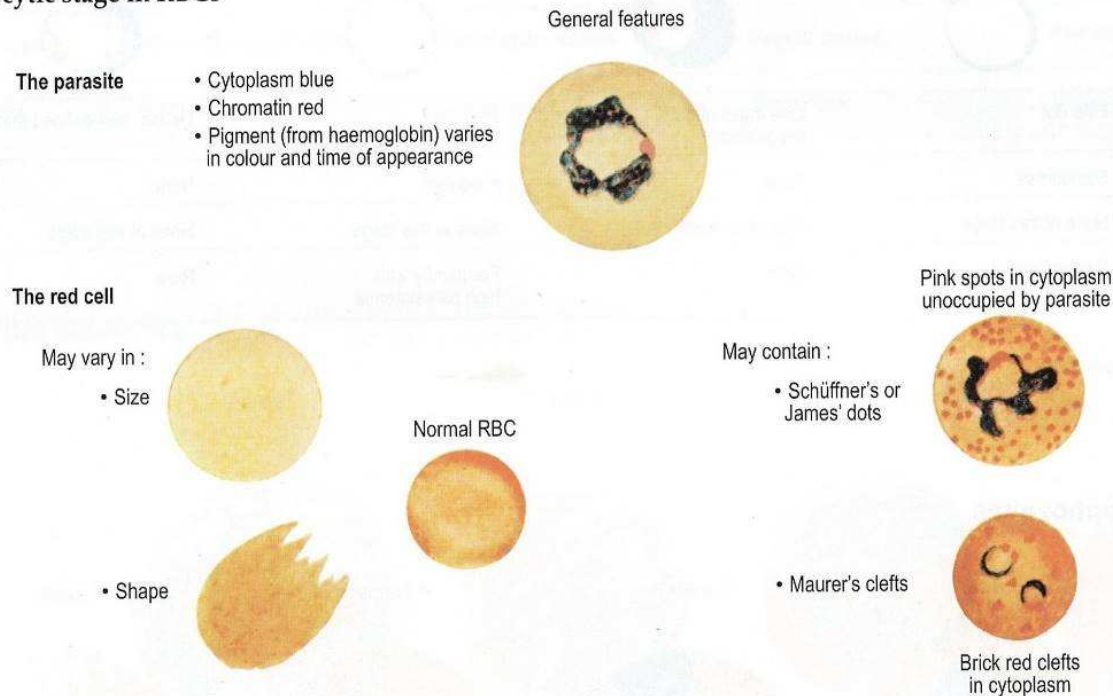
Jaterní buňky značeny zeleně, krvinky červeně a malárie modře, Hypnozoiti vznikajú pouze u Plasmodium **doplnit**; Plasmodium falciparum vytváří tzv „knobs“

# Malárie – asexuální cyklus - schizogonie



V játrech

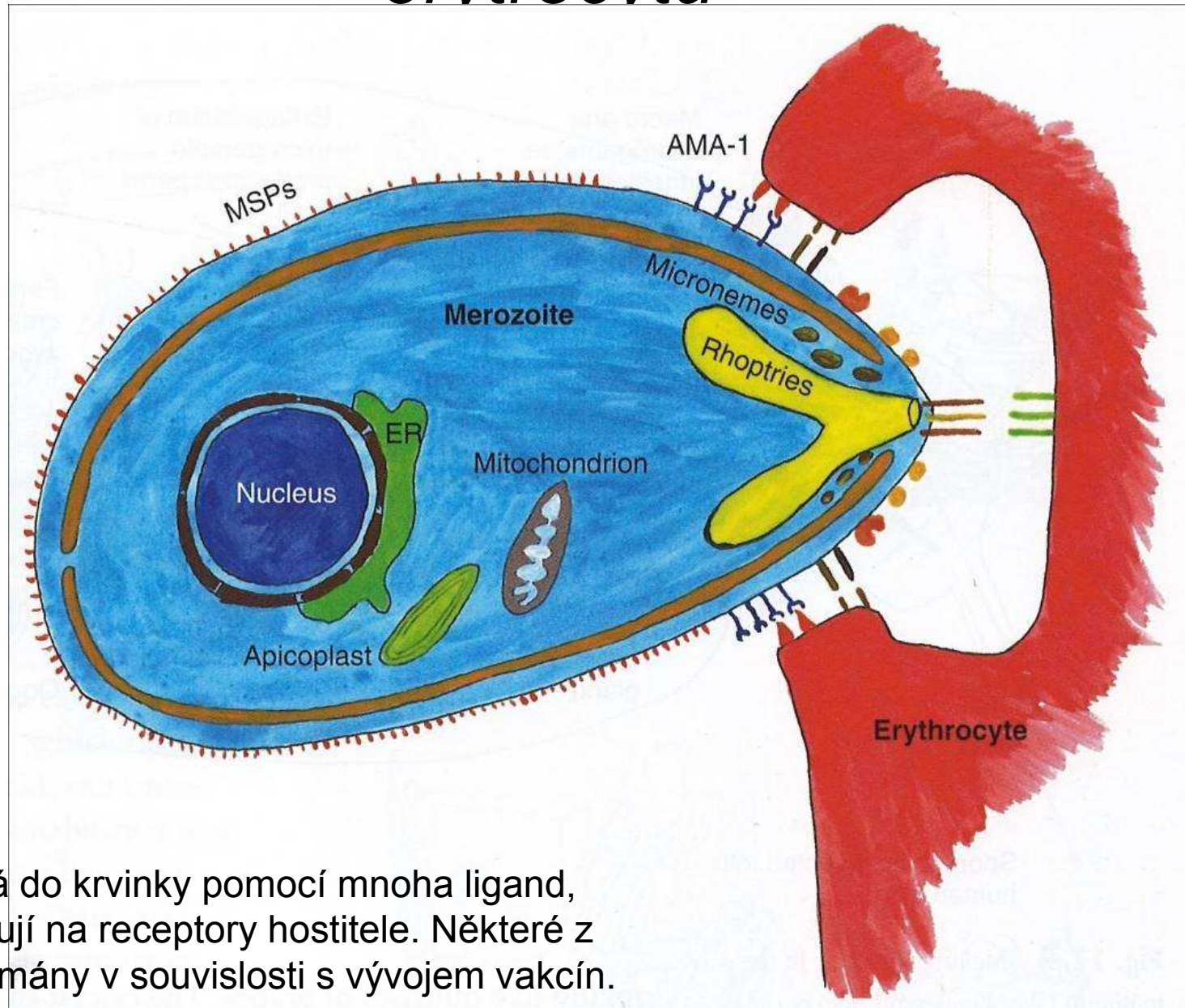
## Erythrocytic stage in RBCs



V erythrocytech

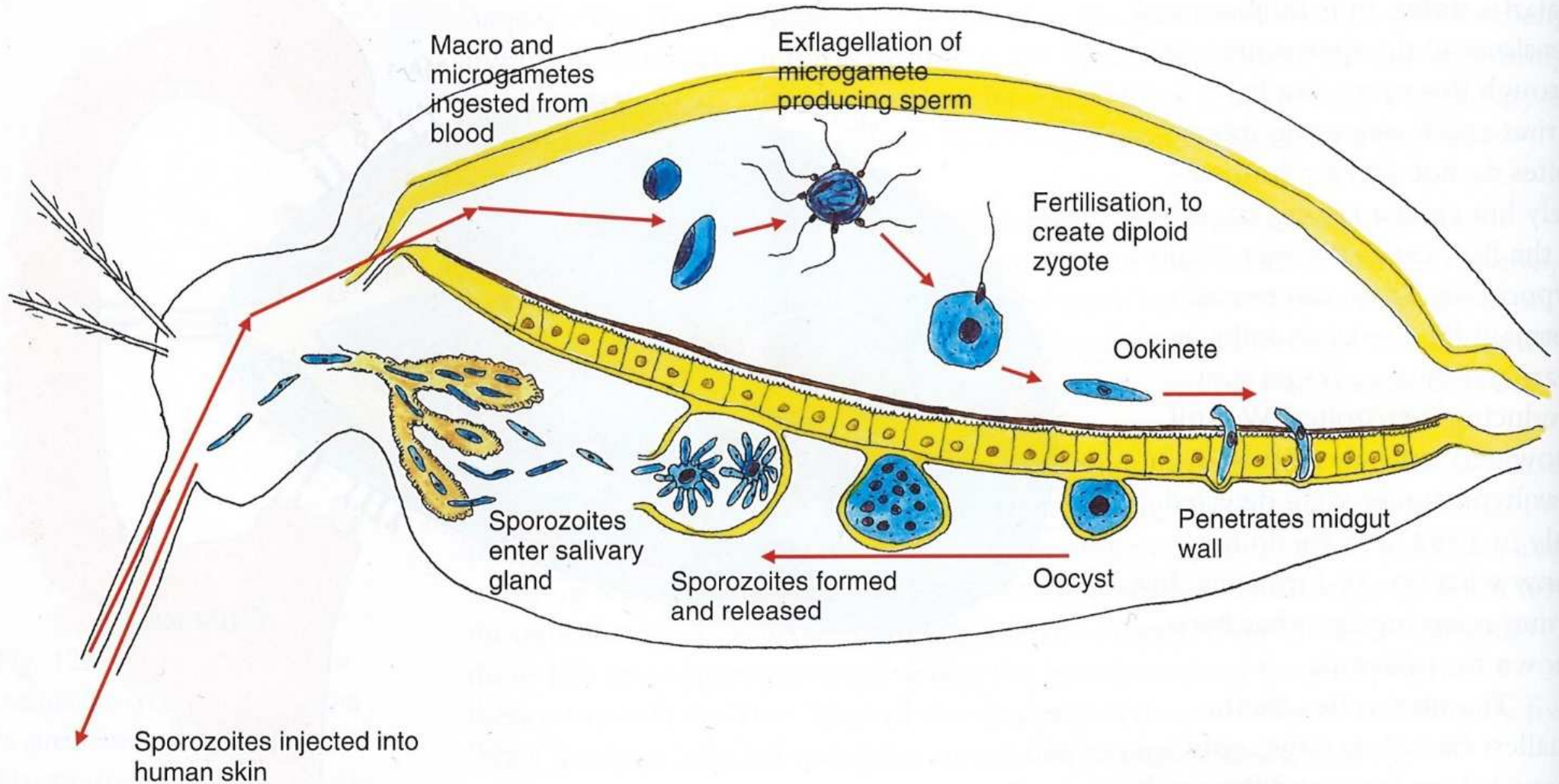


# Invaze merozoita *Plasmodium falciparum* do erytrocytu

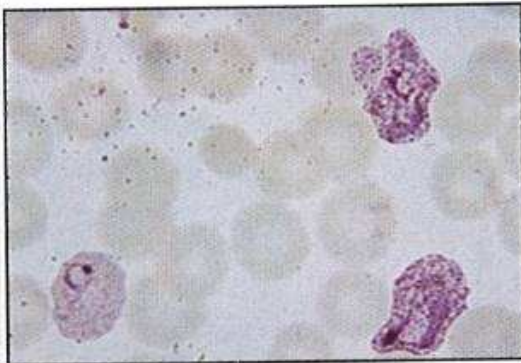


Parazit proniká do krvinky pomocí mnoha ligand, které se napojují na receptory hostitele. Některé z nich jsou zkoumány v souvislosti s vývojem vakcín.

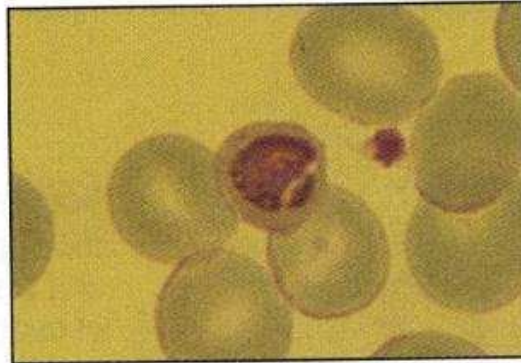
# Část cyklu malárie probíhající v komárovi



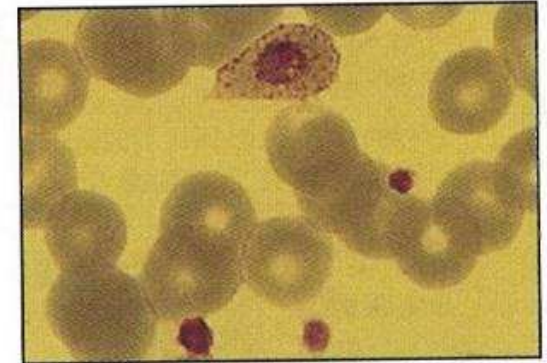
# Srovnání morfologie v mikroskopu



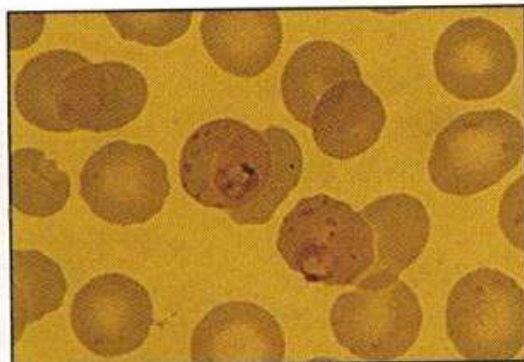
*P. vivax* trophozoites



*P. malariae*: late trophozoite



*P. ovale* trophozoite

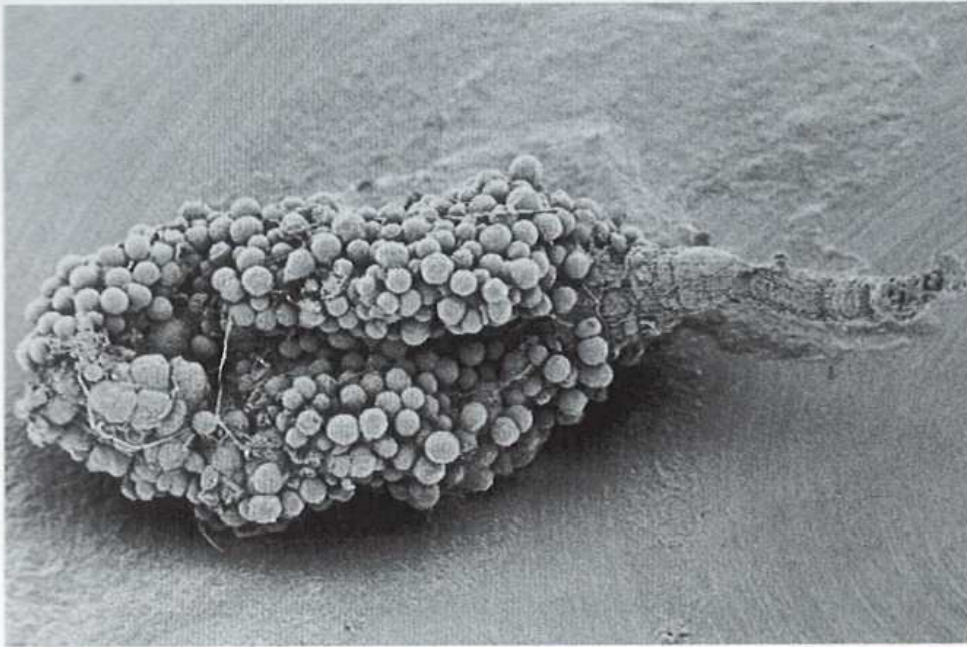


*P. falciparum* trophozoites



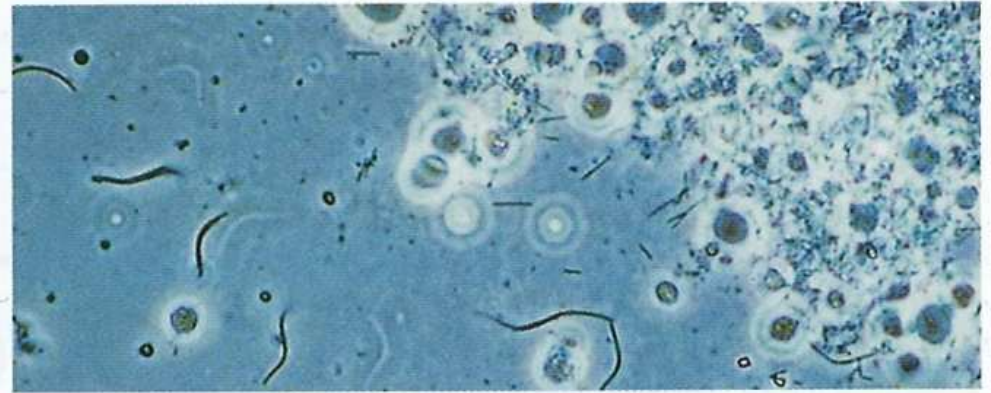
*P. falciparum* gametocyte

# Vývojová stádia malárie



**111 Scanning electron micrograph of oocysts outside anopheline midgut**

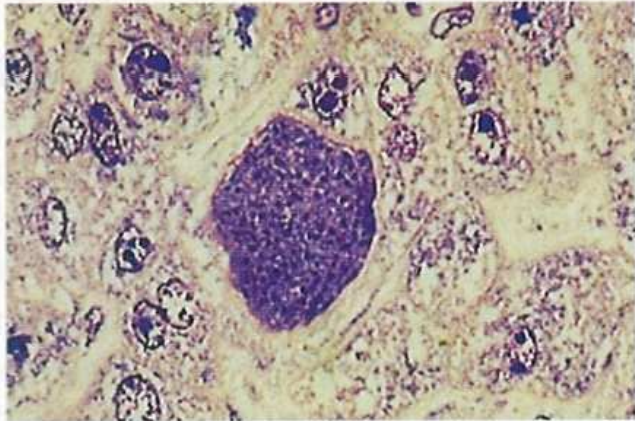
Infective stages (sporozoites) develop in oocysts that lie on the outside of the mosquito midgut. ( $\times 65$ )



**112 Living infective sporozoites**

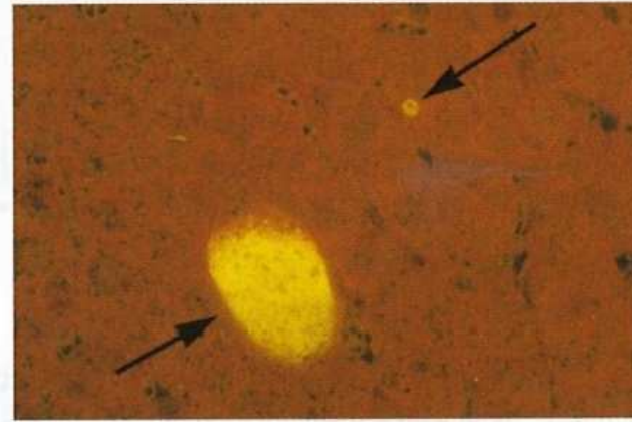
Bow-shaped sporozoites emerge from the oocysts and enter the insect's salivary glands. They are passed into the small vessels of the skin with saliva when the mosquito next takes a blood meal. ( $\times 370$ )

# Vývojová stádia malárie



## 113 Exoerythrocytic schizont of *Plasmodium malariae* in liver

Within 30 minutes, the sporozoites enter the parenchymal cells of the host's liver where they may form large pre-erythrocytic (PE) 'tissue' schizonts or, in *P. vivax* and *P. ovale*, hypnozoites (see **114** and **115**). The PE schizonts mature in 6–14 days according to the species, before liberating daughter cells ('merozoites') into the hepatic circulation. (Giemsa-colophonium technique  $\times 350$ )

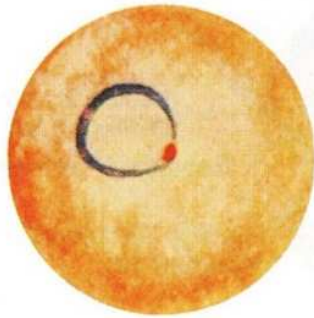


## 114 Hypnozoite and preerythrocytic schizont in liver biopsy

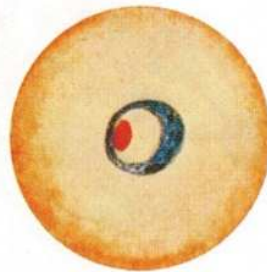
The unicellular, dormant hypnozoite (arrowed, right) stands in sharp contrast to the maturing PE schizont (left) in this fluorescent-antibody-stained section of Rhesus monkey liver containing *Plasmodium cynomolgi* – a relapsing species with the same life cycle as *P. vivax*. ( $\times 270$ )

# Malária – morfológie – „ring forms“ (prsténkové stádium) - časní trofozoiti

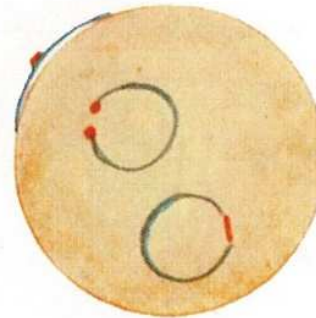
*P. vivax*



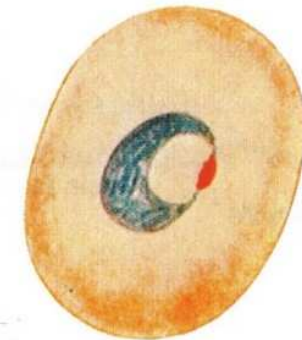
*P. malariae*



*P. falciparum*



*P. ovale*



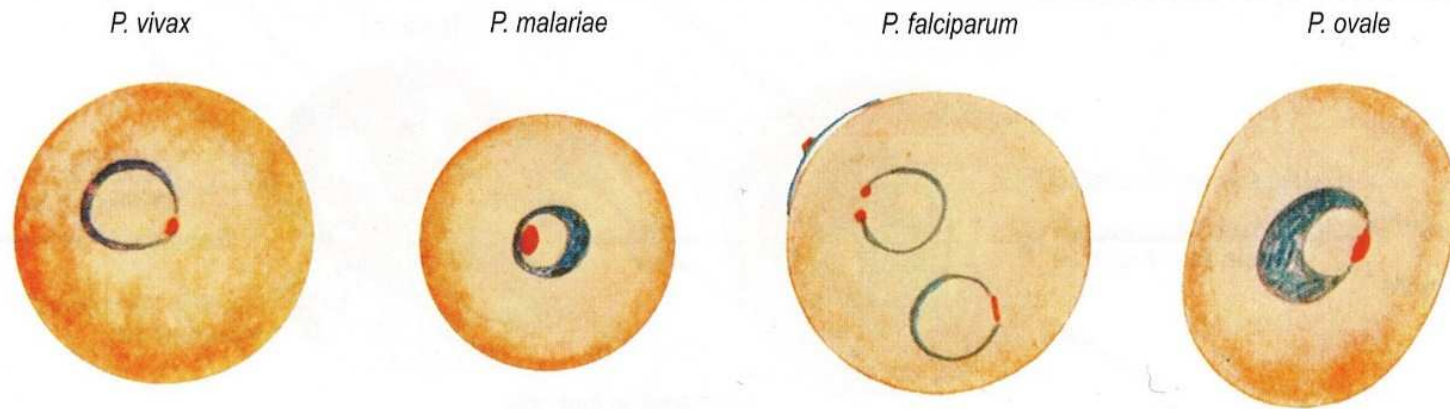
<b>Size</b>	1/3 RBC	Up to 1/3 RBC	1/3 RBC	1/3 RBC
<b>Shape</b>	Delicate ring	Compact ring	Very delicate ring	Dense ring



<b>Chromatin</b>	Fine dot	One mass often inside ring	Fine dots Frequently two	Dense, well-defined mass
<b>Accolé forms*</b>	Sometimes	None	Frequent	None
<b>Pigment</b>	None at this stage	May be present	None at this stage	None at this stage
<b>Multiple parasitized cells</b>	Sometimes	Rare	Frequently with high parasitaemia	Rare

\* Forms situated on margin of RBC

# Malárie – morfologie – vyvíjející se trofozoiti



<b>Size</b>	1/3 RBC	Up to 1/3 RBC	1/3 RBC	1/3 RBC
<b>Shape</b>	Delicate ring	Compact ring	Very delicate ring	Dense ring

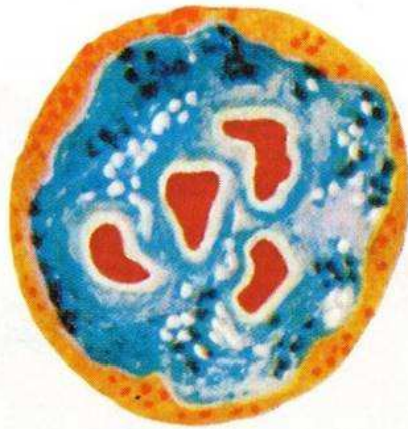


<b>Chromatin</b>	Fine dot	One mass often inside ring	Fine dots Frequently two	Dense, well-defined mass
<b>Accolé forms*</b>	Sometimes	None	Frequent	None
<b>Pigment</b>	None at this stage	May be present	None at this stage	None at this stage
<b>Multiple parasitized cells</b>	Sometimes	Rare	Frequently with high parasitaemia	Rare

\* Forms situated on margin of RBC

# Malária – morfologie –immaturení schizonti

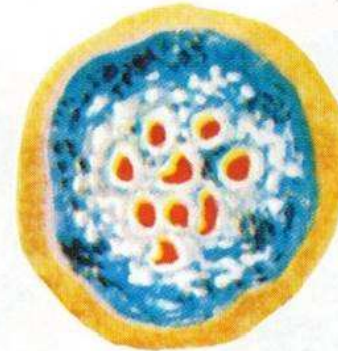
*P. vivax*



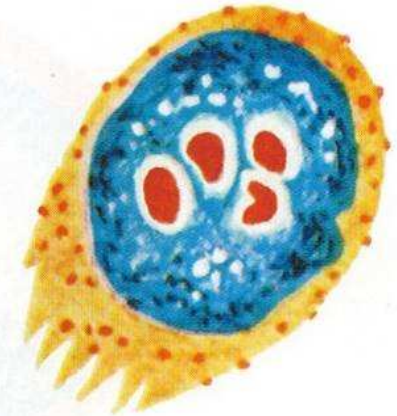
*P. malariae*



*P. falciparum*



*P. ovale*



(rarely seen in peripheral blood)

<b>Size</b>	Almost fills RBC	Almost fills RBC	Almost fills RBC	Almost fills RBC
<b>Shape</b>	Somewhat amoeboid	Compact	Compact	Compact
<b>Chromatin</b>	Numerous irregular masses	Few irregular masses	Irregular masses	Few irregular masses
<b>Pigment</b>	Scattered	Scattered	Single clump	Scattered



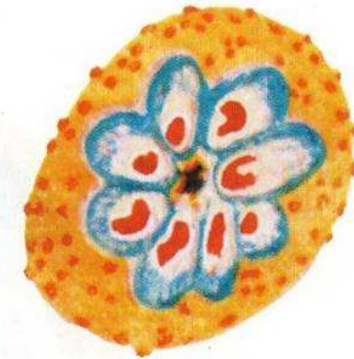
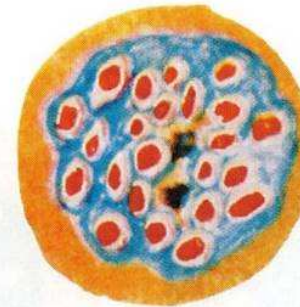
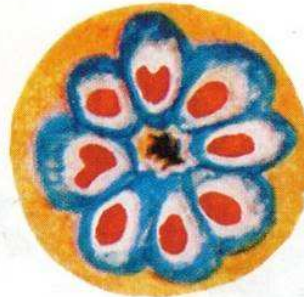
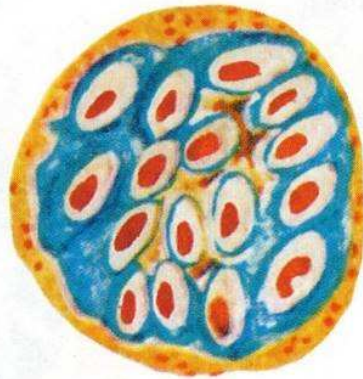
# Malárie – morfologie – zralí schizonti

*P. vivax*

*P. malariae*

*P. falciparum*

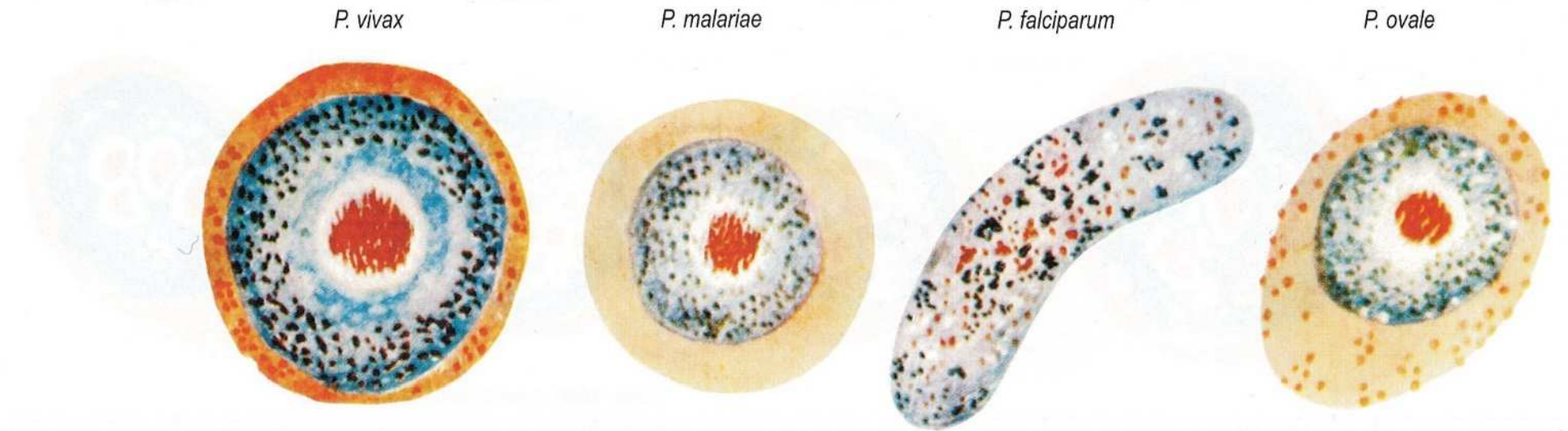
*P. ovale*



(rarely seen in peripheral blood)

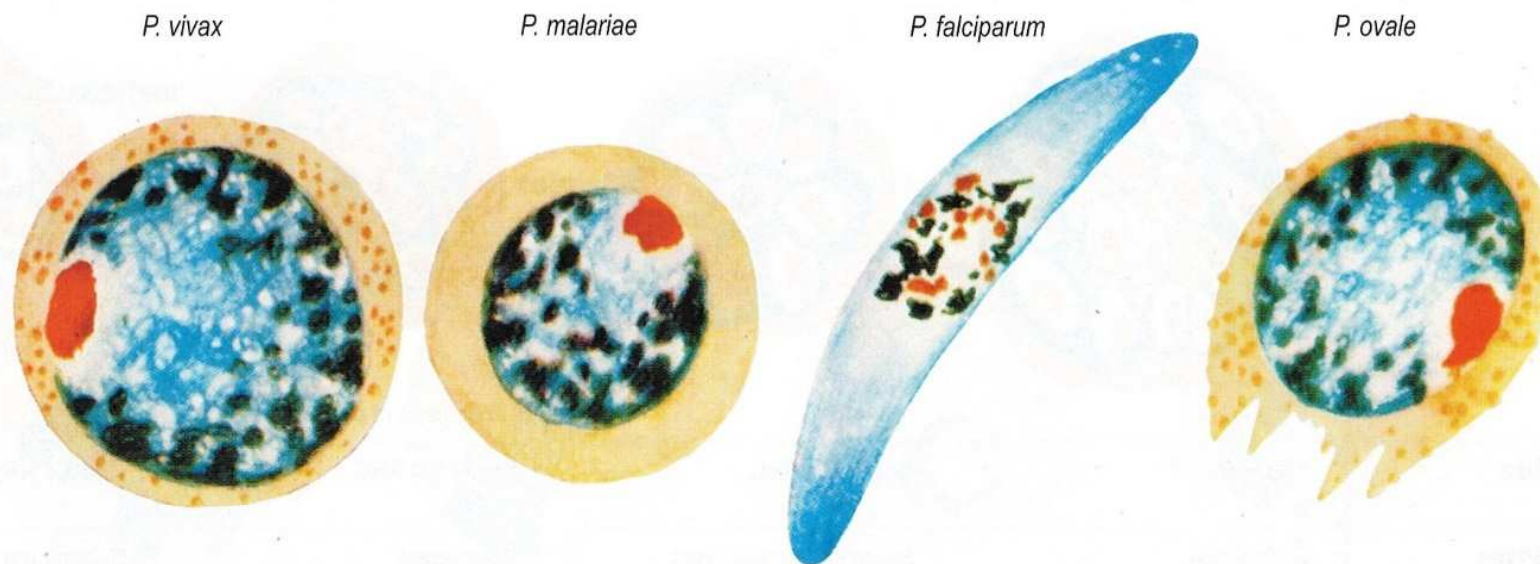
<b>Size</b>	Fills RBC	Nearly fills RBC	Nearly fills RBC	Fills 3/4 RBC
<b>Shape</b>	Segmented	Segmented daisy head	Segmented	Segmented
<b>Merozoites</b>				
— range	14–24	6–12	8–32	6–12
— mean	16	8	24	8
— size	Medium	Large	Small	Large
<b>Pigment</b>	Aggregated in centre (yellow brown)	Aggregated in centre (dark brown)	Aggregated in centre (black)	Aggregated in centre (dark yellow brown)

# Malárie – morfologie – mikrogametocyty (samčí)



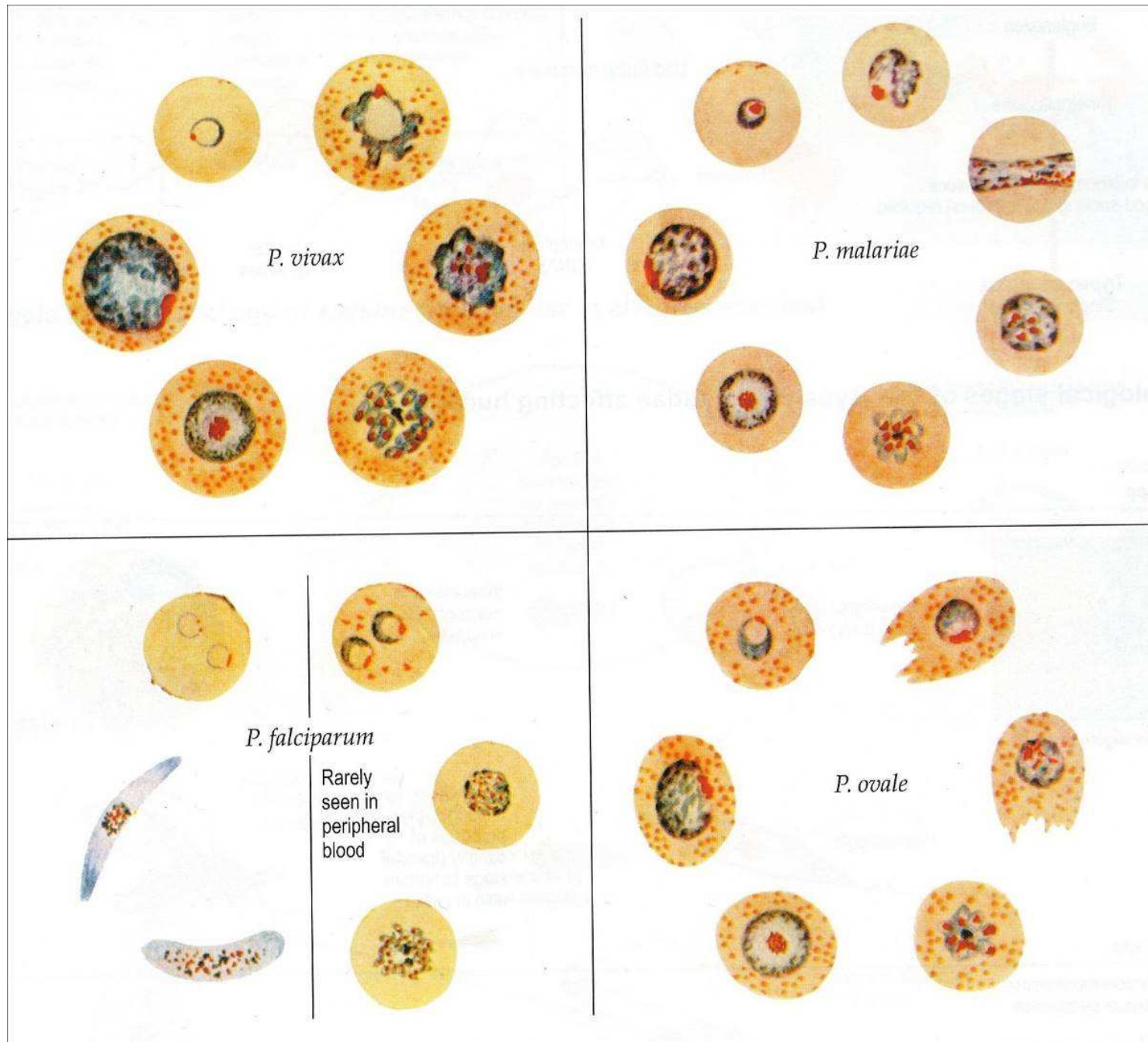
<b>Time of appearance</b>	3–5 days	7–14 days	7–12 days	12–14 days
<b>Number in bloodstream</b>	Many	Scanty	Many	Scanty
<b>Size</b>	3/4 fills RBC	1/2 to 2/3 fills RBC	Larger than RBC	1/2 to 2/3 fills RBC
<b>Shape</b>	Round or oval compact	Round compact	Kidney-shaped Bluntly round ends	Round compact
<b>Cytoplasm</b>	Pale blue	Pale blue	Reddish blue	Pale blue
<b>Chromatin</b>	Single chromatin mass	As for <i>P. vivax</i>	Fine granules scattered throughout	As for <i>P. vivax</i>
<b>Pigment</b>	Abundant brown granules throughout	As for <i>P. vivax</i>	Dark granules throughout	As for <i>P. vivax</i>

# Malárie – morfologie – makrogametocyty (samičí)

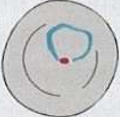

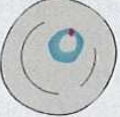


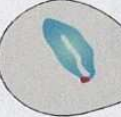

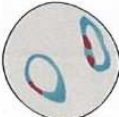
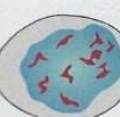

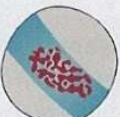


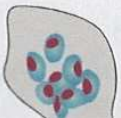
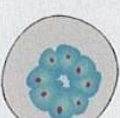
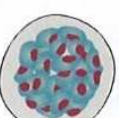


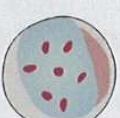
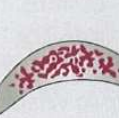







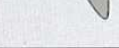


<b>Time of appearance</b>	3–5 days	7–14 days	7–12 days	12–14 days
<b>Number in bloodstream</b>	Many	Scanty	Many	Scanty
<b>Size</b>	3/4 fills RBC	1/2 to 2/3 fills RBC	Larger than RBC	1/2 to 2/3 fills RBC
<b>Shape</b>	Round or oval compact	Round compact	Crescentic-sharply rounded or pointed ends	Round compact
<b>Cytoplasm</b>	Dark blue	Dark blue	Dark blue	Dark blue
<b>Chromatin</b>	Compact peripheral mass	As for <i>P. vivax</i>	Compact masses near centre	As for <i>P. vivax</i>
<b>Pigment</b>	Small masses round periphery	As for <i>P. vivax</i>	Black, rod-like granules round nucleus	As for <i>P. vivax</i>

# Srovnání morfologie druhů malárie



# Srovnání krevních stádií zástupců malárie člověka

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Ring stage				
Trophozoite				
Schizont				
Segmenter				
Microgametocytes				
Gametocytes				
Macrogametocytes				

Sequestered

# Plasmodium vivax

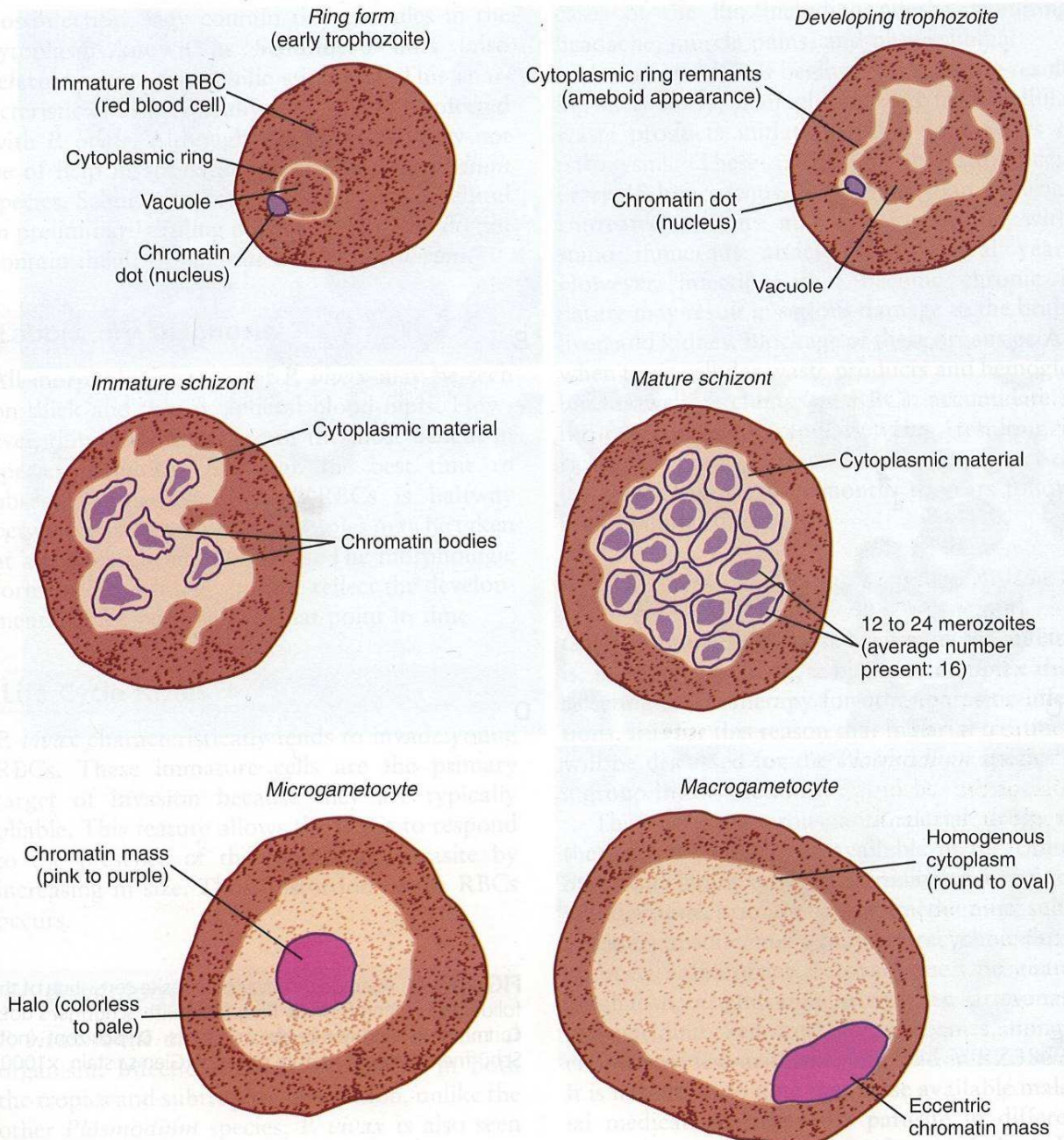


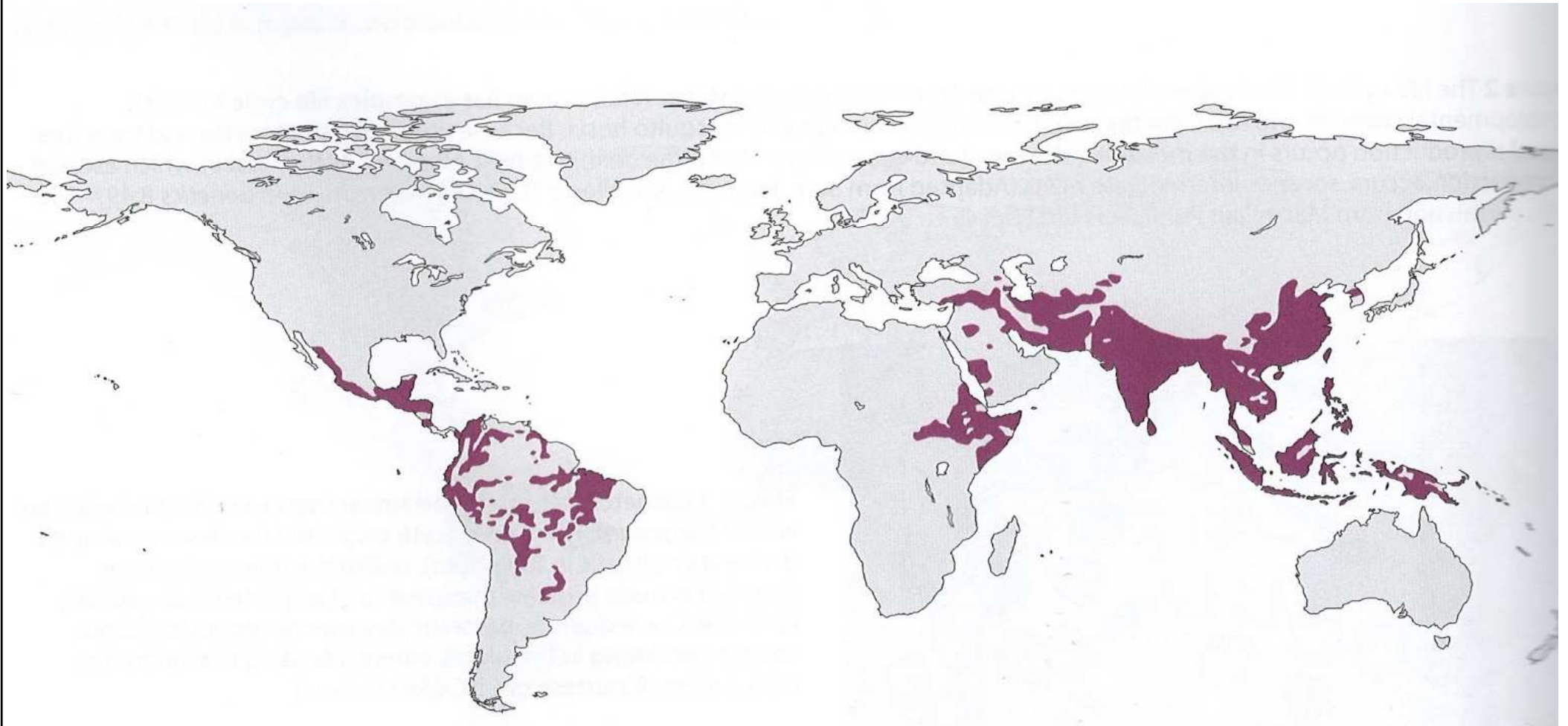
FIGURE 6-2 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium vivax*.

TABLE 6-2 *Plasmodium vivax*: Typical Characteristics at a Glance

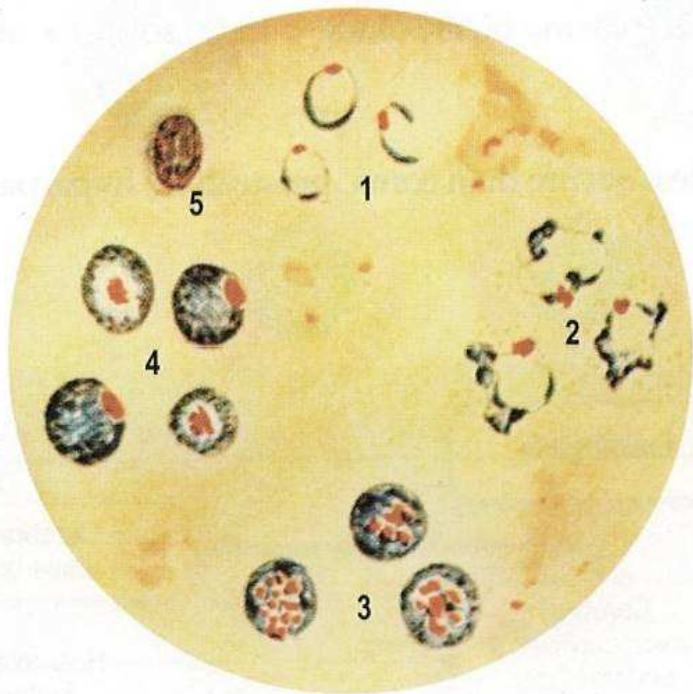
Relative age of infected RBCs	Only young and immature cells
Appearance of infected RBCs	Enlarged, distorted
<b>Morphologic Form*</b>	<b>Typical Characteristics (Based on Giemsa Staining)</b>
Ring form	Delicate cytoplasmic ring measuring one third of RBC diameter Single chromatin dot Ring surrounds a vacuole Accolé forms possible
Developing trophozoite	Irregular ameboid appearance Ring remnants common Brown pigment becomes apparent, increases in number and visibility as parasites mature
Immature schizont	Multiple chromatin bodies Often contains clumps of brown pigment
Mature schizont	12 to 24 merozoites occupy most of infected red blood cell Merozoites surrounded by cytoplasmic material Brown pigment may be present
Microgametocyte	Large pink to purple chromatin mass surrounded by colorless to pale halo Brown pigment common
Macrogametocyte	Round to oval cytoplasm Eccentric chromatin mass Delicate light-brown pigment—may be visible throughout cell

\*All morphologic forms may also contain Schüffner's dots.

# Distribuce malárie *Plasmodium vivax* v roce 2005



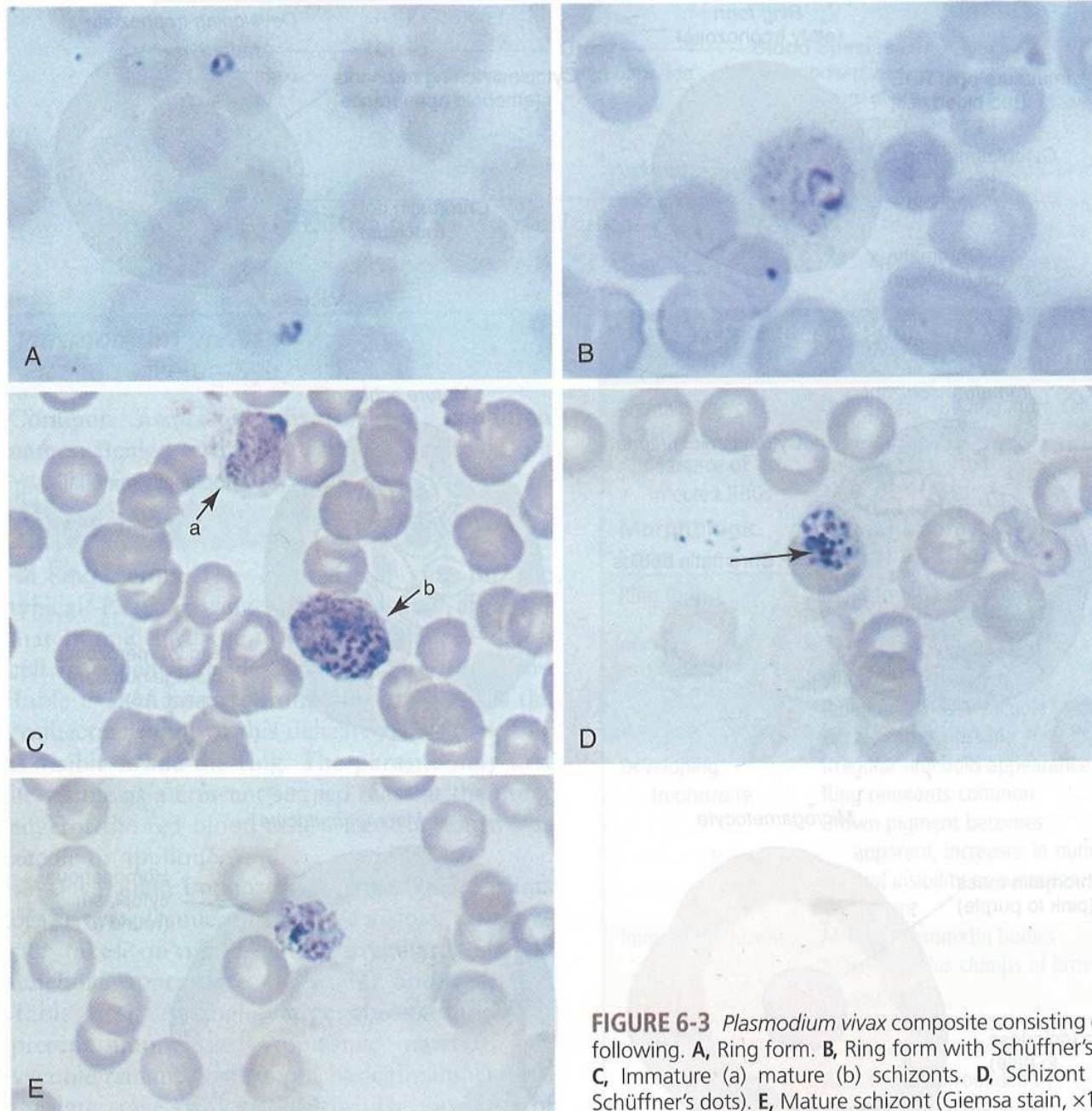
# Schéma vizualizace v mikroskopu – *Plasmodium vivax*



1. Ring forms, small fine rings often broken
2. Trophozoites, markedly irregular cytoplasm
3. Schizonts, many (average 16) small merozoites
4. Gametocytes, compact parasites with features of ♂ and ♀ as described
5. White blood cell

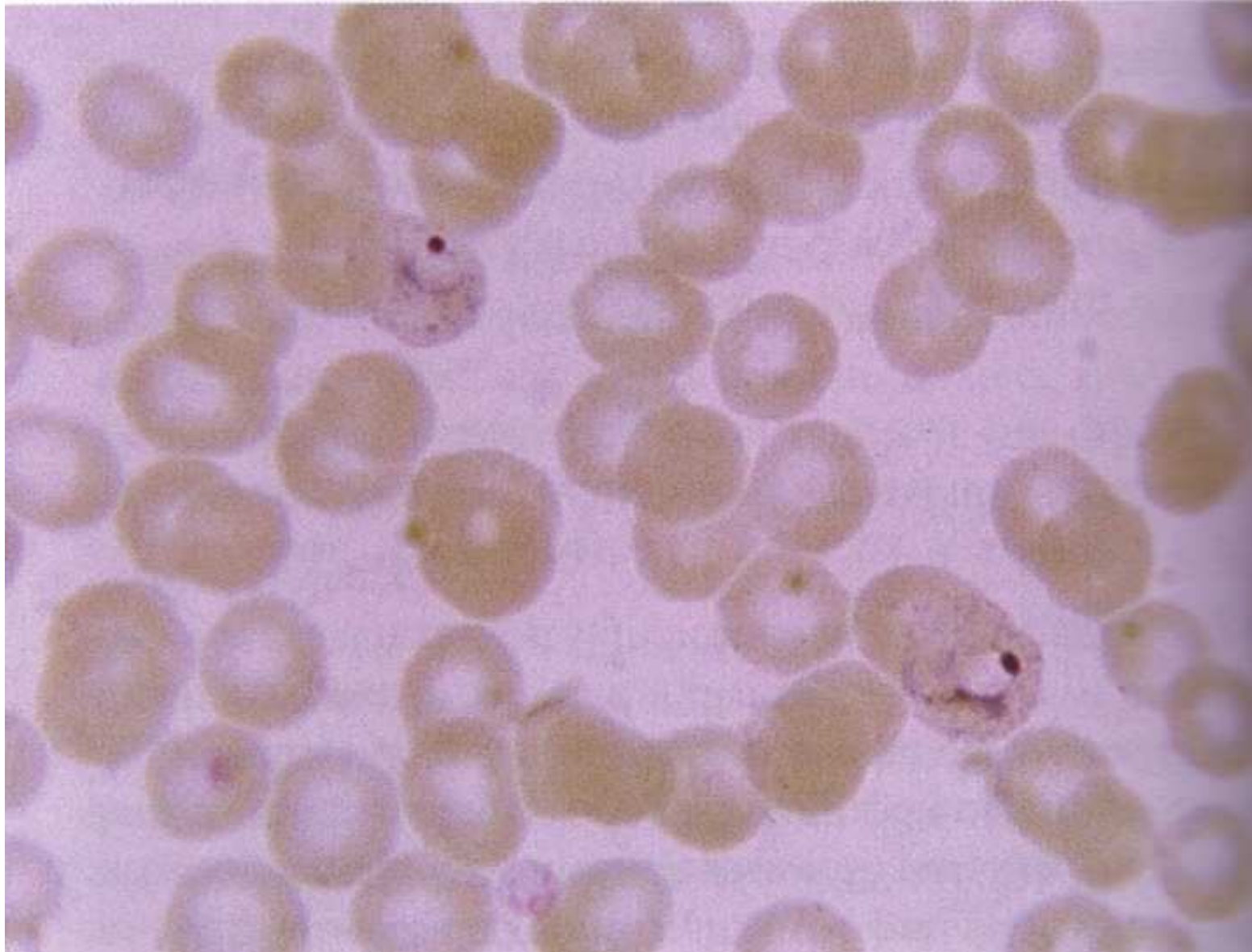


# Plasmodium vivax



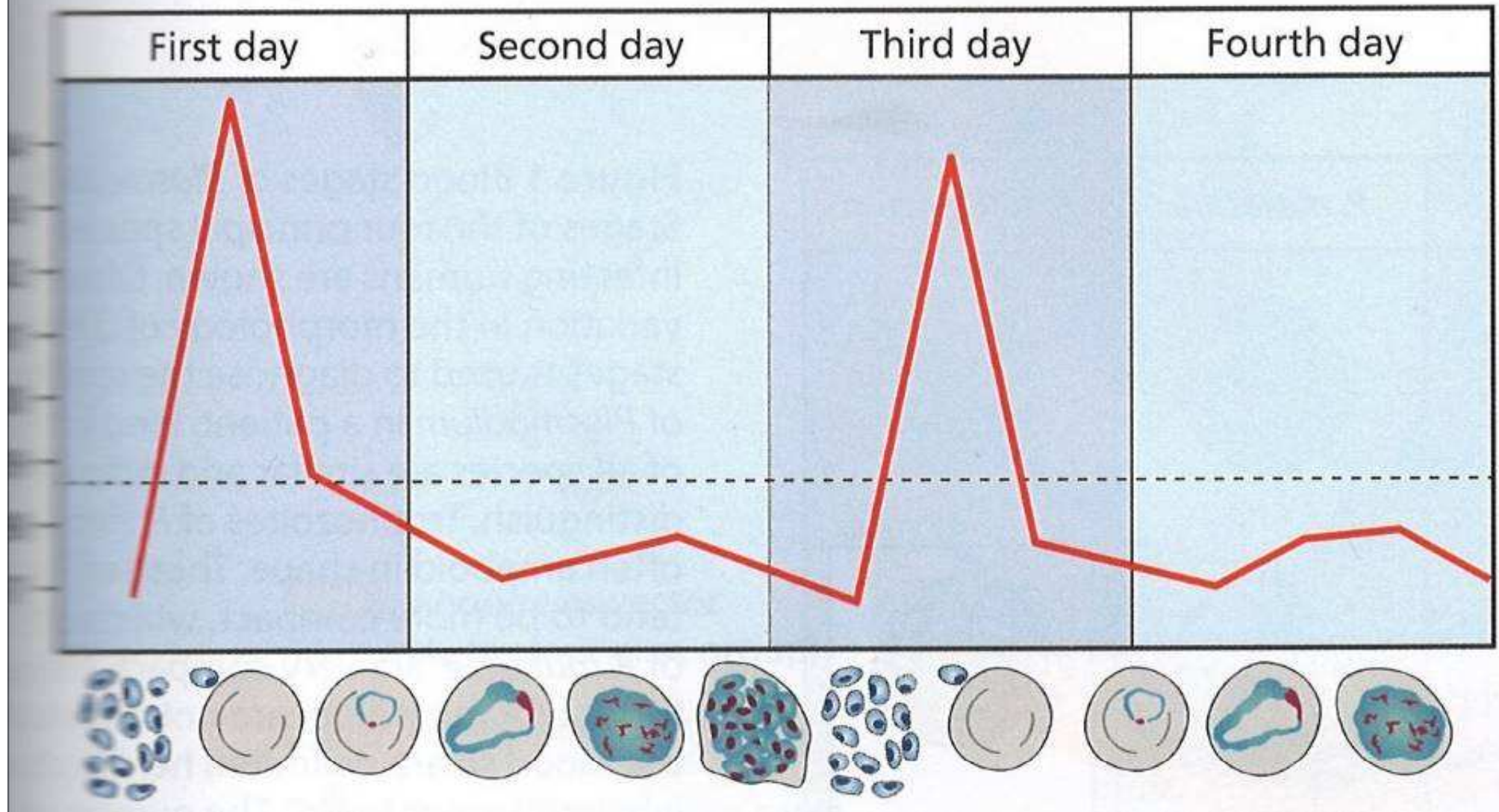
**FIGURE 6-3** *Plasmodium vivax* composite consisting of the following. **A**, Ring form. **B**, Ring form with Schüffner's dots. **C**, Immature (a) mature (b) schizonts. **D**, Schizont (note Schüffner's dots). **E**, Mature schizont (Giemsa stain,  $\times 1000$ ).

# Plasmodium vivax – ring stadium

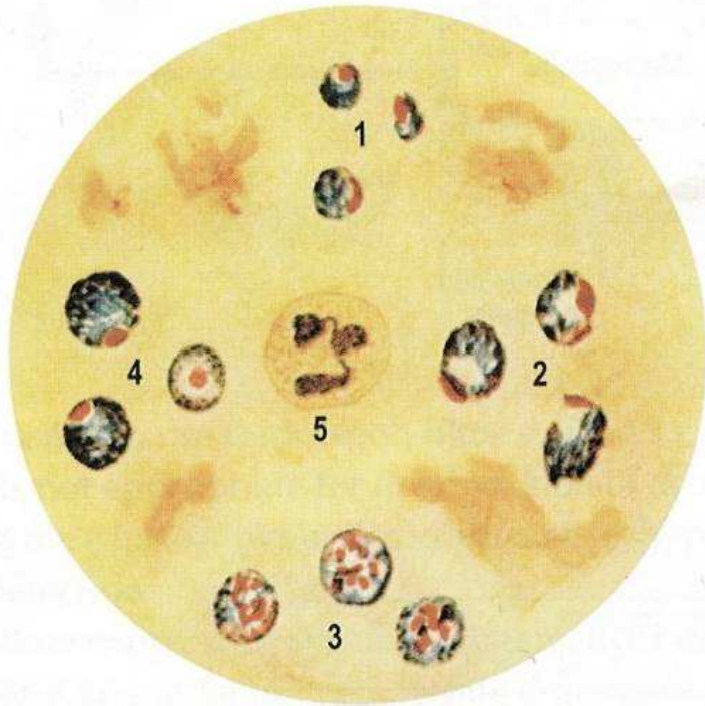


# Peridicita teploty u *Plasmodium vivax*

*P. vivax*



# Schéma vizualizace v mikroskopu – *Plasmodium malariae* a *P. ovale*



1. Ring forms, compact rings
2. Trophozoites, solid regular cytoplasm
3. Schizonts, few (average 8) large merozoites
4. Gametocytes, very difficult to distinguish from *P. vivax*
5. White blood cell

# Plasmodium malariae

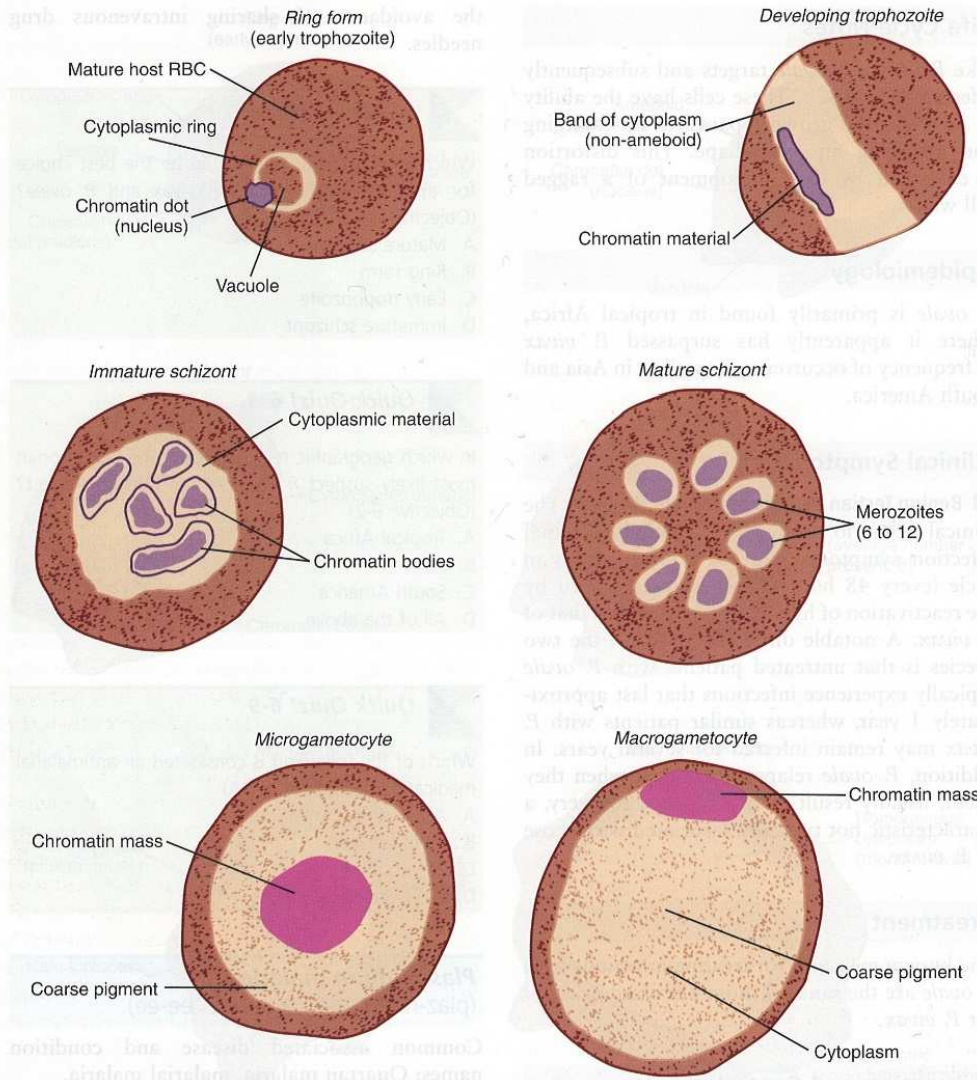


FIGURE 6-5 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium malariae*.

TABLE 6-4 *Plasmodium malariae*: Typical Characteristics at a Glance

Relative age of infected RBCs	Only mature cells
Appearance of infected RBCs	Normal size, no distortion
<b>Morphologic Form*</b>	<b>Typical Characteristics (Based on Giemsa Stain)</b>
Ring form	Smaller than <i>P. vivax</i> Occupies one sixth of the RBC Heavy chromatin dot Vacuole may appear filled in Pigment characteristically forms early
Developing trophozoite	Nonameboid solid cytoplasm that may assume roundish, oval, band, or bar shape Cytoplasm contains coarse dark brown pigment; may mask chromatin material Vacuoles absent in mature stages
Immature schizont	Similar to that of <i>P. vivax</i> , only smaller; may contain large and dark peripheral or central granules
Mature schizont	Typically contains 6 to 12 merozoites arranged in rosettes or irregular clusters Central arrangement of brown-green pigment may be visible Infected RBC may not be seen because developing parasites often fill the cell completely.
Microgametocyte, macrogametocyte	Similar to <i>P. vivax</i> , only smaller in size; pigment usually darker and coarser Older forms assume an oval shape.

\*The cytoplasm of heavily stained *P. malariae* may contain Ziemann's dots.

# Plasmodium ovale

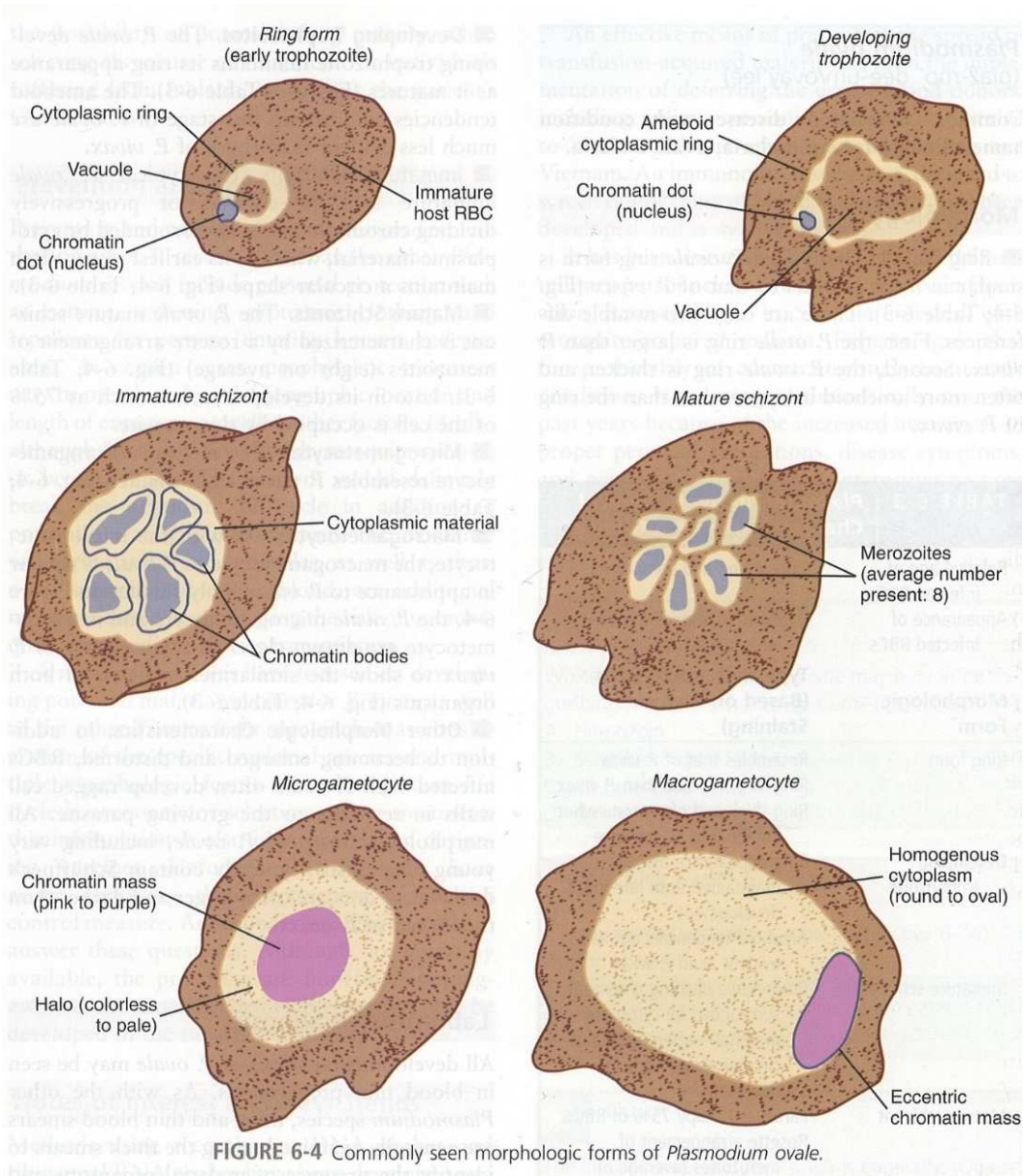


FIGURE 6-4 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium ovale*.

TABLE 6-3 <i>Plasmodium ovale</i> : Typical Characteristics at a Glance	
Relative age of infected RBCs	Only young and immature cells
Appearance of infected RBCs	Oval and enlarged, distorted with ragged cell walls
<b>Morphologic Form*</b>	<b>Typical Characteristics (Based on Giemsa Staining)</b>
Ring form	Resembles that of <i>P. vivax</i> Ring larger in size than <i>P. vivax</i> Ring thick and often somewhat ameboid in appearance
Developing trophozoite	Ring appearance usually maintained until late in development Ameboid tendencies not as evident as in <i>P. vivax</i>
Immature schizont	Progressive dividing chromatin surrounded by cytoplasmic material—often maintains circular shape early in development
Mature schizont	Parasites occupy 75% of RBCs. Rosette arrangement of merozoites (average of eight merozoites typically present)
Microgametocyte, macrogametocyte	Similar to <i>P. vivax</i> , only smaller in size

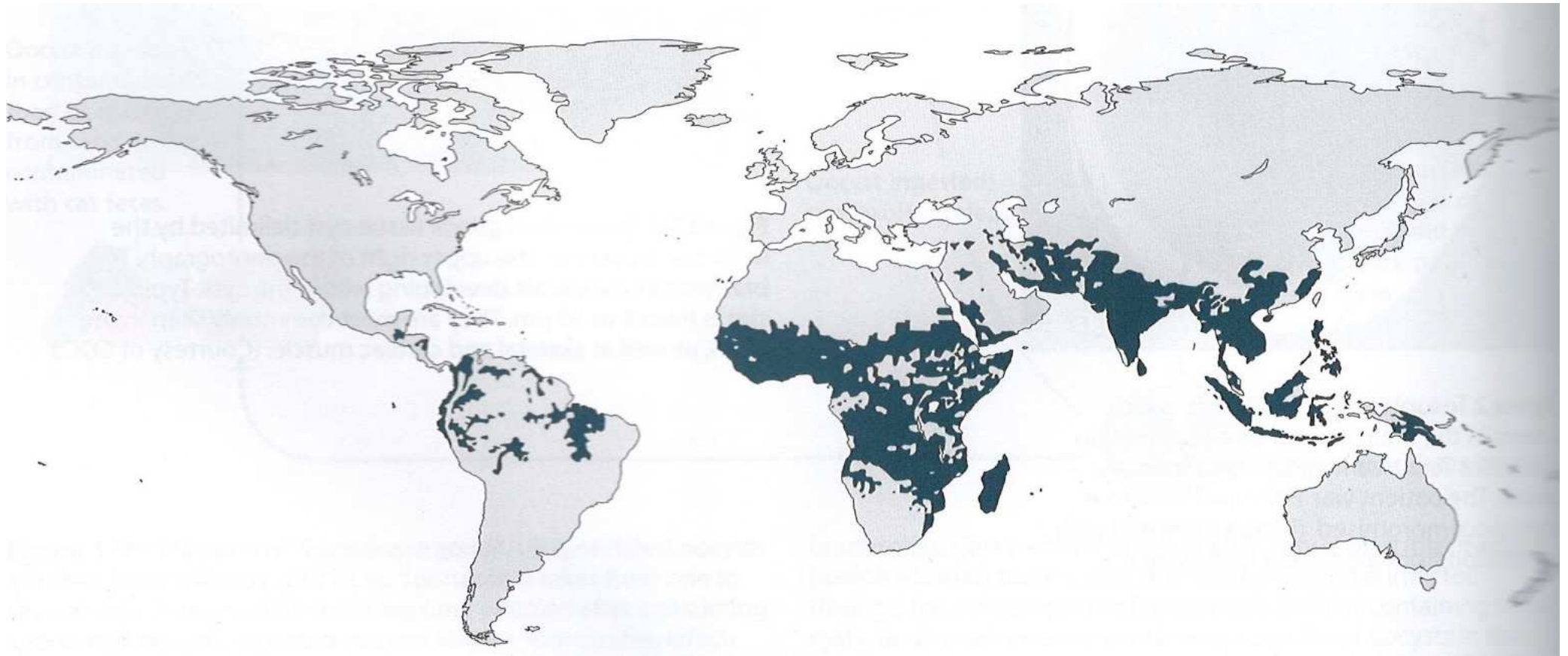
\*All forms typically contain Schüffner's dots.

# Schéma vizualizace v mikroskopu – *Plasmodium falciparum*



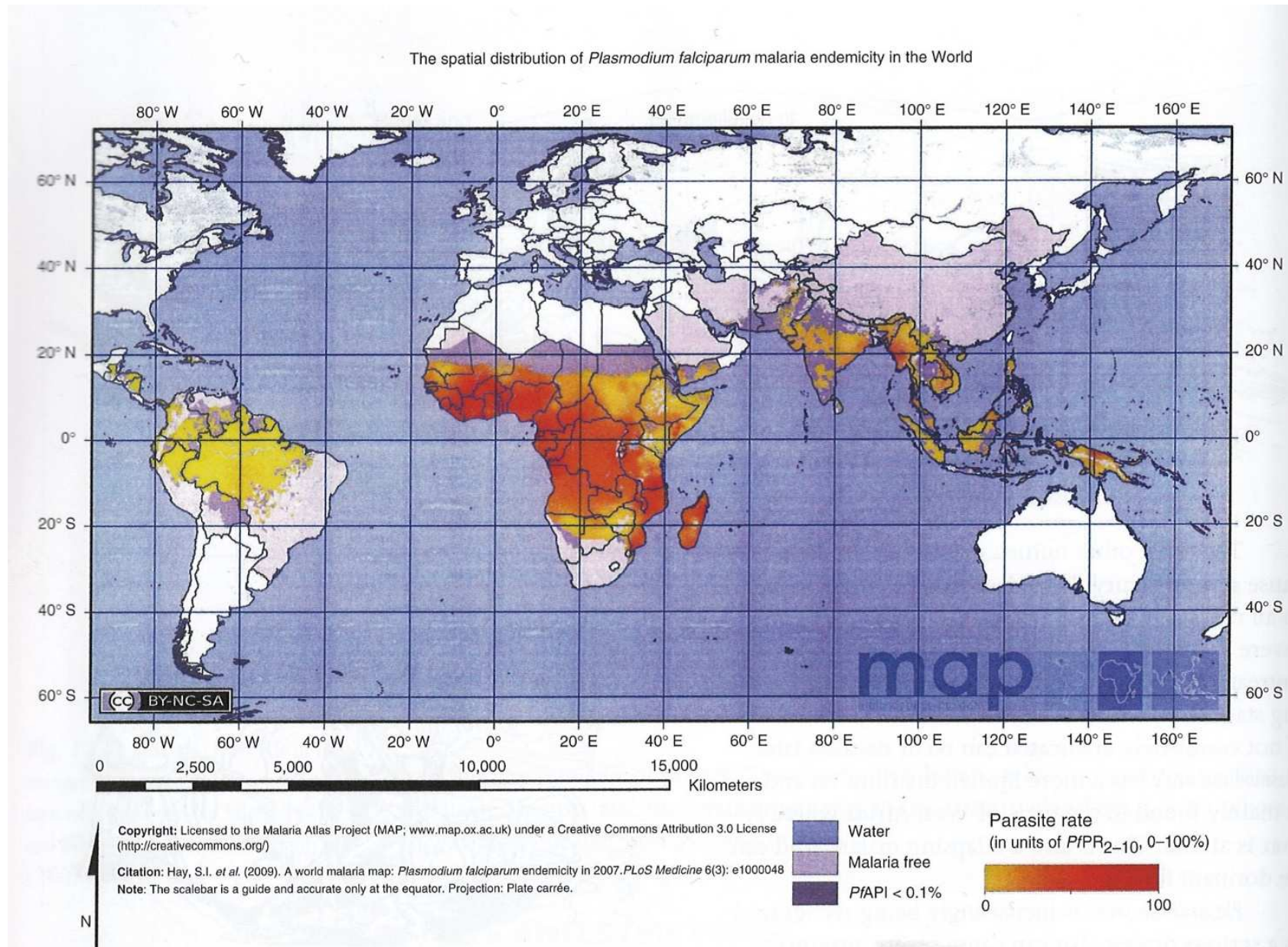
1. Ring forms, very small, fine rings usually unbroken trophozoites (with vacuolated cytoplasm) and schizonts are rarely seen in peripheral blood
2. Gametocytes, characteristic crescentic ♂ and ♀ forms
3. White blood cell

# Distribuce malárie *Plasmodium falciparum* v roce 2005 (98% subsaharská Afrika)





# Distribuce endemické malárie *Plasmodium falciparum* ve světě v roce 2007



# Plasmodium falciparum

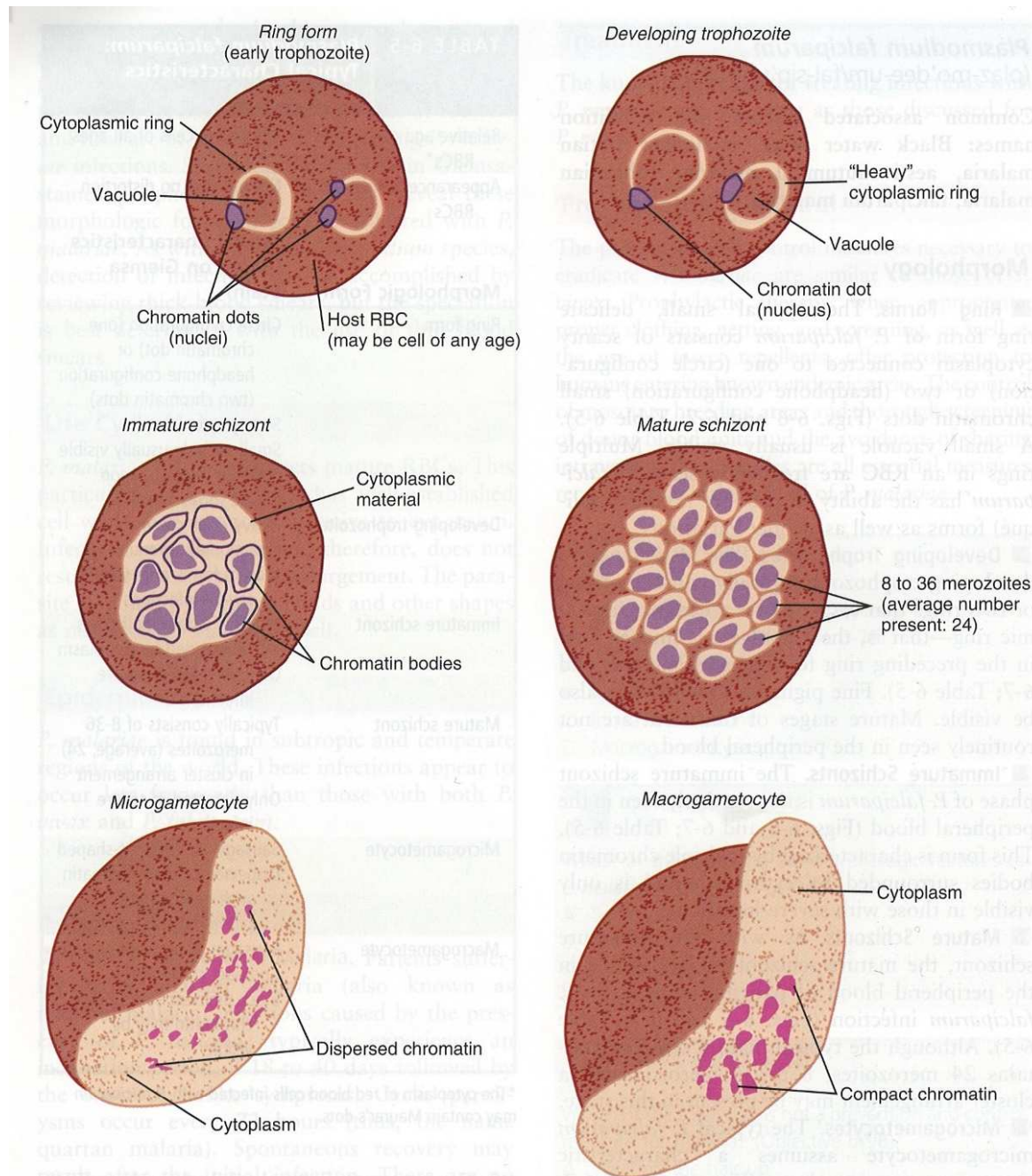


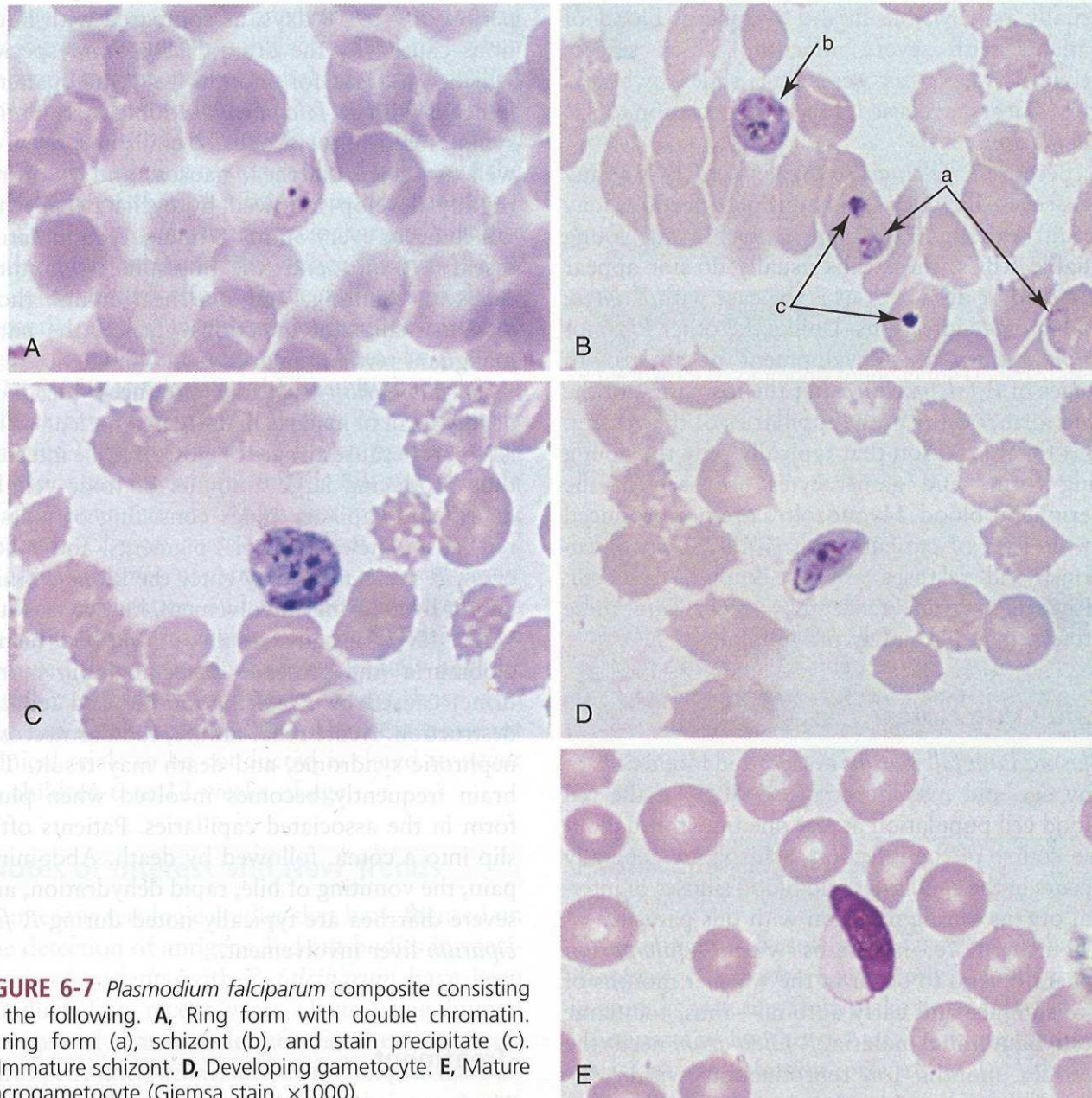
FIGURE 6-6 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium falciparum*.

TABLE 6-5 *Plasmodium falciparum*: Typical Characteristics at a Glance

Relative age of infected RBCs*	May infect cells of all ages
Appearance of infected RBCs	Normal size, no distortion
<b>Morphologic Form</b>	<b>Typical Characteristics (Based on Giemsa Stain)</b>
Ring form	Circle configuration (one chromatin dot) or headphone configuration (two chromatin dots) Scanty cytoplasm Small vacuole usually visible Multiple rings common Accolé forms possible
Developing trophozoite	Heavy rings common Fine pigment granules Mature forms only seen in severe infections
Immature schizont	Multiple chromatin bodies surrounded by cytoplasm Only detected in severe infections
Mature schizont	Typically consists of 8-36 merozoites (average, 24) in cluster arrangement Only detected in severe infections
Microgametocyte	Sausage- or crescent-shaped Dispersed central chromatin with nearby black pigment usually visible
Macrogametocyte	Sausage- or crescent-shaped Compact chromatin Black pigment surrounding chromatin may be visible

\*The cytoplasm of red blood cells infected with *P. falciparum* may contain Maurer's dots.

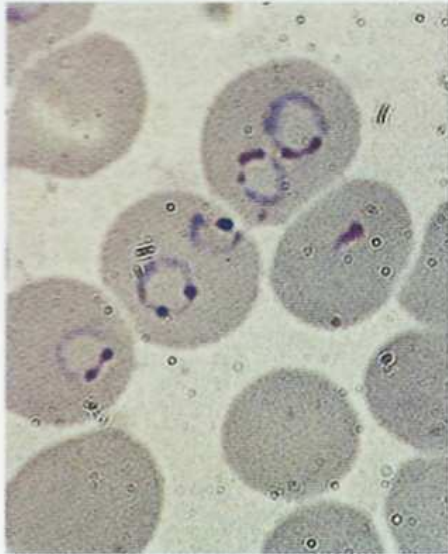
# Plasmodium falciparum



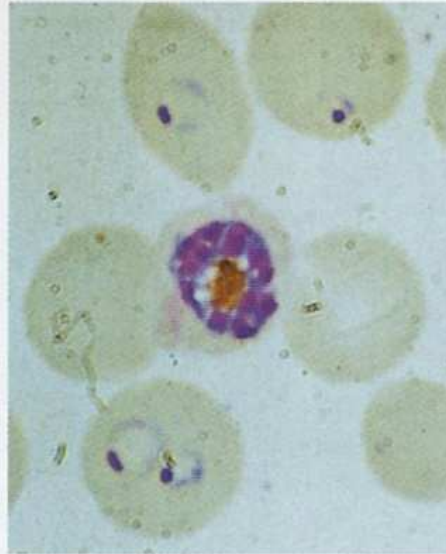
**FIGURE 6-7** *Plasmodium falciparum* composite consisting of the following. **A**, Ring form with double chromatin. **B**, ring form (a), schizont (b), and stain precipitate (c). **C**, Immature schizont. **D**, Developing gametocyte. **E**, Mature macrogametocyte (Giemsa stain,  $\times 1000$ ).

# Vývojová stádia *Plasmodium falciparum*

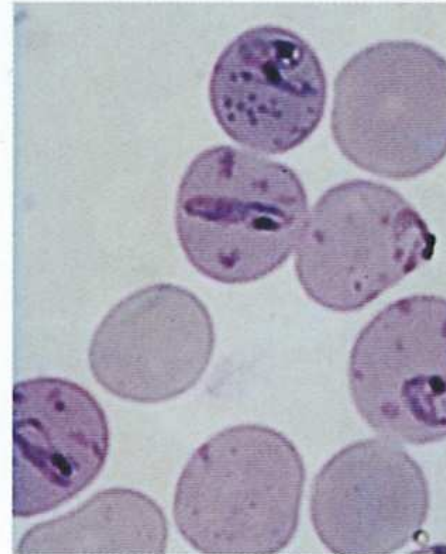
## *Plasmodium falciparum*



125



126



127



128

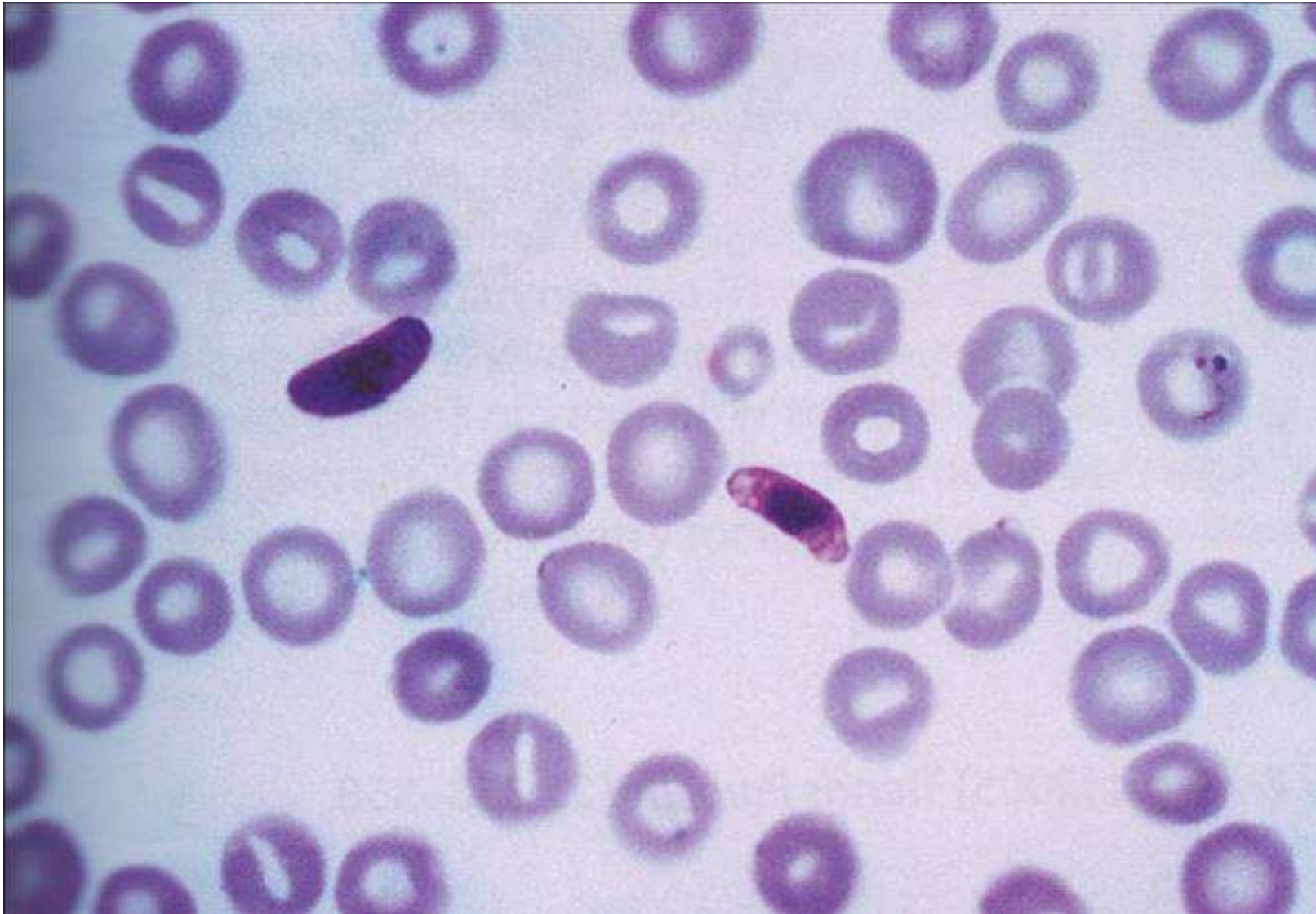


129

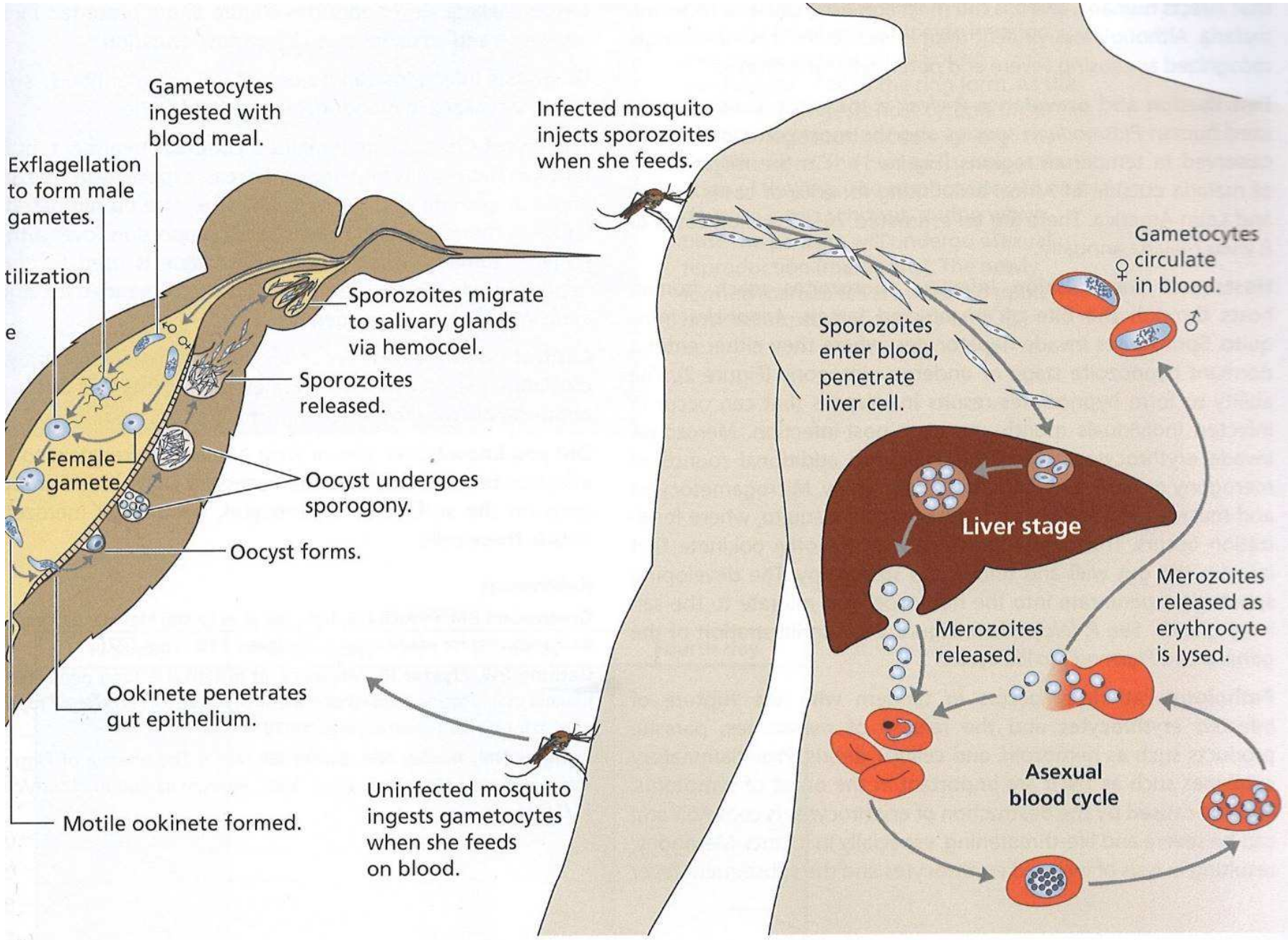
### 125–129 Life cycle of the blood stages (thin blood films)

Fine rings (125) predominate, with mature trophozoites and schizonts (126) appearing uncommonly in the peripheral circulation because parasites bind (cytoadhere) to the post capillary venules of the internal organs. Host cells are not enlarged. Basophilic clefts and spots of irregular shape and size (Maurer's clefts and dots) may be seen in erythrocytes containing more mature parasites. They are thought to be aggregates of parasite proteins which are being exported from the parasite to the surface of the red cell (127). Crescent-shaped male (128) and female gametocytes (129) are diagnostic. Infection with *P. falciparum* gives rise to 'malignant tertian malaria', so-called because severe, often lethal complications such as those figured below can develop; such cases must be treated as medical emergencies. (*Giemsa* × 1500)

# Gametocyty *Plasmodium falciparum* v krevním roztěru



# Životní cyklus *Plasmodium falciparum*



# Symptoms of Malaria

## Central

- Headache

## Systemic

- Fever

## Muscular

- Fatigue
- Pain

## Back

- Pain

## Skin

- Chills
- Sweating

## Respiratory

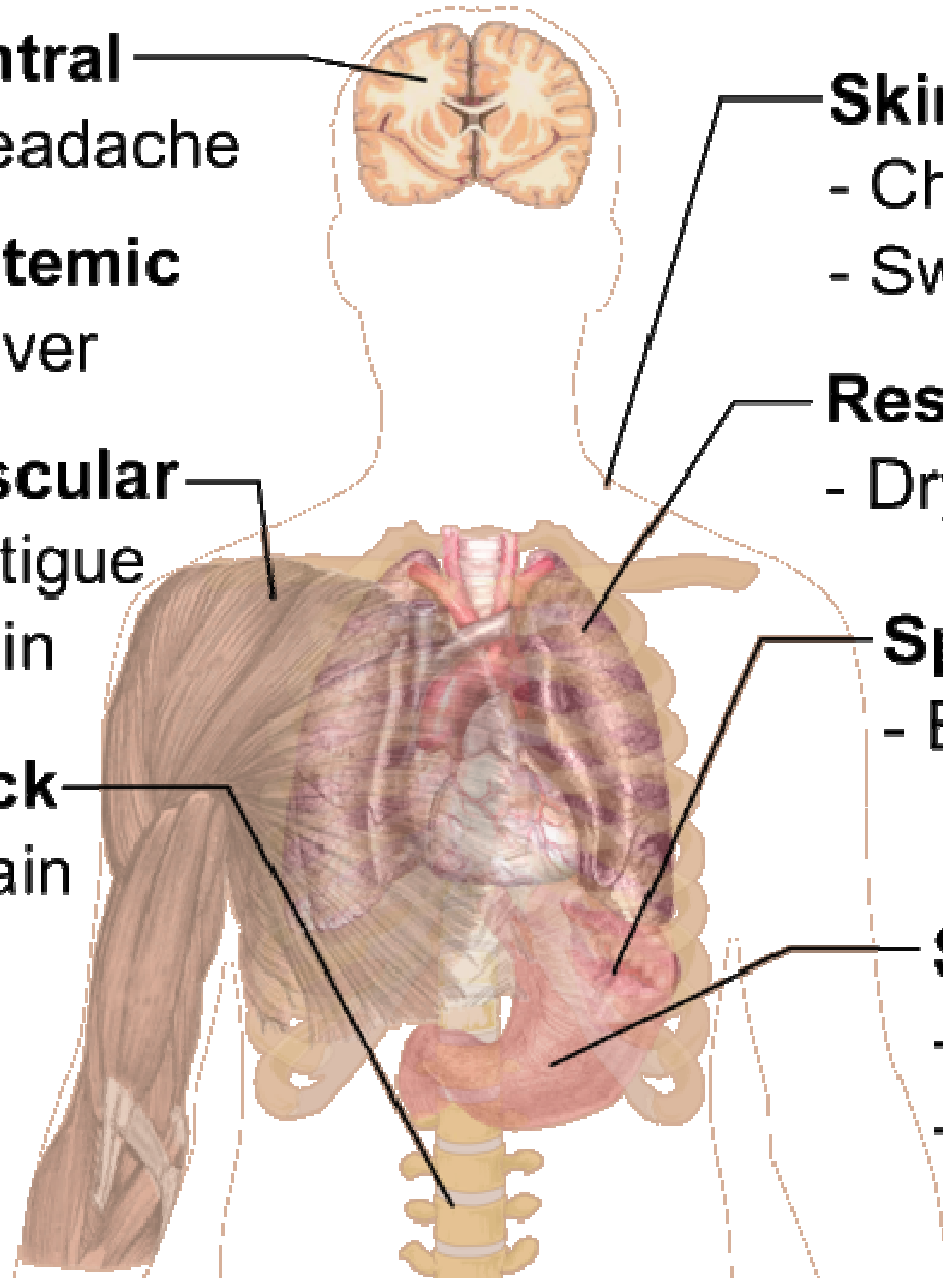
- Dry cough

## Spleen

- Enlarge-  
ment

## Stomach

- Nausea
- Vomiting



# Průběh malarického záchvatu

**Table 15.4 Malarial paroxysm**

Cold stage	Feeling of intense cold
	Vigorous shivering
	Lasts 15–60 minutes
Hot stage	Intense heat
	Dry burning skin
	Throbbing headache
	Lasts 2–6 hours
Sweating stage	Profuse sweating
	Declining temperature
	Exhausted and weak → sleep
	Lasts 2–4 hours

Stádium pocitu intenzivního chladu  
Třesavka, cvakání zubů  
Uplynulých 15 až 60 minut

Stádium intenzivního pocitu horka (až 41)  
Suchá a pálicí pokožka  
Prudká bolest hlavy  
Posledních 2 až 6 hodin

Stádium intenzivního pocení  
Pokles tělesné teploty  
Pocit vyčerpanosti, nevolnost, zvracení  
Spánek,  
Poslední 2 až 4 hodiny

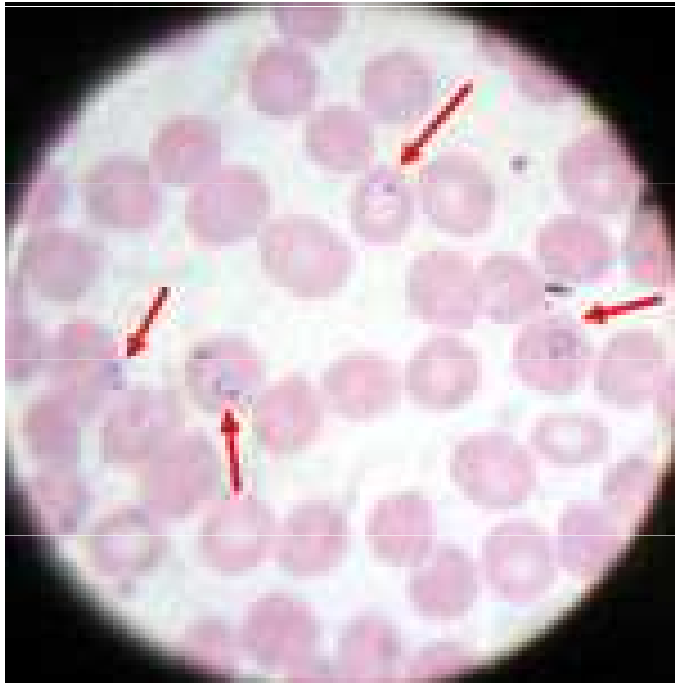
Celý záchvat 8 až 12 hodin



## Klinické projevy malárie

## Klinické projevy malárie

- Fáze malarického záchvatu:
1. **Silný třes celého těla** - cvakání zubů, pocit intenzivní zimy, trvá 1/4 až 1 hodinu
  2. **Pocit silné horkosti, suchá a pálící kůže** - bolesti hlavy, nauzea až zvracení, telota až 41°C, po 2 - 4 hodinách klesá, následuje fáze pocení
  3. **Teplota klesá k normálu** - pacient usíná, 2 - 4 po probuzení úleva, celková slabost, celý záchvat trvá 8 - 12 hodin



## Klinické projevy malárie

V průběhu malárie může u nejnebezpečnějšího druhu *Plasmodium falciparum* dojít k postižení nejrůznějších orgánů v těle:

- cerebrální malárie
- plicní edém
- renální postižení (selhání ledvin)
- kardiovaskulární postižení (kolaps)
- hematologické abnormality (anémie, trombocytopenie)
- gastrointestinální postižení (diarrhoea - průjem)
- metabolické abnormality (hypoglykémie)

Tyto postižení mohou být i smrtelná !

Např. u *P. falciparum* - cerebrální forma = smrt

# Exoerythrocytární schizogonie a prepatentní a inkubační perioda

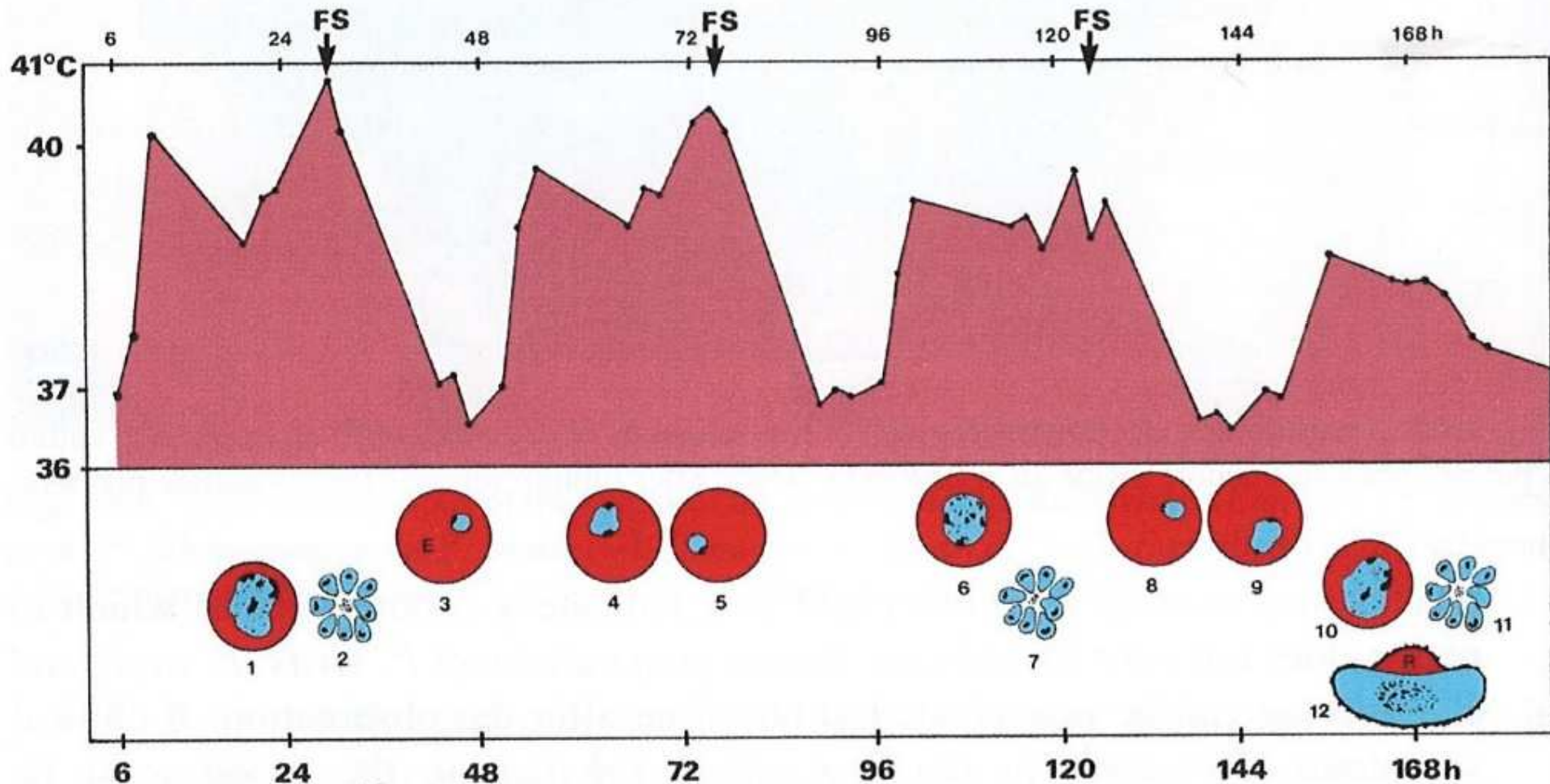
**Table 15.3 Exoerythrocytic schizogony and prepatent and incubation periods**

Feature	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Prepatent period (days)	6–9	8–12	10–14	15–18
Incubation period (days)	7–14	12–17	16–18	18–40
Merozoite maturation (days)	5–7	6–8	9	12–16
Merozoites produced	40 000	10 000	15 000	2000

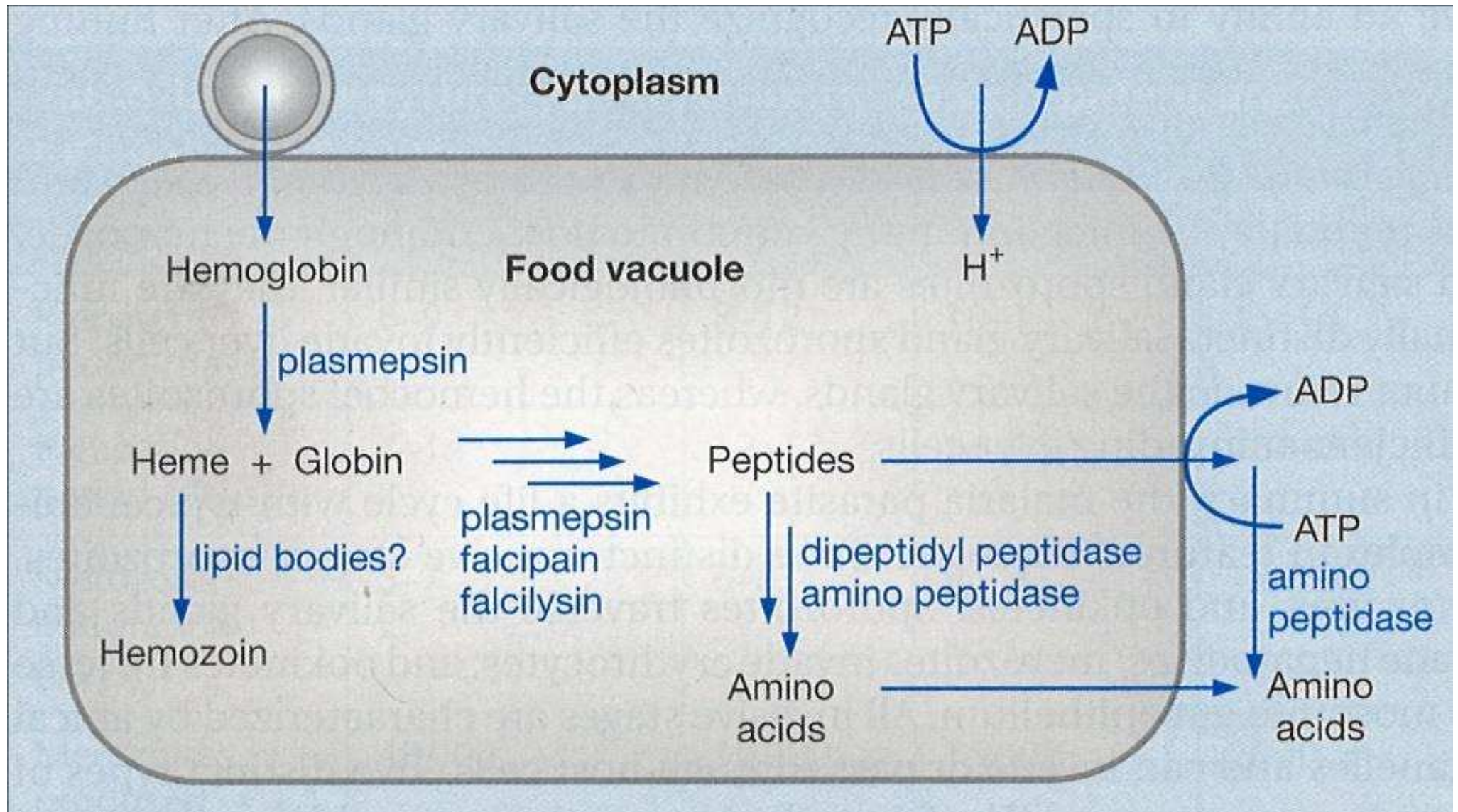
# Malárie v červených krvinkách (RBC)

RBC characteristics	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Size	Larger than mature RBC	Smaller, older RBC	Mature RBC	Larger than mature RBC
Colour	Pale	Normal	Normal	Pale
Shape	Round	Round	Round May be crenated	Oval May be fimbriated
Cytoplasmic inclusions	Schüffner's dots present	None	Maurer's clefts may be present in late trophozoites	James' dots conspicuous

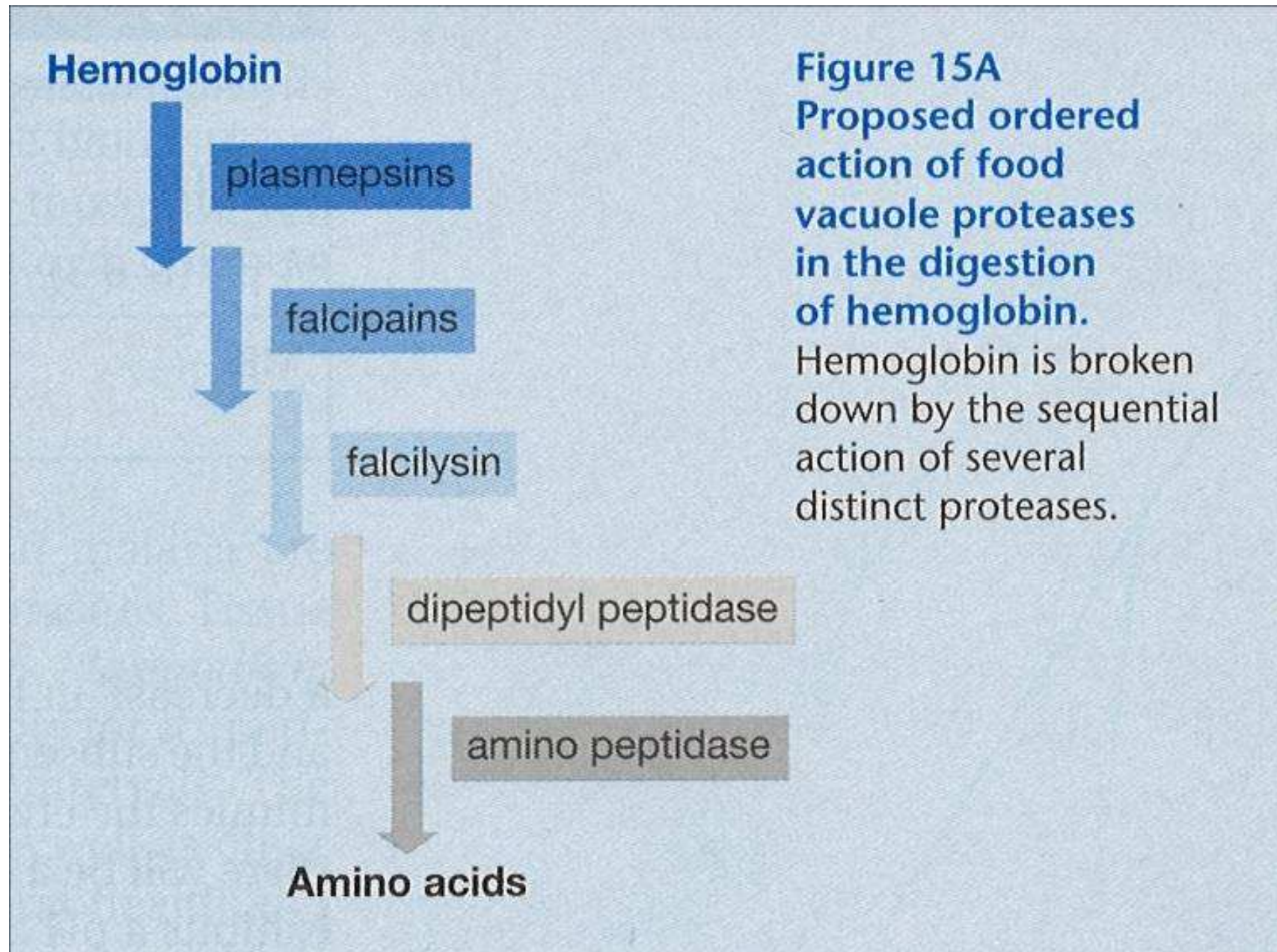
# Diagram teplotní křivky horečky vyvolané *Plasmodium falciparum* v krvi

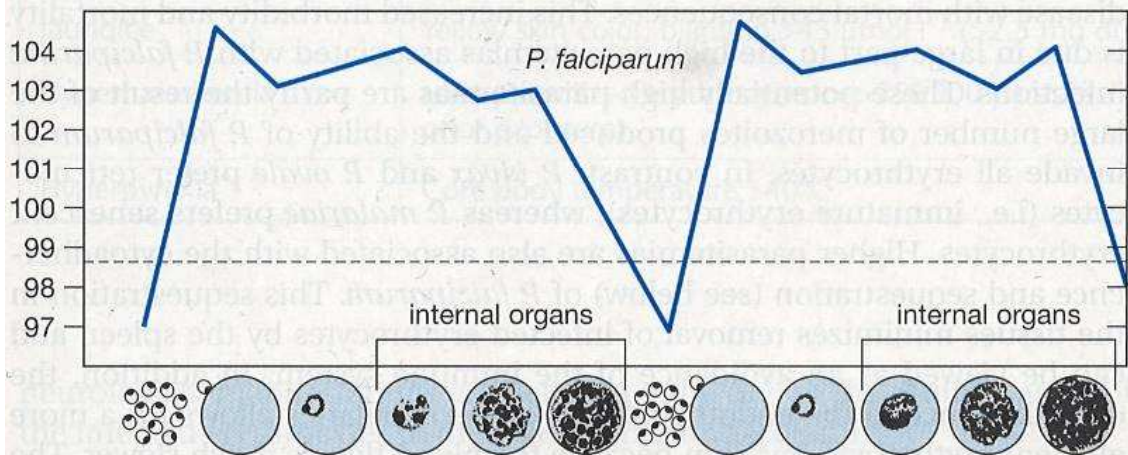
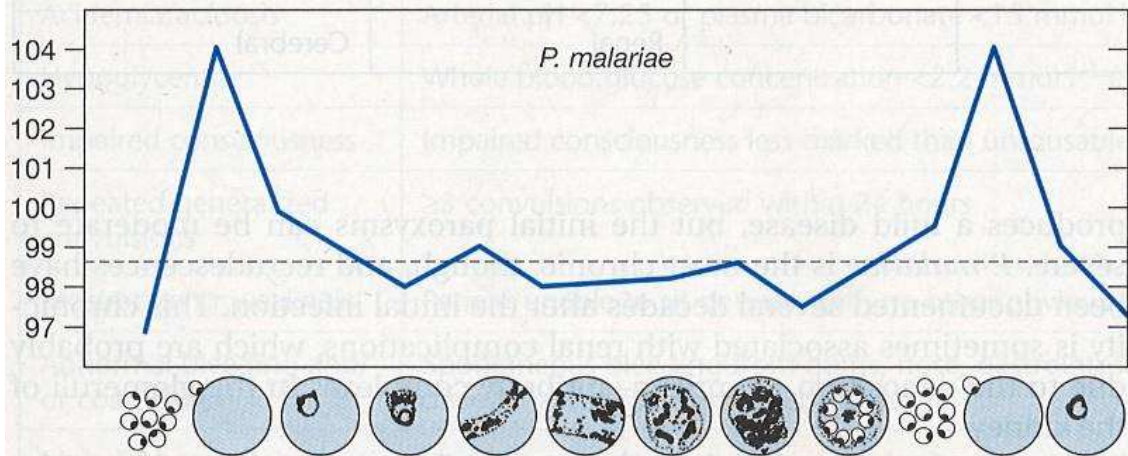
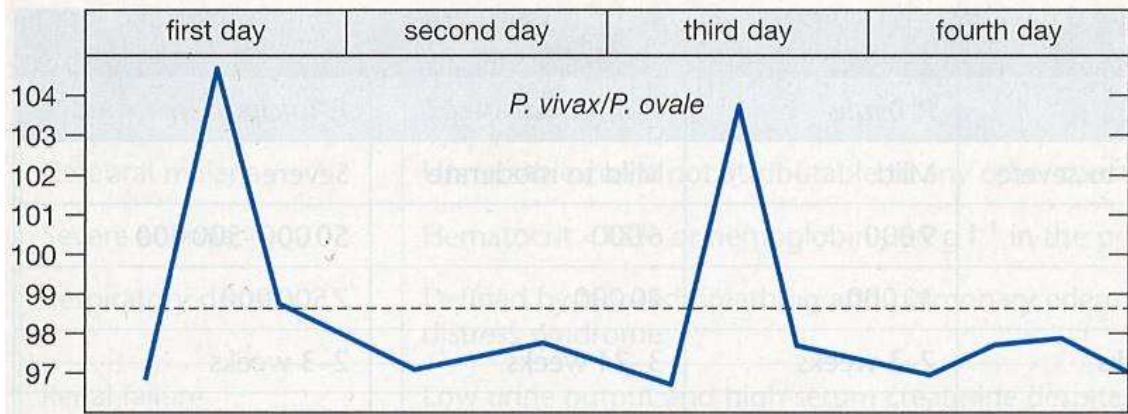


# Souhrn aktivit v potravní vakuole malarických parazitů

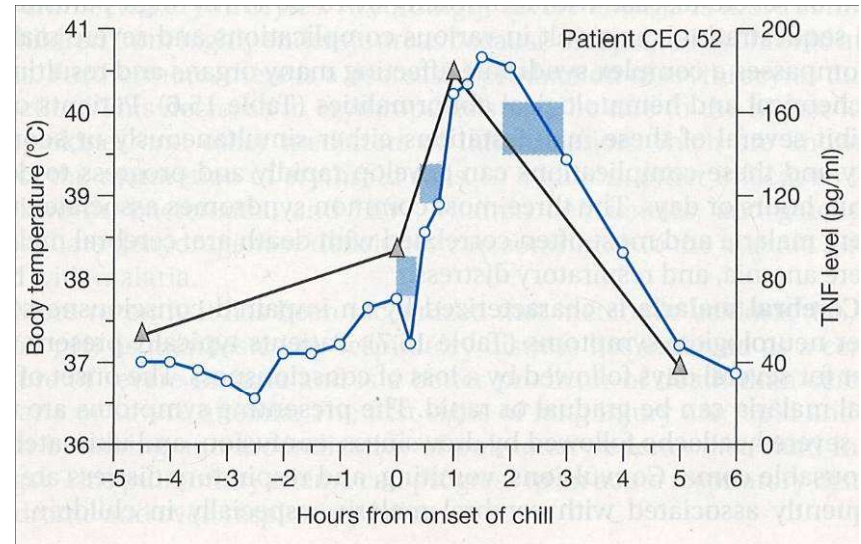


# Sekvence akcí při trávení hemoglobinu





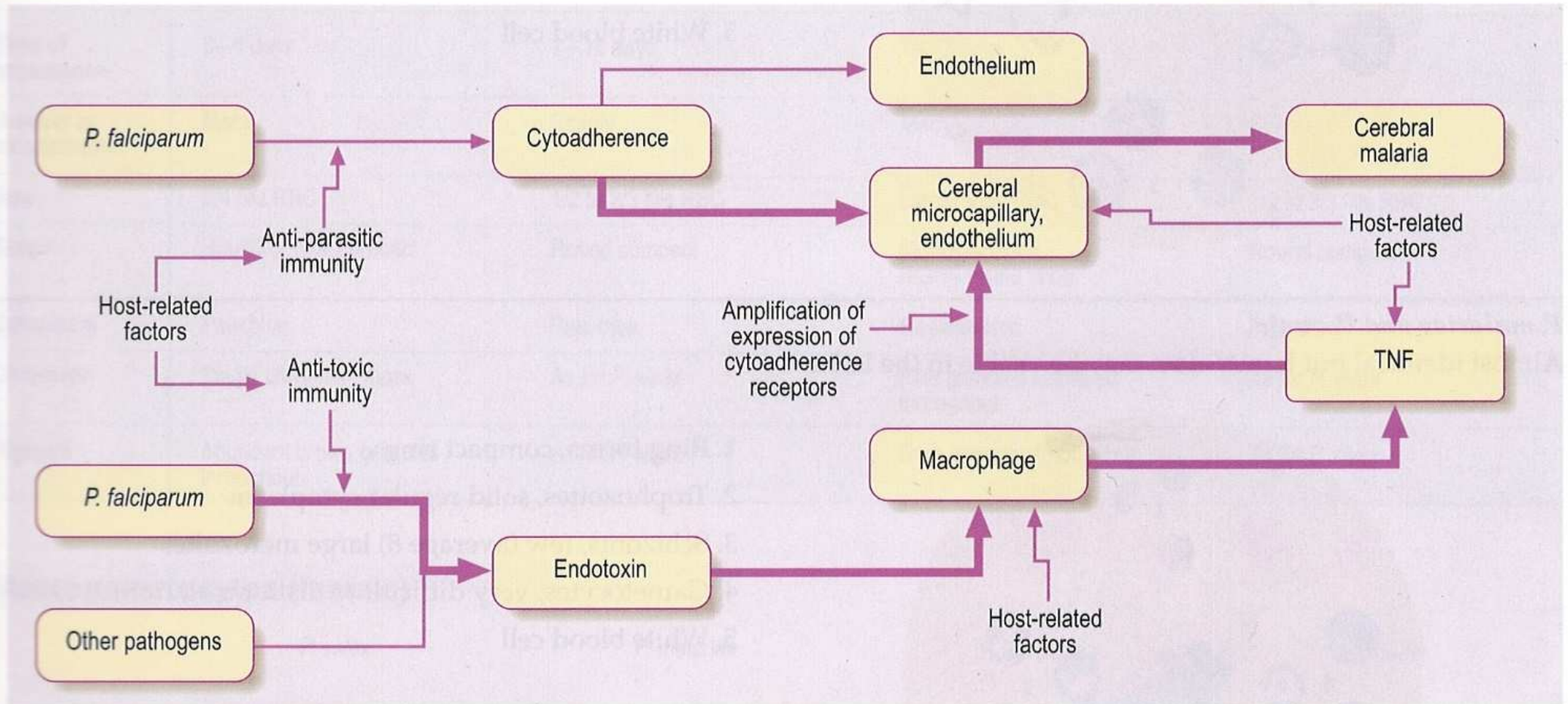
Typické průběhy teplot (horeček) v relaci ke stádiím schizogonie malarických plasmodií



Tělesné teploty (kroužky) a sérum TNF- $\alpha$  měřeného během malarického paroxysma.

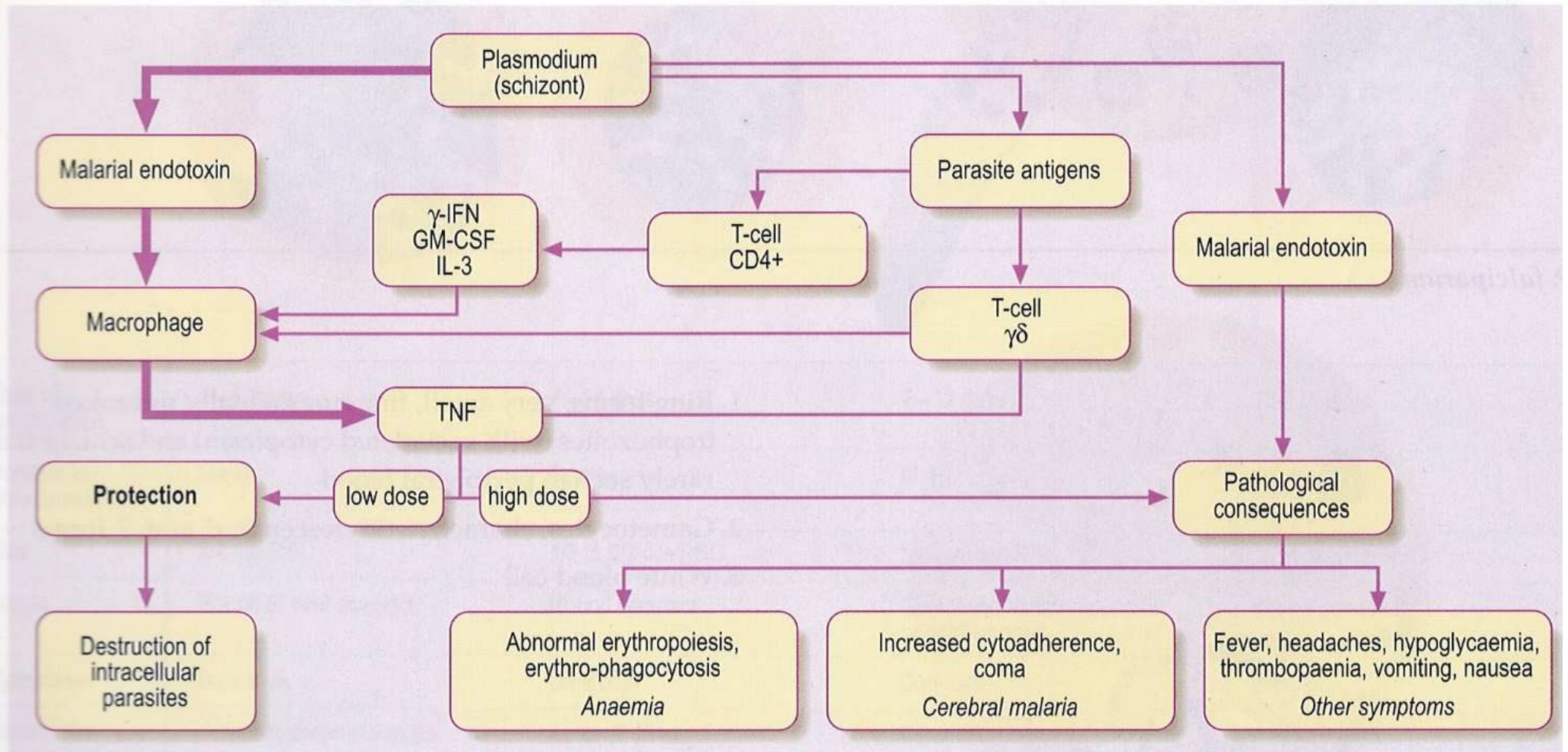


# Posloupnost dějů vedoucích k cerebrální formě malárie

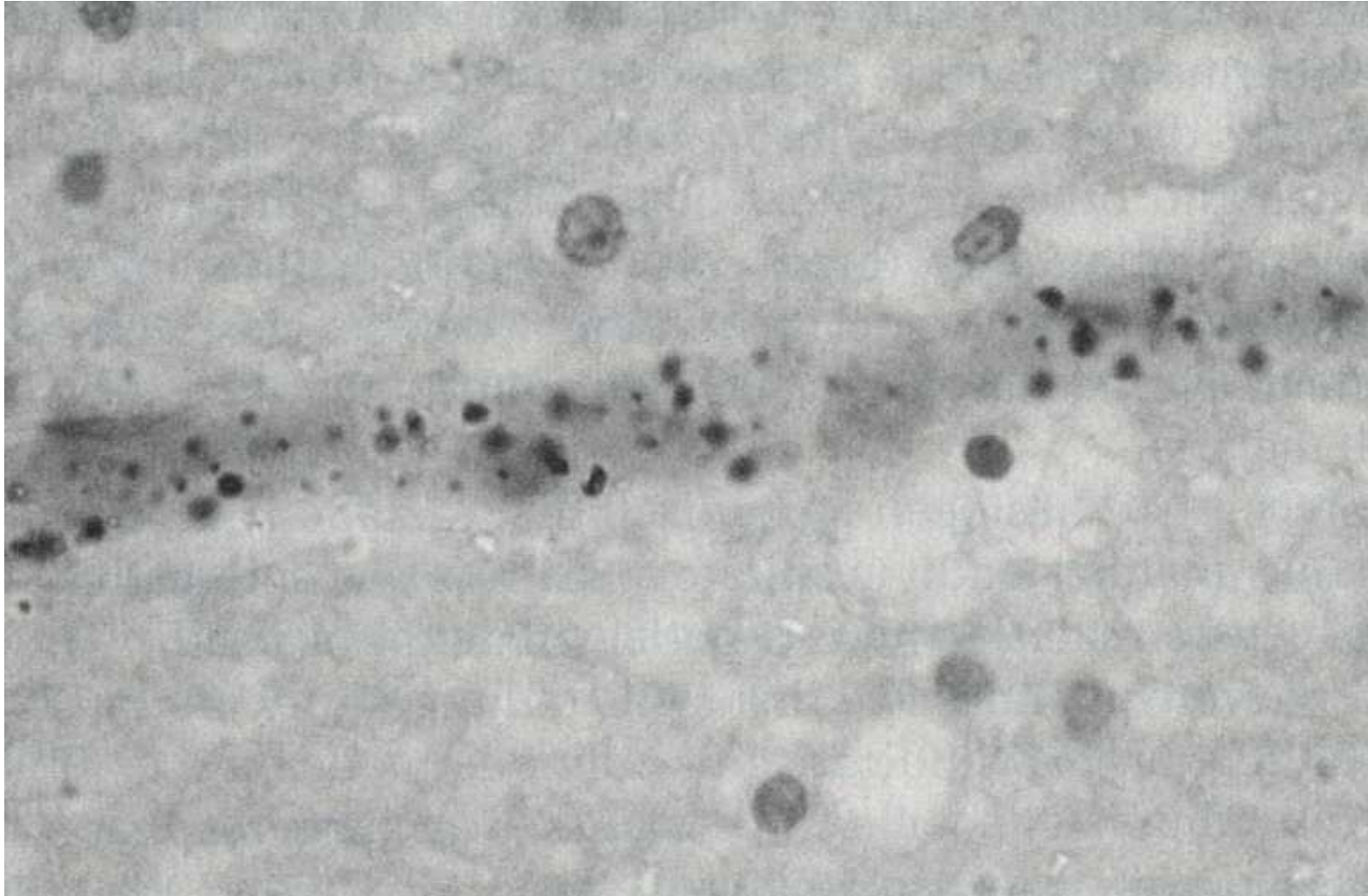


Sequence of events leading to cerebral malaria

# Role TNF

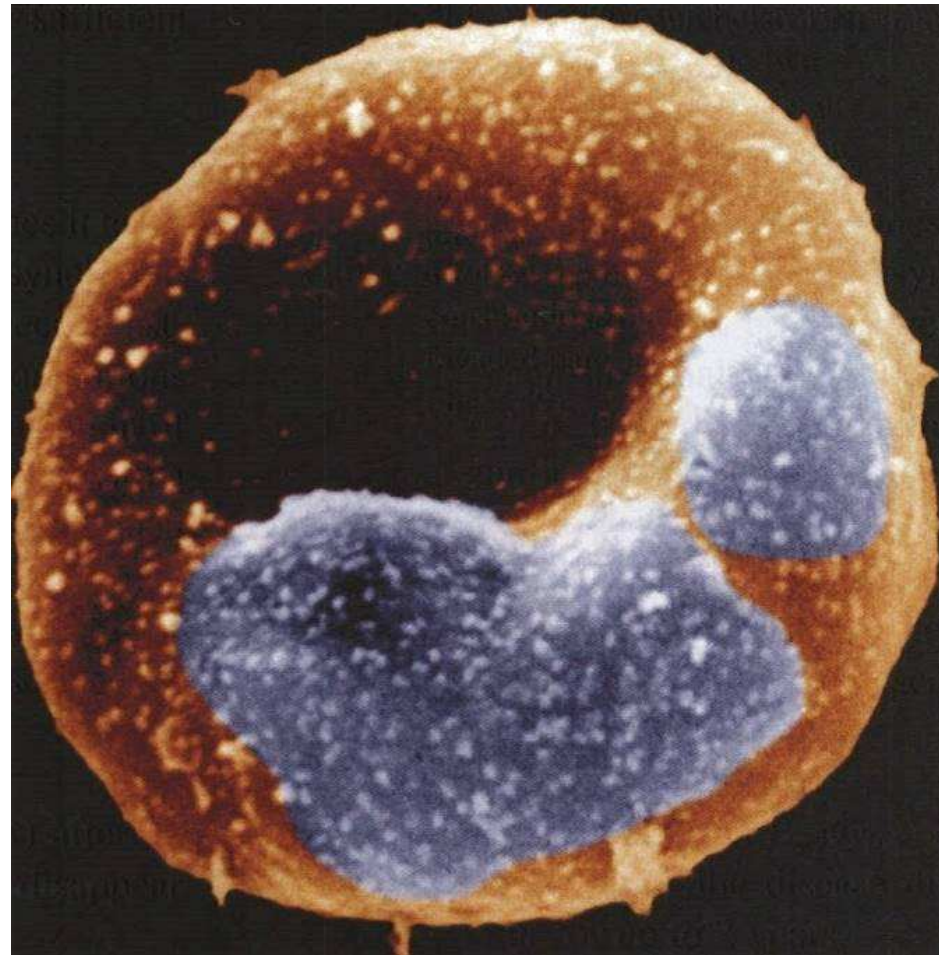
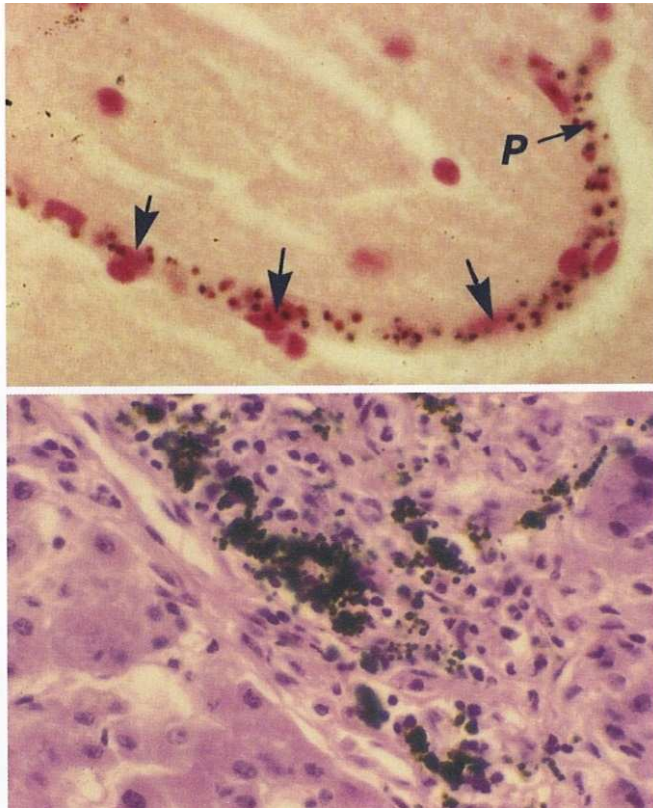


# Řez mozkiem pacienta s cerebrální formou malárie



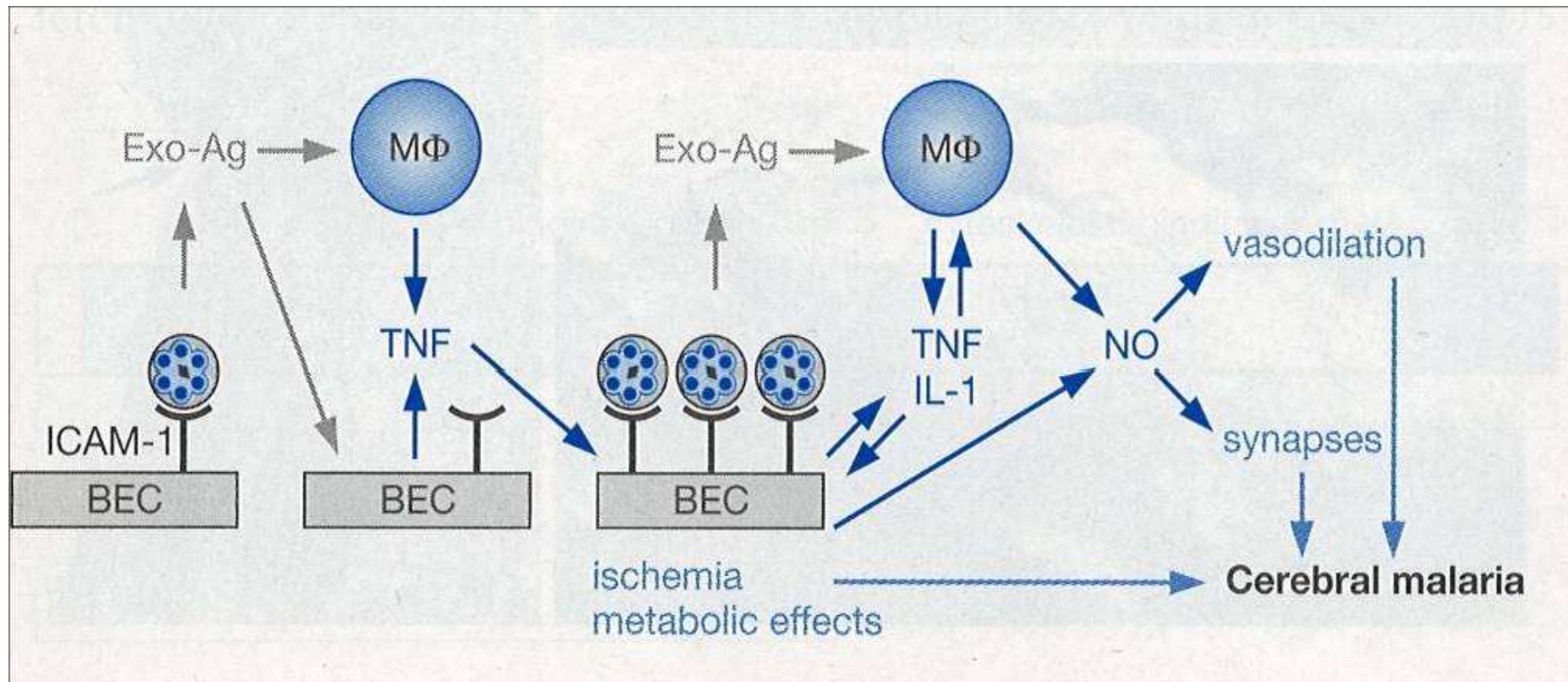
Kapilára je vyplněná napadenými erytrocyty, což dokládají početné granule hemozoinu. Relativně slabý zánět je důsledkem adherence napadených erytrocytů.

Mikrofoto řezu kapilárou ucpanou buď erytrocytem obsahujícím pigment (P) a nebo pigmentem uvolněných z rozpadlých erytrocytů.



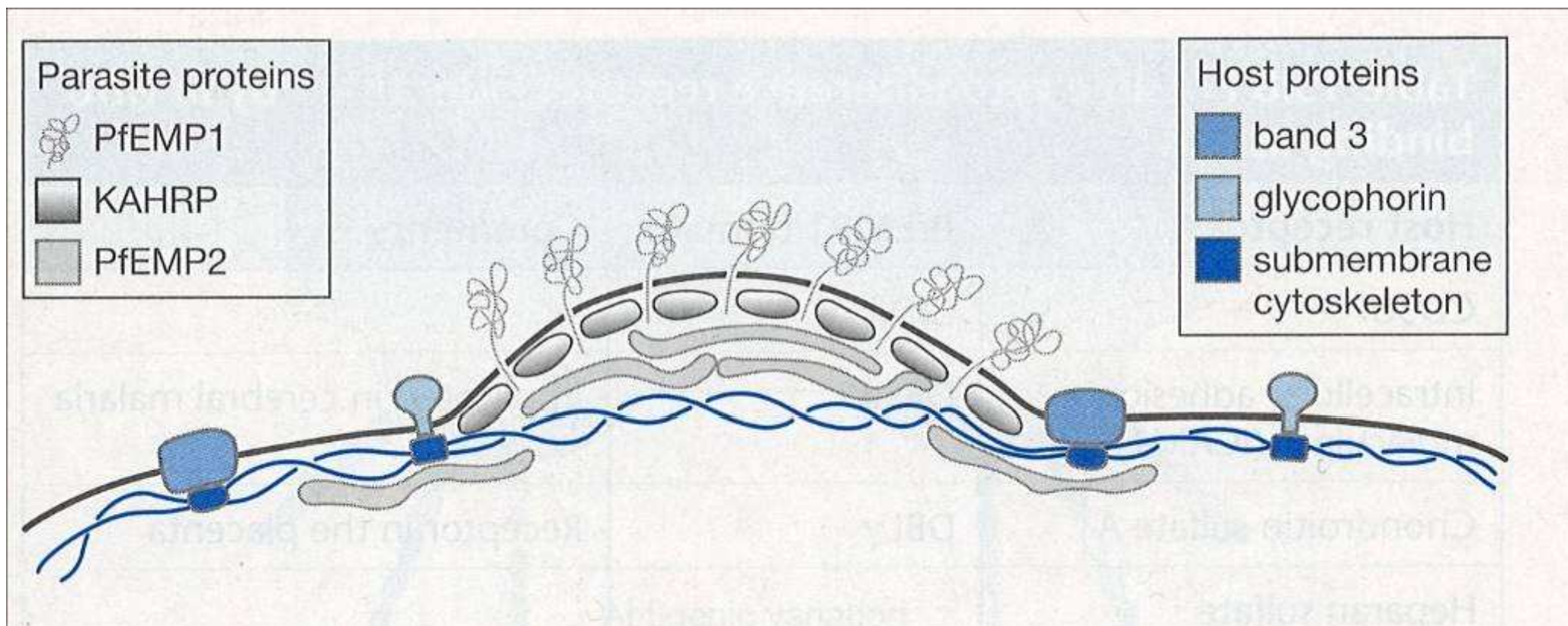
Erytrocyt napadený 2 schizonty *P. falciparum* (modře). Bílé skvrny = „knobs“ důsledek invaze

# Model znázorňující možné mediátory cerebrální malárie



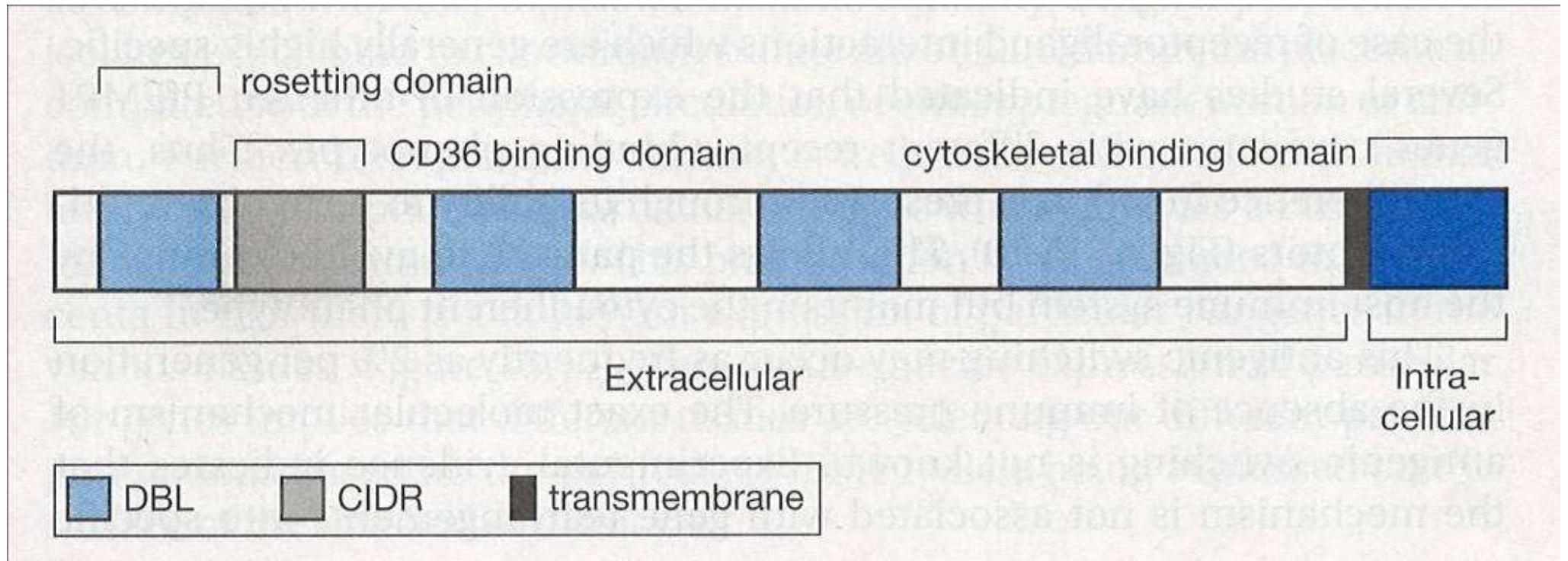
Cytoadherence napadených erytrocytů k mozkovým endothelialním buňkám (BEC) a uvolnění exoantigenů (Exo-Ag) může stimulovat BEC a imunitní efektorové buňky např. makrofágy (M $\phi$ ) k produkci cytokinů. Tyto cytokiny jako Tumor Necrosis Factor (TNF) mohou vést ke zvýšené expresi receptorů endothelialních buněk (např. ICAM-1) a vyvolání zvýšené cytoadherence napadených erytrocytů. Velký počet navázaných erytrocytů může vést k vaskulární blokaci, hypoxie, a má lokální metabolický efekt (e.g. hypoglykemia, lactic acidosis). TNF je rovněž znám jako stimulátor oxidu dusíku (NO), což může vést k ovlivnění neurálních funkcí interferujících s neurotransmitery a to vede k vasodilataci.

# Schéma struktury tzv. „knobs“

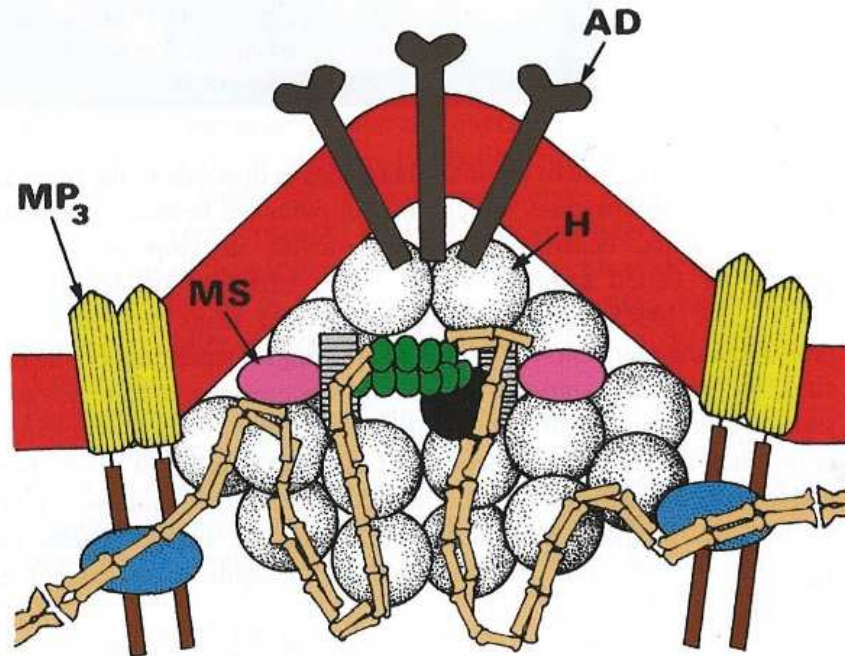
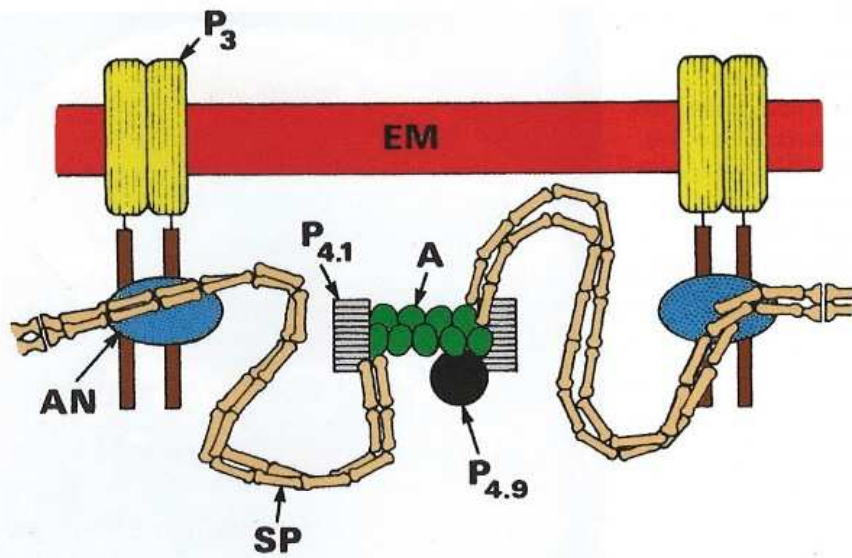


Parazitární proteiny jsou asociovány s tzv. „knobs“ , které jsou na povrchu napadených erytrocytů. Tyto proteiny pravděpodobně způsobují změnu v organizaci submembránových proteinů cytoskeletu erytrocytu a jsou důležité při cytoadherenci napadených erytrocytů k hostitelské endoteliální buňce.

# Schéma typického PfEMP1 (- var gene)



PfEMP1 je transmembránový protein složený z jednoho až pěti Duffy-binding-like (DBL) domén a jednoho až dvou na cystein bohatých interdoménových regionů (CIDR). Tyto variabilní domény jsou na povrchu exponovány napadeným erytrocytům. Intracelulární doména je stabilní a váže se k submembránovému cytoskeletu erytrocytu.



## Tvorba a funkce tzv. „knobs“

Diagram představující uspořádání chemických komponent na povrchu erythrocytu nenapadeného ( nahoře) A napadeného (dole) druhem *Plasmodium falciparum*.

Na povrchu napadeného erythrocytu se tvoří tzv. „knobs“ (knoflík, hrbol), který je tvořen různými komponentami. To vede k tomu, že napadený erythrocyt ztrácí svou flexibilitu.

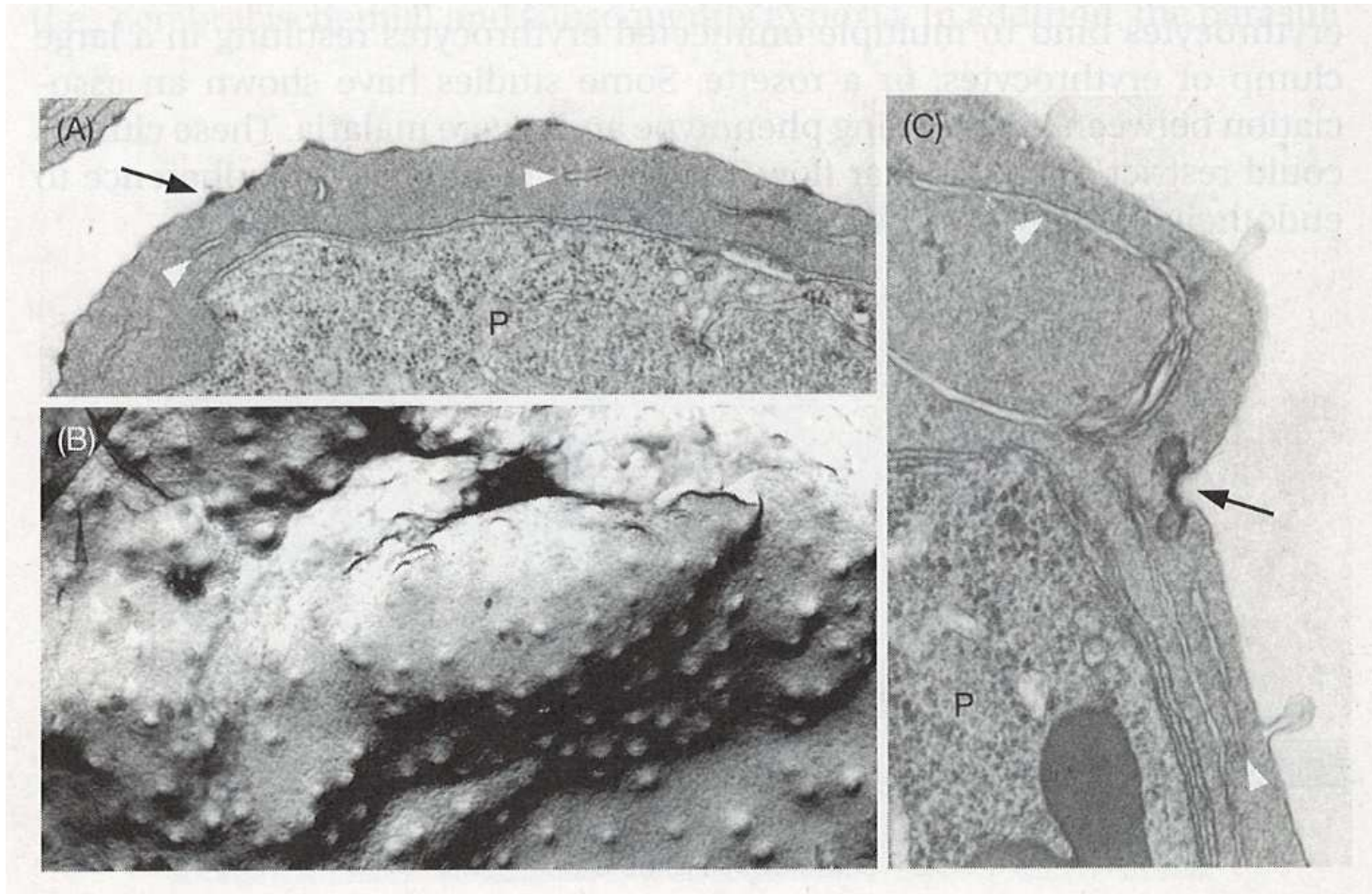
Legenda:

A – aktin, AD – adhesivní protein, AN – ankyrin, EM, membrána erythrocytu, H – HRP-1 protein (knob protein), MP<sub>3</sub> – modifikovaný protein 3, MS – MESA (mature Erythrocyte surface antigen), P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>4-9</sub> proteiny, SP – spektrin dimery.

**Fig. 3.49** Diagrammatic representation of the arrangement of the chemical components at the surface of an erythrocyte in an uninfected stage (above) and in case of an infection with *Plasmodium falciparum* stages after results of Foley and Tilley. At the surface of infected red blood cells, so-called knobs appear, which are formed by several components. These changes lead to the effect that the surface of the infected erythrocytes loses its flexibility. A actin; AD adhesion proteins (e.g. sequestrin); AN ankyrin; EM membrane of the erythrocyte; H HRP-1-protein (=knob protein); MP<sub>3</sub> modified protein-3; MS MESA (mature parasite erythrocyte surface antigen; P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>4,9</sub> proteins (bands); SP spectrin dimers



# Alterace ultrastruktury hostitelských erytrocytů malarických parazitů



**Figure 15.7 Ultrastructural alterations of the host erythrocyte by the malaria parasite.**

(A) A *P. falciparum*-infected erythrocyte showing knobs (one of several denoted with black arrow) and Maurer's clefts (white arrowheads) within the erythrocyte cytoplasm. (B) A carbon replica of a *P. falciparum*-infected erythrocyte showing the distribution of knobs protruding from the erythrocyte surface. (C) A *P. vivax*-infected erythrocyte showing caveola-vesicle complexes (black arrow) and membrane-bound clefts in erythrocyte cytoplasm (white arrowheads). (Electron micrographs kindly provided by H. Norbert Lanners.)

# Cerebrální forma malárie

**Table 15.7 Cerebral malaria**

Complication of severe falciparum malaria

A diffuse encephalopathy with loss of consciousness

Consciousness ranges from stupor to coma

Onset can be gradual or rapid

Unresponsive to pain, visual, and verbal stimuli

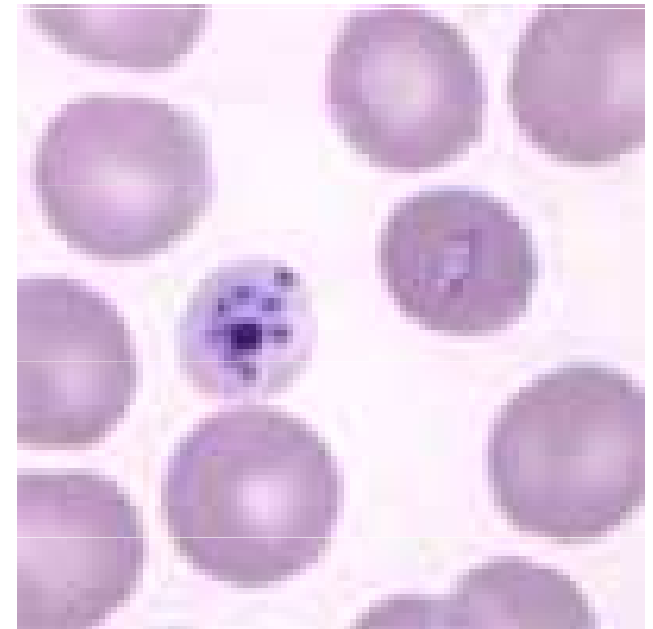
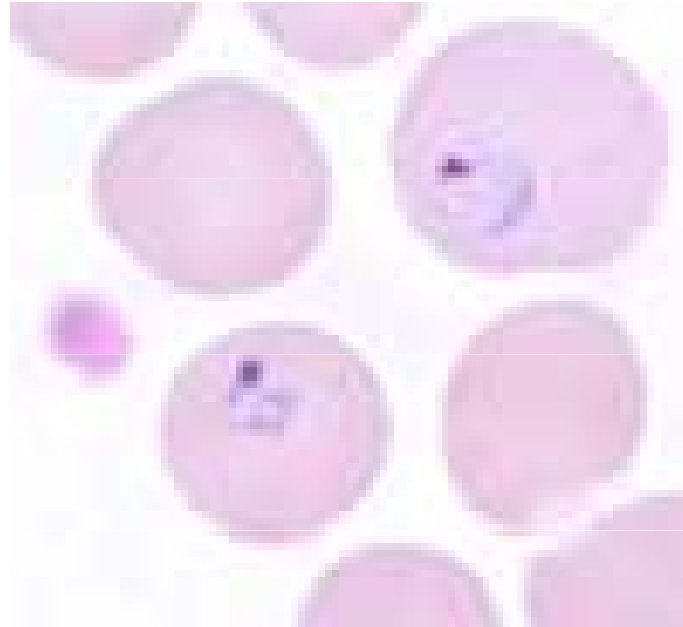
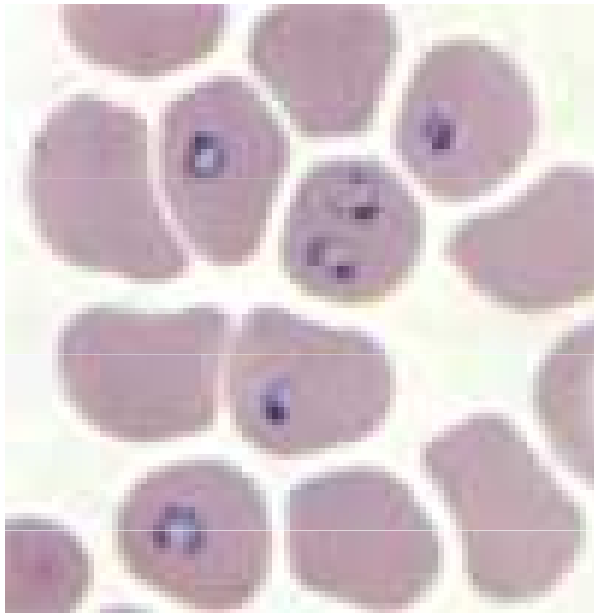
Associated with sequestration in cerebral microvasculature

# Diagnostika

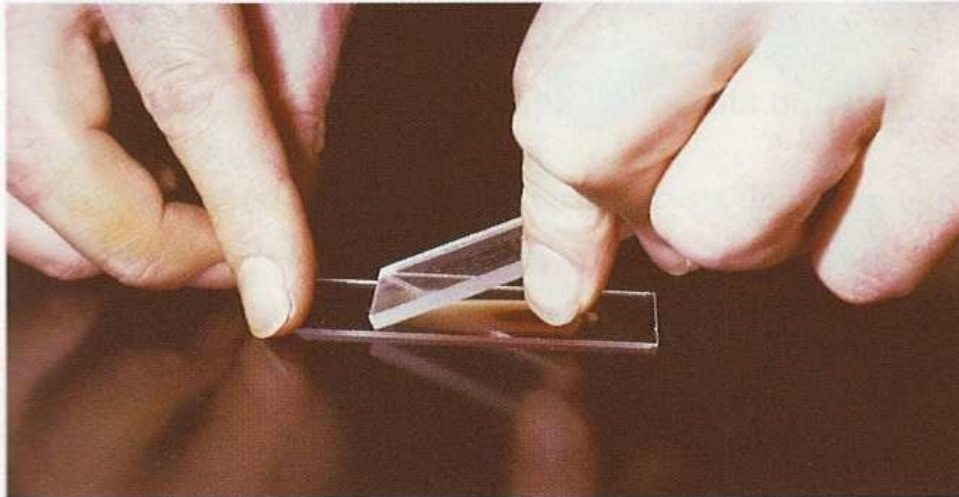
- Mikroskopické vyšetření krve (roztěr)
- RDT – Rapid Diagnostic Test – antigeny
- Molekulární diagnostika – PCR
- Serodiagnostika
- Kultivace – hlavně ve výskumu
- Klinické příznaky onemocnění

## Morfologie a diagnostika:

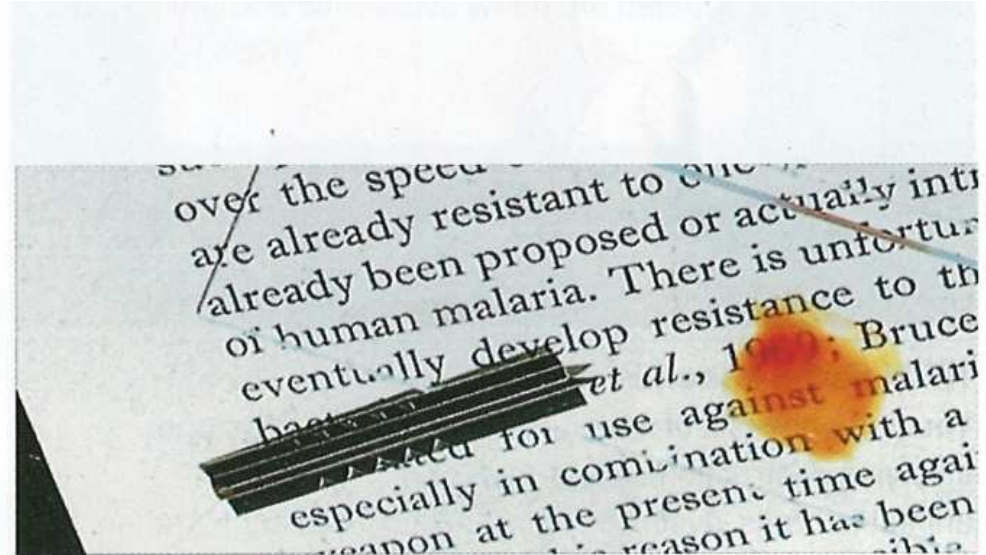
1. nález cizopasníků v krevním roztěru
2. klinické příznaky onemocnění
3. serologické testy prokazující protilátky
4. průkaz DNA příslušného druhu Plasmodium v krvi
5. současný výskyt parazita v malarické oblasti



# Příprava krevního roztěru



121

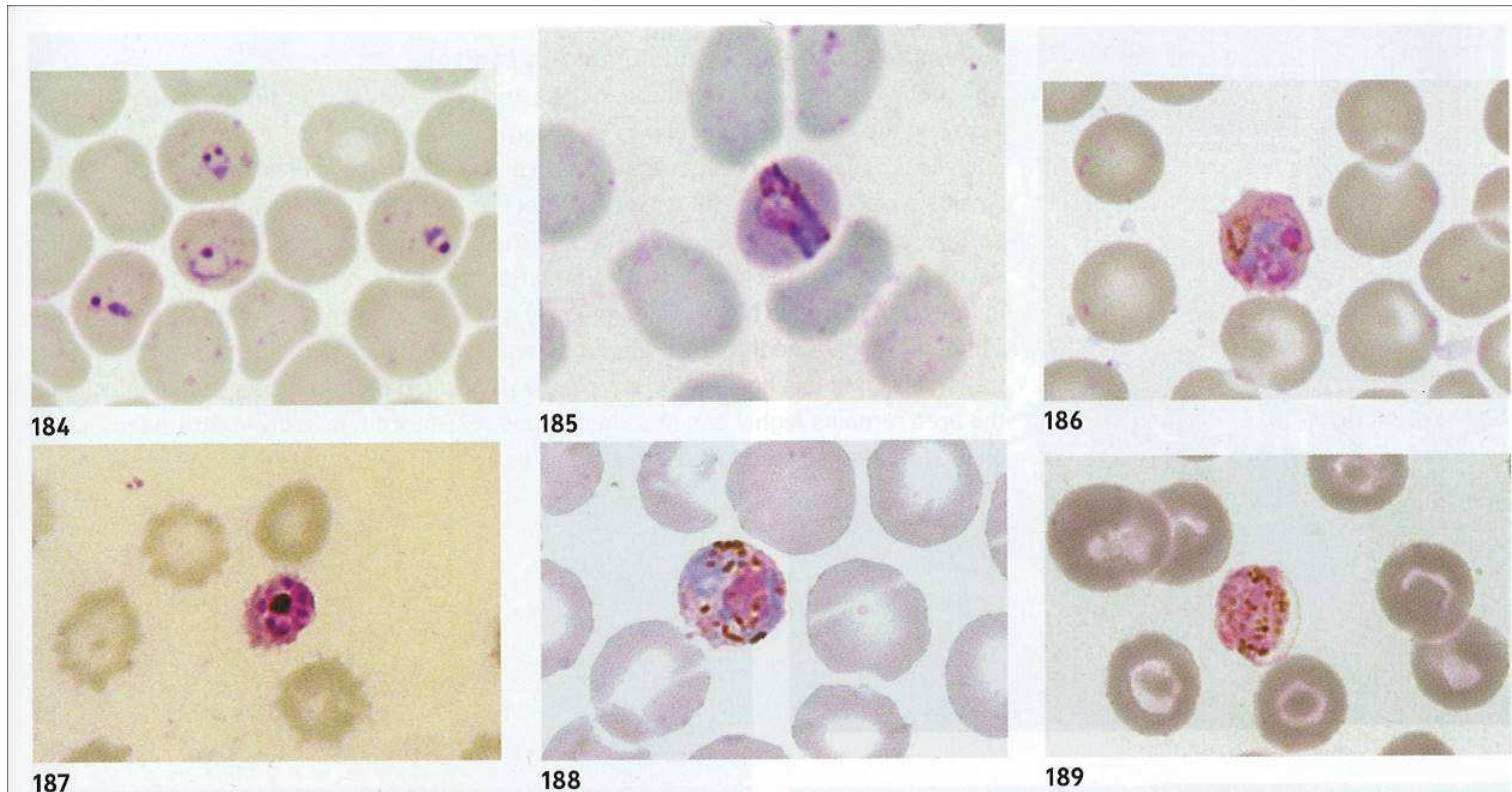


122

## 121 & 122 Preparation of thick and thin blood films

Although a number of rapid diagnostic tests such as those shown in **123** and **124**, as well as polymerase chain reaction (PCR) are becoming widely available, the 'gold standard' diagnosis of malaria is still based primarily on the recognition of parasites in well-prepared thick and thin blood films stained with a Romanowsky stain (Giemsa, Leishman, Field, etc.) at pH 7.2–7.4. A small drop of blood from a finger or ear is placed on a clean slide. The thin film is made by pulling a second slide away from the drop (**121**, left). A thick film is made by spreading two or three larger drops on a slide, then spreading them out with the corner of a second slide. The thick smear should still be sufficiently transparent to see print through it, as shown here (**122**, right). Sophisticated diagnostic tools such as *Plasmodium*-specific DNA probes are of value mainly for epidemiological surveys but are of little value in diagnosing malaria in individual patients.

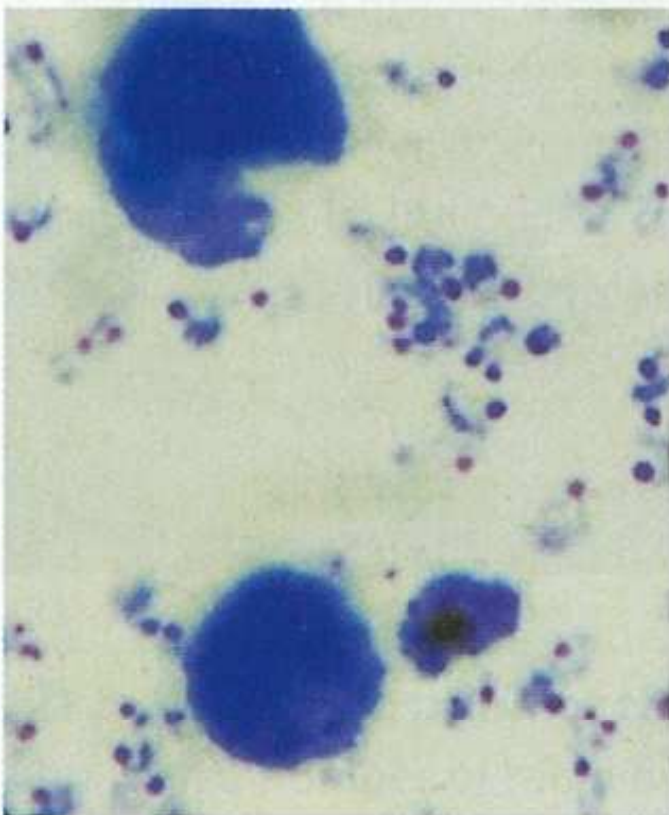
# Životní cyklus krevních stádií *Plasmodium falciparum* – tenká kapka



## 184–189 Life cycle of the blood stages (thin films)

The host erythrocytes are usually of a normal size. Young rings (184) strongly resemble the young ring stages of *P. falciparum*. Band forms (185) similar to those of *P. malariae* are commonly seen, as well as more rounded young trophozoites (186), in which dark pigment granules are prominent, often forming a halo around the periphery of the parasites. The host erythrocyte may contain light stippling and be coloured a light mauve with Romanowsky stains. Some older trophozoites are in rather ovoid, fimbriated erythrocytes in which the cytoplasm has a granular, mauvish colour with Romanowsky staining, somewhat resembling *P. ovale*. (This is seen also in *P. knowlesi* infections in Rhesus monkeys.) Maturing and mature schizonts (187) commonly contain up to 12 or 16 merozoites and the pigment forms a large more or less central clump as in those of *P. malariae*. In erythrocytes containing macro- (188) or microgametocytes (189), the cytoplasm stains a distinctly mauve colour and the edges are often lightly fimbriated. Macro- and especially microgametocytes are smaller than the host cells, the former containing a heavily staining, solid nucleus and small number of large, dark pigment granules and the latter, larger numbers of smaller granules and a more diffuse nucleus. (*Giemsa*  $\times 1500$ ) (Blood films provided courtesy of Professor Balbir Singh and Dr David LK Sung. Photography by Dr David LK Sung, J Williams, LB Stewart and W Peters.)

# Krevní roztěr – tlustá kapka



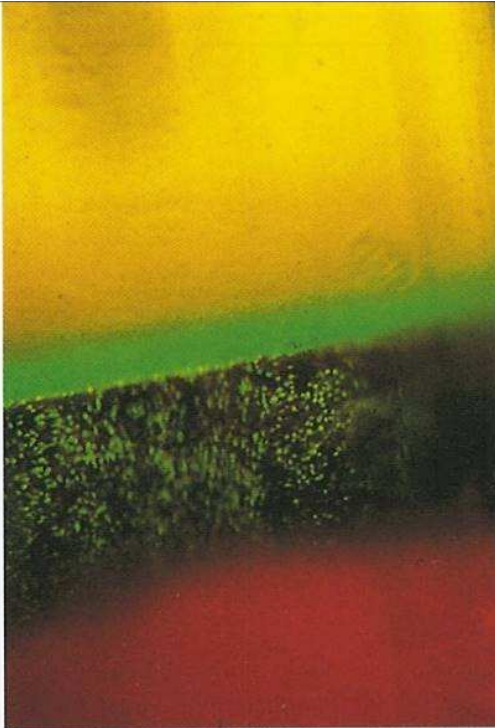
130



131

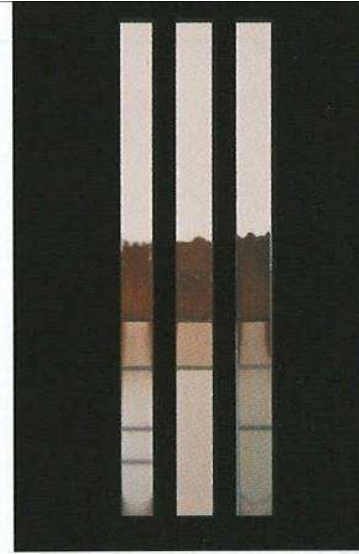
Při silné akutní infekci jsou patrné především „ranné kroužky“ a masivní hemolytická anémie (130). Gametocyty se v krvi objevují cca o týden později (131).

# Diagnostika malárie



## 123 Diagnostic test based on fluorescent staining of centrifuged blood

In this technique, a fluorescent stain (green in this case) is used to stain malaria parasites in blood containing anticoagulant, which is centrifuged in a special capillary tube containing a float. With ultraviolet epi-illumination, the parasites can readily be seen just beneath the buffy coat and in a thinned-out layer of red cells. The procedure can also be used to detect other parasites such as trypanosomes (see also 223) and microfilariae. (Figure of QBC Test<sup>®</sup> courtesy of Becton Dickinson, Tropical Diseases Diagnostics, Sparks, MD.) (× 40)



## 124 Immunochromatographic assay for *P. falciparum* and *P. vivax*

To aid the rapid diagnosis of falciparum and other species of malaria in individual patients and for ease and speed of diagnosis as an alternative to microscopy in field surveys, a number of simple immunochromatographic assays have been devised based on the use of monoclonal antibodies to detect parasite histidine-rich protein (HRP-2) or parasite-specific lactate dehydrogenase (pLDH). The paper-like dipstick shown here, based on the recognition of pLDH, is impregnated with antibodies and dye-containing microcapsules and is reported to detect as few as 100–200 parasites/ $\mu\text{l}$  of blood, i.e. a parasitaemia of 0.002%. In this figure the left-hand strip shows a positive reaction for *P. falciparum* and the right-hand strip for *P. vivax*, *P. ovale* or *P. malariae*. The centre strip is a negative control. Such rapid diagnostic tests (RDAs) should be used with caution for self-diagnosis by, for example, travellers as false-negative results may occur. (Figure of OptiMAL<sup>®</sup> Rapid Malaria Test courtesy of Dr D Bashforth DiaMed, Cressier, Switzerland.)

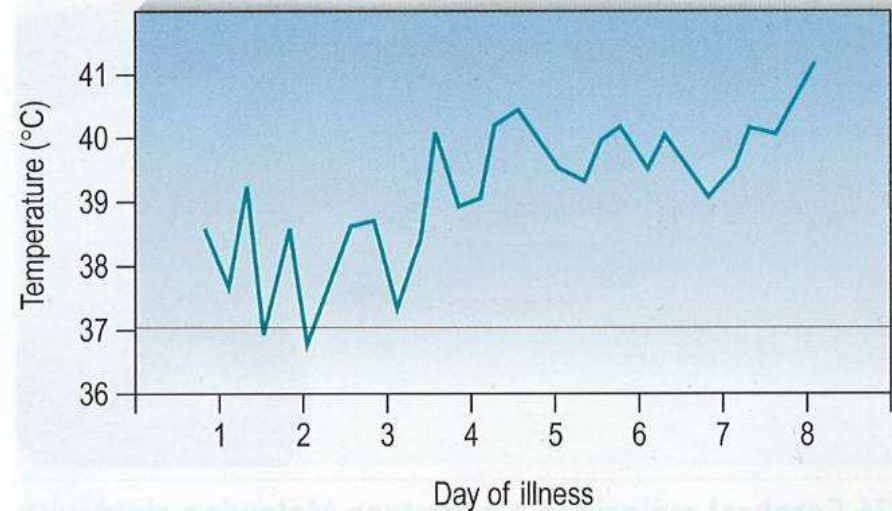
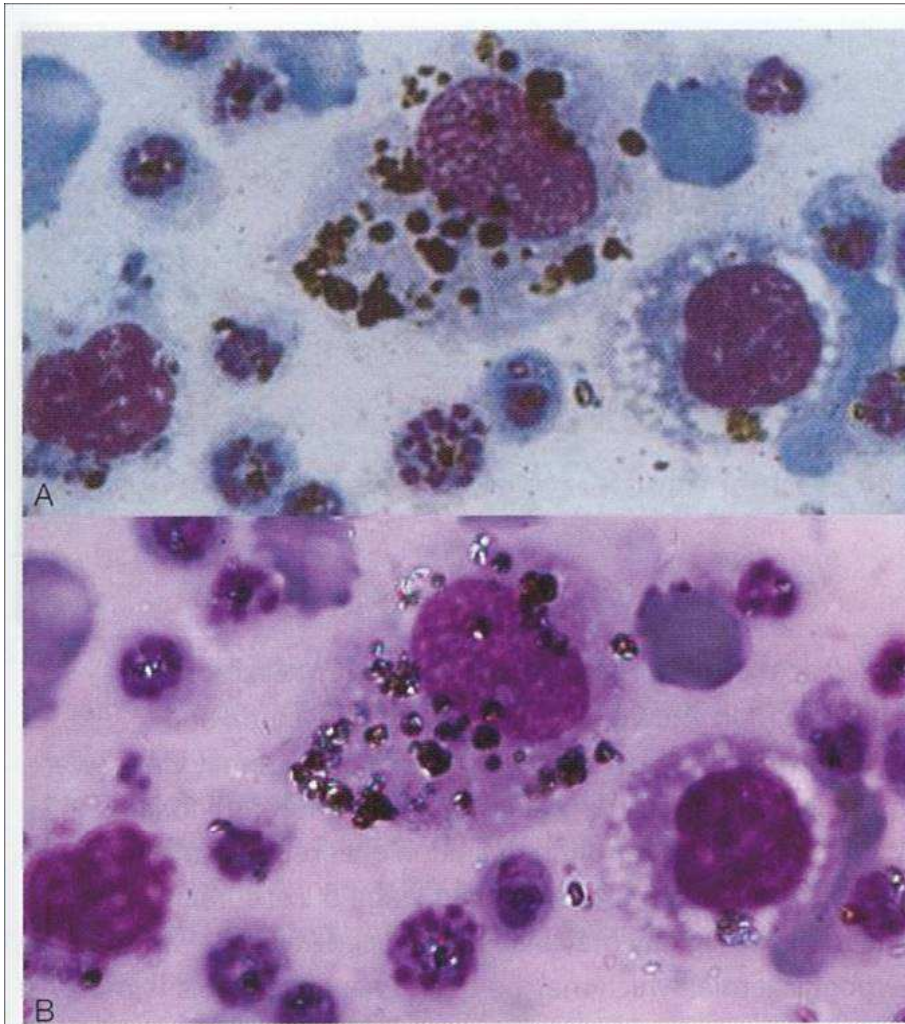


# Patologie a klinika

*Plasmodium vivax*, *P. ovale* a *P. malariae* mají podobné příznaky onemocnění: horečky, křeče, bolesti hlavy, nevolnost, anorexie. Může vzniknout i anémie a játra a slezina bývají obvykle zvětšeny. Anémie mohou být zvětšeny. Všechny příznaky mohou být druhově nespecifické.

*Plasmodium falciparum* může být příčinou těžkého průběhu malárie, jehož klinická kritéria mohou být definována následovně: cerebrální malárie, těžká anemie, plicní edém, respirační syndrom u dospělých, selhání ledvin, hypoglykemie, oběhový kolaps, zažívací problémy, makroskopická haemoglobinurie.

# Záznam teplot při *Plasmodium falciparum*

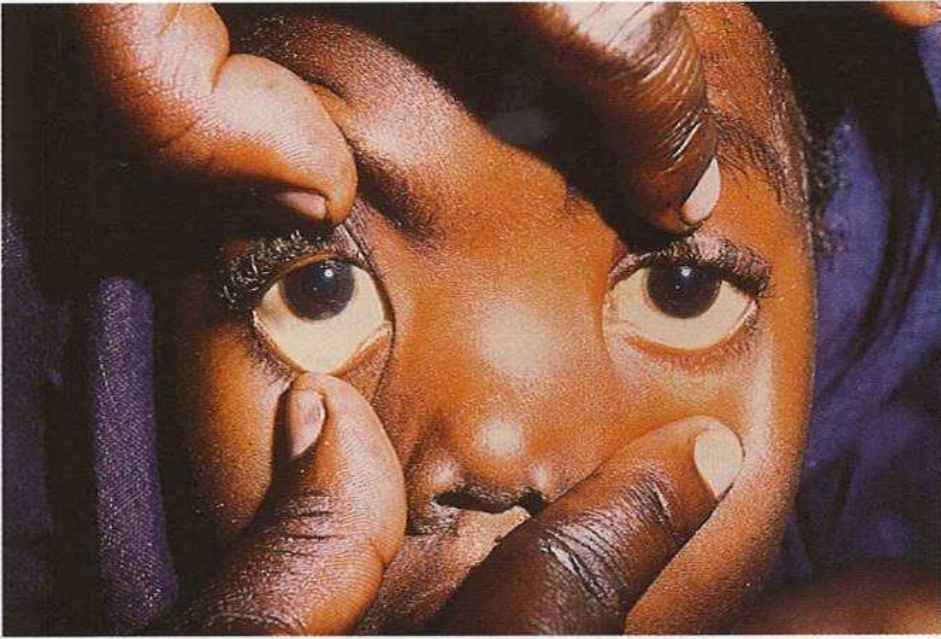


## 134 Temperature chart in falciparum malaria

In first infections, the fever is usually irregular rather than tertian. Thrombocytopenia is commonly found. Relapses do not occur after adequate treatment with blood schizontocides since there are no hypnozoites and hence no secondary tissue schizogony (cf *P. vivax* and *P. ovale*). Recrudescences, as opposed to relapses, occur when treatment is inadequate and asexual parasites are not cleared from the blood.

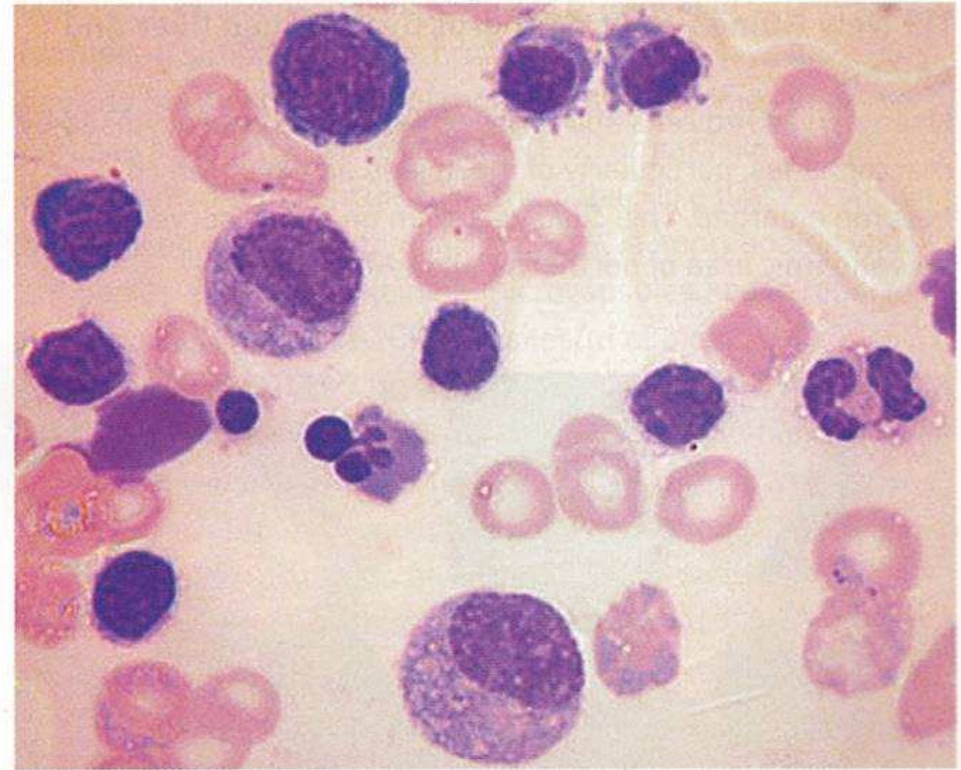
Krevní obraz při masivní akutní infekci. Napadené erythrocyty jsou z periferního oběhu eliminovány makrofágy v retikuloendotelovém systému. Zrna jsou hemozoin/pigment z rozpadlých ER. (A) – monocyty/ makrofágy, (B) Hemozoin

# Malarická anémie



## 117 Malarial anaemia

The pathogenesis of malarial anaemia is multifactorial, involving destruction of parasitised cells, haemolysis of uninfected cells, dyserythropoiesis and iron sequestration. In parts of Africa, malarial anaemia is an important cause of death in children under 2 years of age. This young Kenyan boy with *P. falciparum* parasitaemia had profound anaemia with a haemoglobin of 12 g/l. (See also **1208**.) (© D A Warrell)



## 118 Spleen smear showing association of dyserythropoiesis with malaria

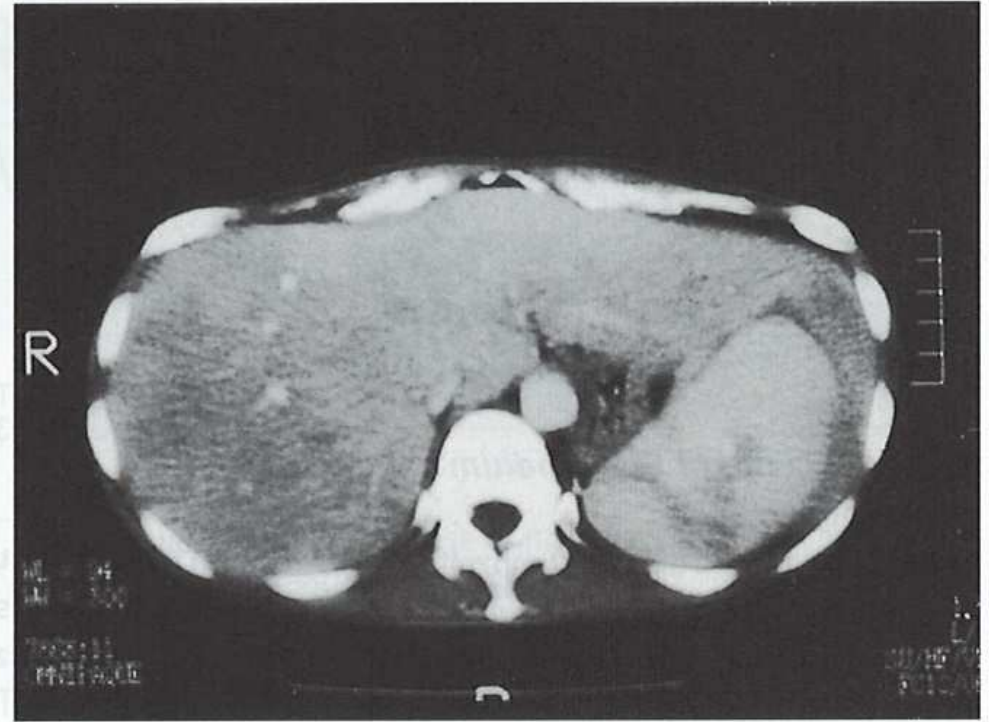
Although erythropoiesis is usually normoblastic in individuals with acute or chronic malaria, the examination of bone marrow frequently shows changes reflecting dyserythropoiesis such as the irregular nuclei and cytoplasmic bridges in erythroblasts seen in this figure. Two young rings of *P. falciparum* can be seen in an erythrocyte. (*Giemsa stain*  $\times 900$ ). (Courtesy of Dr Saad H Abdalla).

# Masivní hepatosplenomegalie



## 119 New Guinea child with grossly enlarged liver and spleen

Haemolysed red cells and parasite debris are phagocytosed by macrophages, particularly of the spleen and liver, which become enlarged. This child was seen on a field survey in a holoendemic area of northern Papua New Guinea.



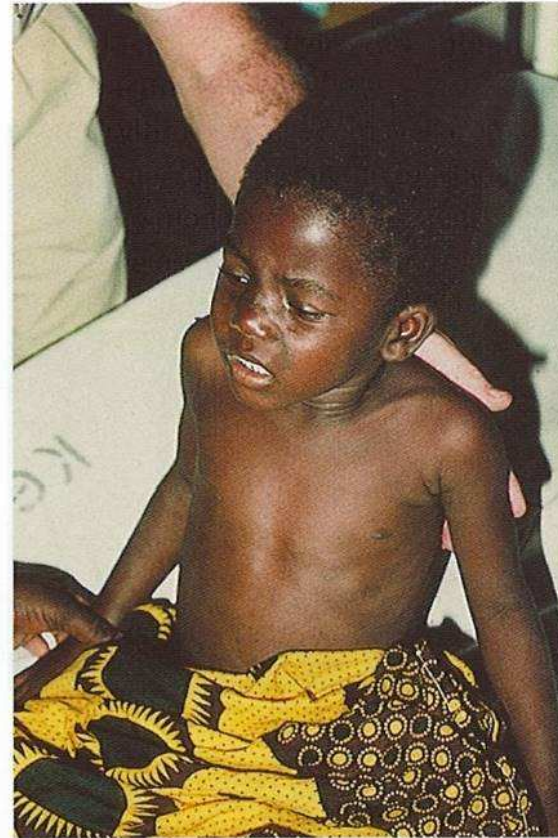
## 120 Massive hepatosplenomegaly in a patient with severe malarial anaemia

Computed tomography scan of the abdomen of a traveller from west Africa who presented with a haemoglobin less than 50 g/l. The scan shows a massively enlarged liver, the left lobe of which is encircling an enlarged spleen.

# Prostrace při malárii *P. falciparum*



Při akutní silné infekci se aktivují makrofágy z kostní dřeně. Zde makrofág obsahuje nenapadenou krvinku, schizonta a shluky hemozoinu a lymfocyt.



## 135 Prostration in malaria

A common manifestation of severe malaria in children is the inability to sit up and take fluid by mouth. Here a child with falciparum malaria, while fully conscious, is being supported to take water.

Při manifestaci silné malárie dochází u dětí k neschopnosti sedět a neschopnosti přijímat ústy tekutiny. Zde dítě s *P. falciparum* s pomocí sedí, aby se mohlo napít.

# Koma při cerebrální formě malárie



**136 Cerebral malaria in a comatose Malawian child with opisthotonus**

In holoendemic areas of Africa, cerebral malaria commonly occurs in children between 6 months and 3 years of age – often older than those with severe malarial anaemia. Cerebrospinal fluid opening pressures are often raised in children when measured at lumbar puncture. About 10% of children who survive cerebral malaria have neurological sequelae. These include hemiparesis, cerebellar ataxia, cortical blindness, severe hypotonia, mental retardation, generalised spasticity and aphasia.



**137 Decerebrate rigidity in cerebral malaria**

The Thai man shown here had unrousable coma and peripheral parasitaemia. Other causes of encephalopathy were excluded, mainly on clinical grounds. He therefore fulfilled the World Health Organization definition of cerebral malaria. (See also **135** showing a less advanced stage of cerebral malaria.) Decerebrate rigidity may also be associated with hypoglycaemia, which may be quinine-induced. This is more common in pregnant women, in whom the warning signs are fits, abnormal behaviour and a change in the level of consciousness.

# Poškození oka při těžké formě cerebrální malárie – *Plasmodium falciparum*



## 138 Severe malarial jaundice

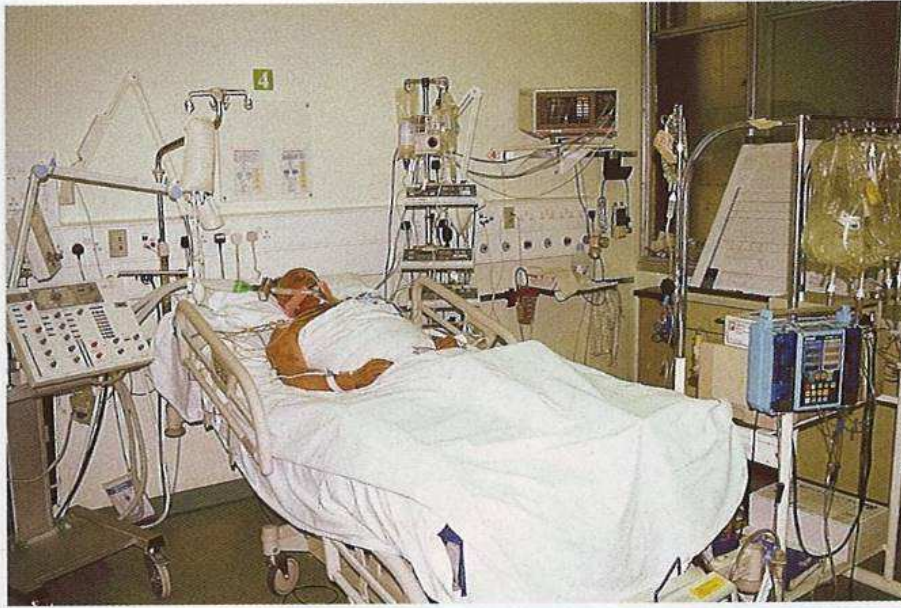
Deep jaundice, which is clearly seen in this Vietnamese man who had severe falciparum malaria, is much commoner in adults than in children. Liver failure, however, occurs only in individuals in whom a concurrent viral hepatitis is present. (© D A Warrell)



## 139 Retinal haemorrhage in severe falciparum malaria

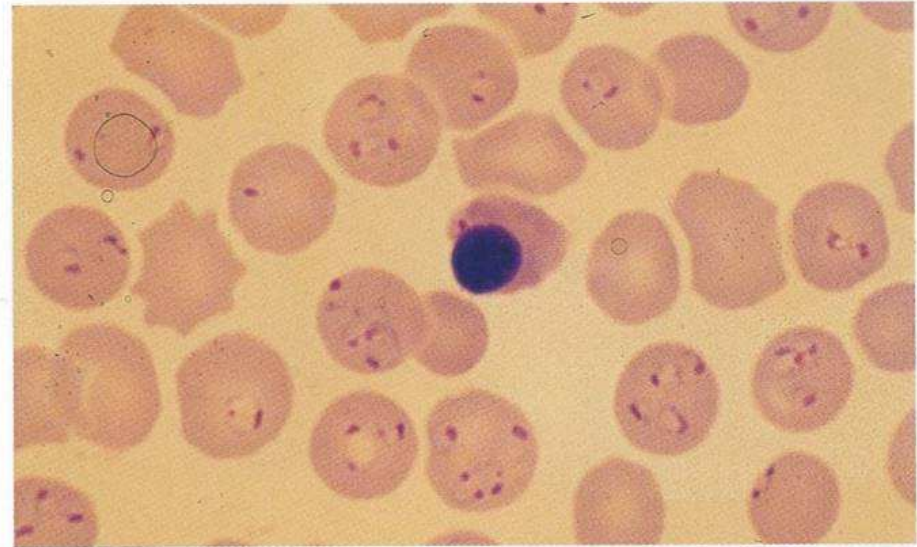
Examination of the fundus is an important part of the physical examination of a patient. In this Thai with cerebral malaria, the haemorrhage is near the macula. Such haemorrhages have been found in as many as 18–30% of patients with cerebral malaria and are an indication for parenteral therapy. In children, papilloedema and extramacular retinal oedema predict a poor prognosis. (© D A Warrell)

# Multiorgánové selhání při *Plasmodium falciparum*



## 140 Multiorgan failure in severe falciparum malaria

Patients with severe malaria should be cared for at the highest level of clinical care, in this case in an intensive therapy unit. This patient presented with renal failure and is being haemodiafiltered. In addition he developed Gram-negative septicaemia with hypotension and metabolic acidosis ('algid malaria'). These complications developed in the absence of cerebral malaria.



## 141 Blood film from a patient with hyperparasitaemia in acute falciparum malaria

This patient presented with jaundice and was initially mistakenly thought to have hepatitis. The blood films show 80% parasitaemia. Included is a late erythroblast, which has emerged from the bone marrow and is also interestingly infected with a ring form of *P. falciparum*. Within half an hour of this blood film being made the patient died. (Leishman  $\times 900$ )



# Akutní edém plic a intravaskulární diseminace u *P. falciparum*



## 142 Disseminated intravascular coagulation in *falciparum* malaria

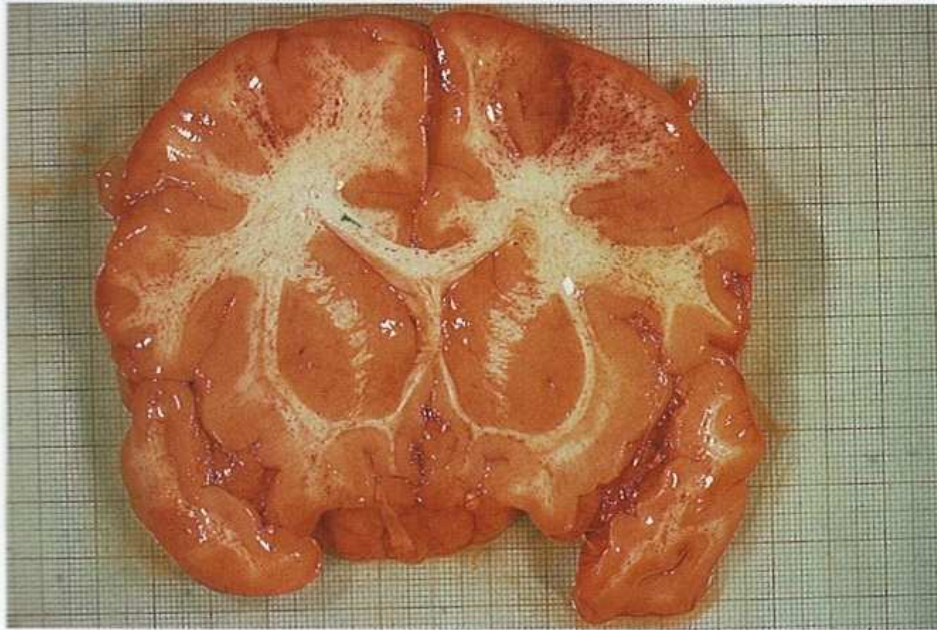
Bleeding into the skin seen in a patient who demonstrated disseminated intravascular coagulation with thrombocytopenia, a prolonged prothrombin time, increased fibrinogen degradation products and hypofibrinogenaemia. He had no signs of cerebral malaria.



## 143 Acute pulmonary oedema

Two types of pulmonary oedema occur in severe *falciparum* malaria. The first, due to overhydration, is preventable with good patient management of the patient. The second, acute respiratory distress syndrome (ARDS) occurs during the fourth or fifth day of the illness when the patient appears to be improving; its causation is not clearly understood. This Vietnamese woman, in addition, had cerebral malaria complicated by hypoglycaemia. (© D A Warrell)

# Řez mozkiem při cerebrální formě malárie



## 146 Gross section of brain in cerebral malaria

Cerebral malaria results when cerebral capillaries are blocked by erythrocytes containing developing falciparum schizonts (see also 147). The blockages lead to petechial haemorrhages round many of the capillaries, as seen in this section. Cerebral malaria is a medical emergency that demands immediate treatment by intravenous administration of suitable antimalarials. Rehydration is also often required but careful attention must be paid to avoiding overhydration, which may result in pulmonary oedema. It is now recognised that other factors, such as the over-production of certain cytokines (e.g. tumour necrosis factor, TNF), are involved in the pathogenesis of cerebral malaria.

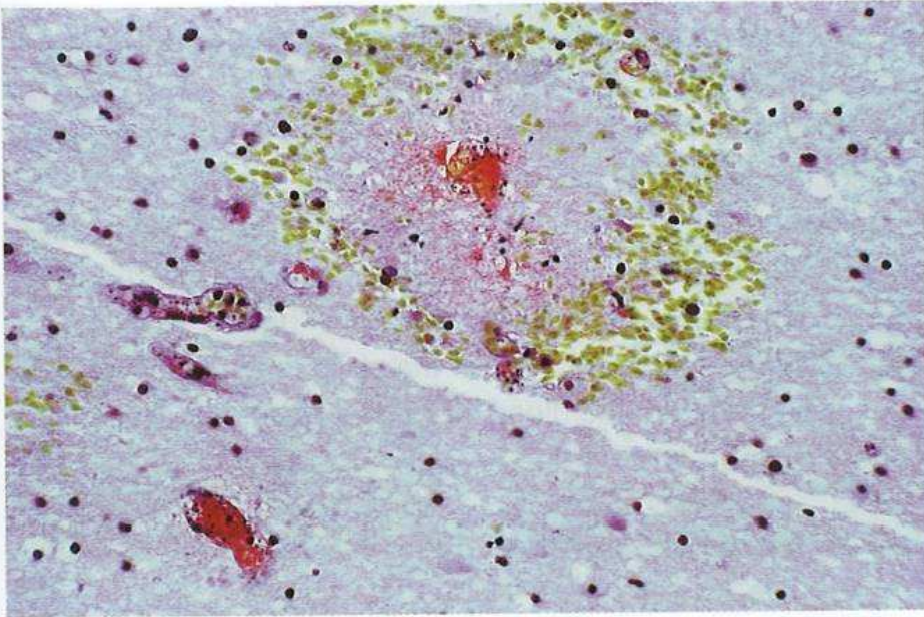
as the parasite develops and the infected red cell becomes more spherical in shape. Moreover it develops tiny but regularly arrayed knobs on its surface, which are the sites at which schizont-infected red cells bind to endothelial surfaces in the deep tissues in organs such as the brain, liver, heart and spleen. There is loss of red cell deformity, which appears to be correlated with the clinical outcome. ( $\times 11\ 000$ )



## 147 Brain smear from a fatal case of cerebral malaria

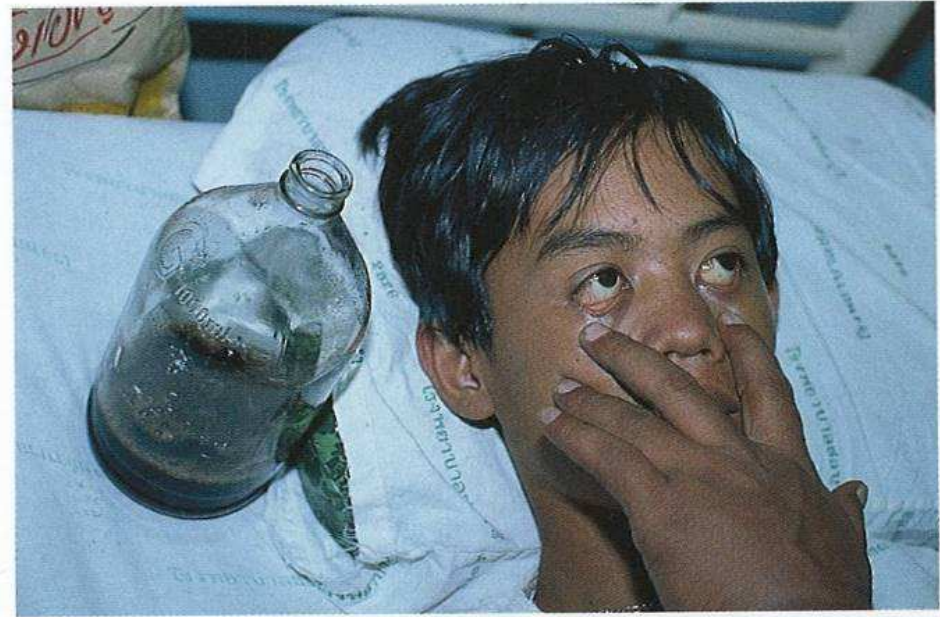
The capillaries are seen to be full of erythrocytes containing maturing trophozoites and schizonts of *P. falciparum*. (Giemsa  $\times 350$ )

# Mikrohemorhagie v blízkosti poškozené mozkové kapiláry a hemoglobinuria



## 148 Microhaemorrhage around a disrupted cerebral capillary

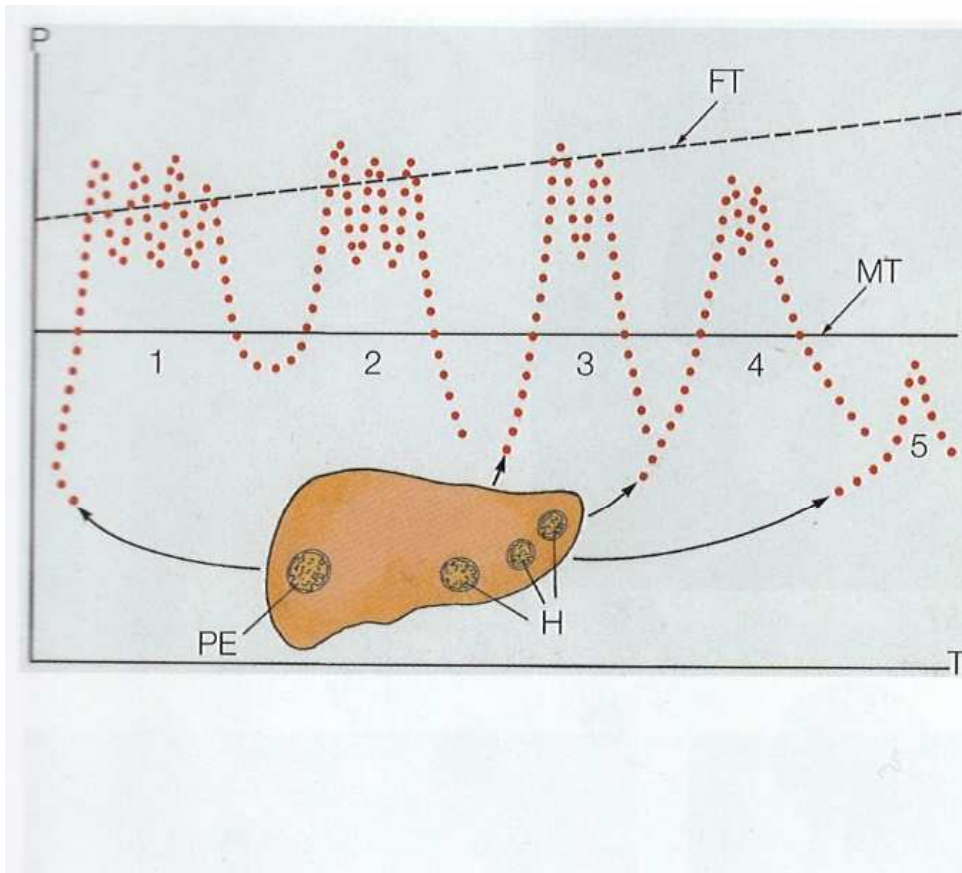
A clear ring of erythrocytes forms a halo, at the centre of which can be seen a disrupted cerebral capillary. Other capillaries contain mature schizonts of *P. falciparum*. Dürck's granulomas are probably the sequelae of what, at the time of acute malaria, would appear as such microhaemorrhages (H&E  $\times 125$ )



## 149 Malarial haemoglobinuria, 'blackwater fever'

This condition may be due to severe intravascular haemolysis and is mainly seen in semi-immune patients. More commonly, however, haemoglobinuria is due to haemolysis developing in patients deficient in the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), in response to oxidant antimalarials, e.g. primaquine, quinine or other drugs. Note the small quantity of very dark urine passed by this Thai patient and the pale conjunctivae. (© D A Warrell)

# Diagram opakovaného napadení jater při *Plasmodium vivax*

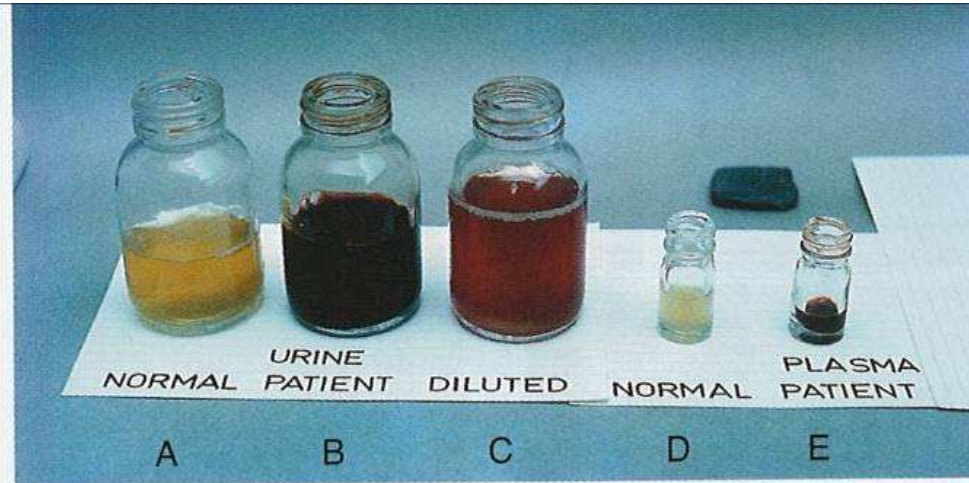


## 162 Diagram of relapse patterns in vivax malaria

Variations in parasitaemia (P) over time (T) after inoculation are shown. The primary attack (1) arises from the first generation of schizonts in the hepatocytes (PE schizogony). One or more recrudescences (2) arise when subpatent intraerythrocytic asexual parasites escape the host immunity. True relapses (3, 4, 5, etc.), as opposed to recrudescences, occur when new generations of merozoites are later released from previously dormant hypnozoites (H) that undergo secondary schizogony in hepatocytes. In tropical areas, the first relapses may arise within 3–4 months of a primary attack but, in subtropical areas, usually only after 9 months or more. The fever threshold (FT) rises with increasing immunity, i.e. the host tolerates the parasitaemia. Also, with increasing immunity, smaller numbers of merozoites survive in the erythrocytes and the infection may become subpatent (i.e. below the microscopic threshold – MT), although still present. Most *P. vivax* infections will die out within 1–2 years.

PE – schizogonie, P – parasitemie, T – běh času, H – hypnozoiti,  
1 – první napadení, 2 – opakované napadení, FT - práh horečky

# Chronické poškození jater (akumulace pigmentu – hemozoinu)



## 150 Urine and serum in blackwater fever

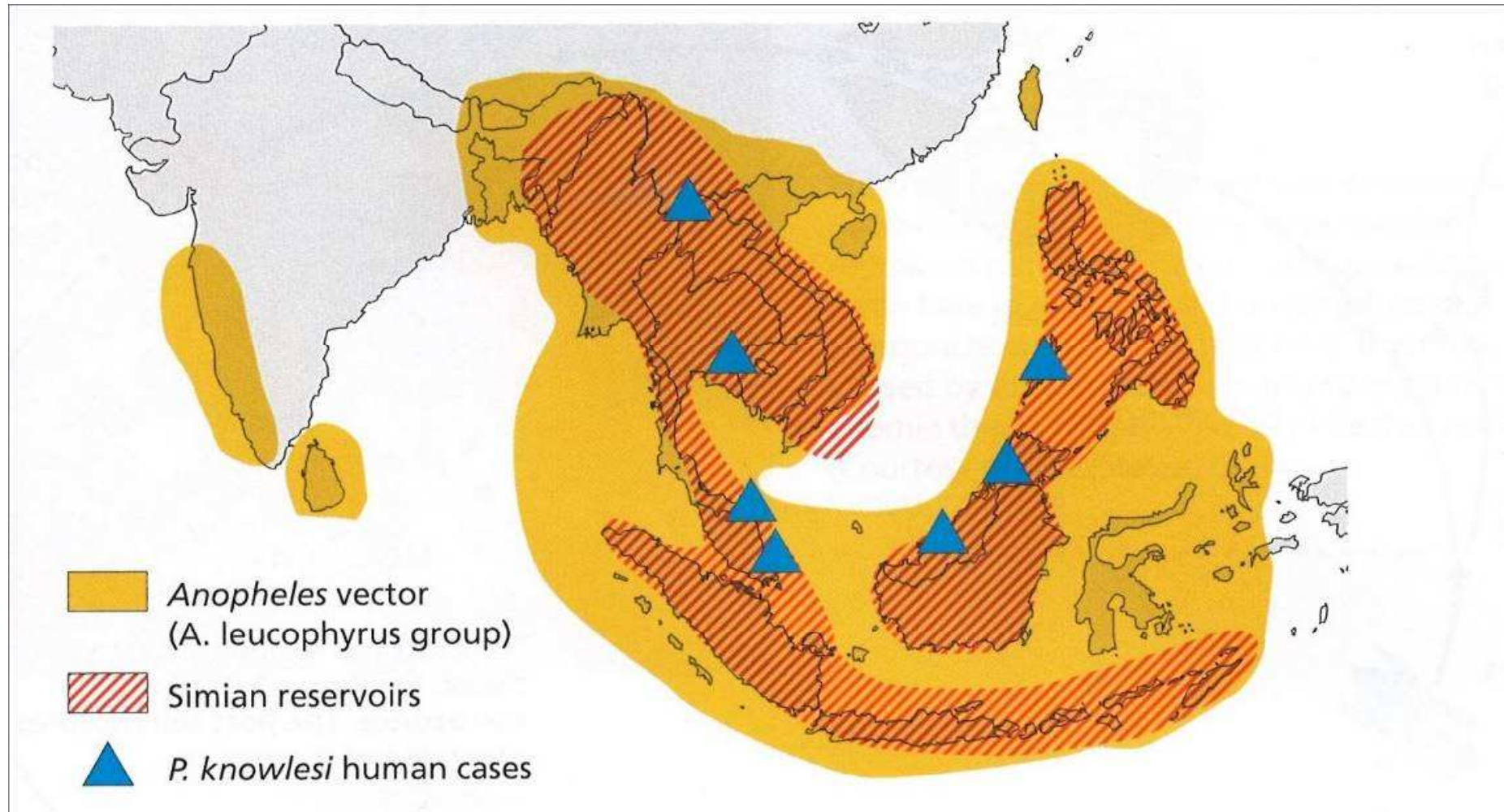
The figure shows normal urine (A) compared with a specimen of urine from a patient with blackwater fever undiluted (B) and diluted (C). Also shown are a normal serum sample (D) compared with that from a patient with blackwater fever (E).



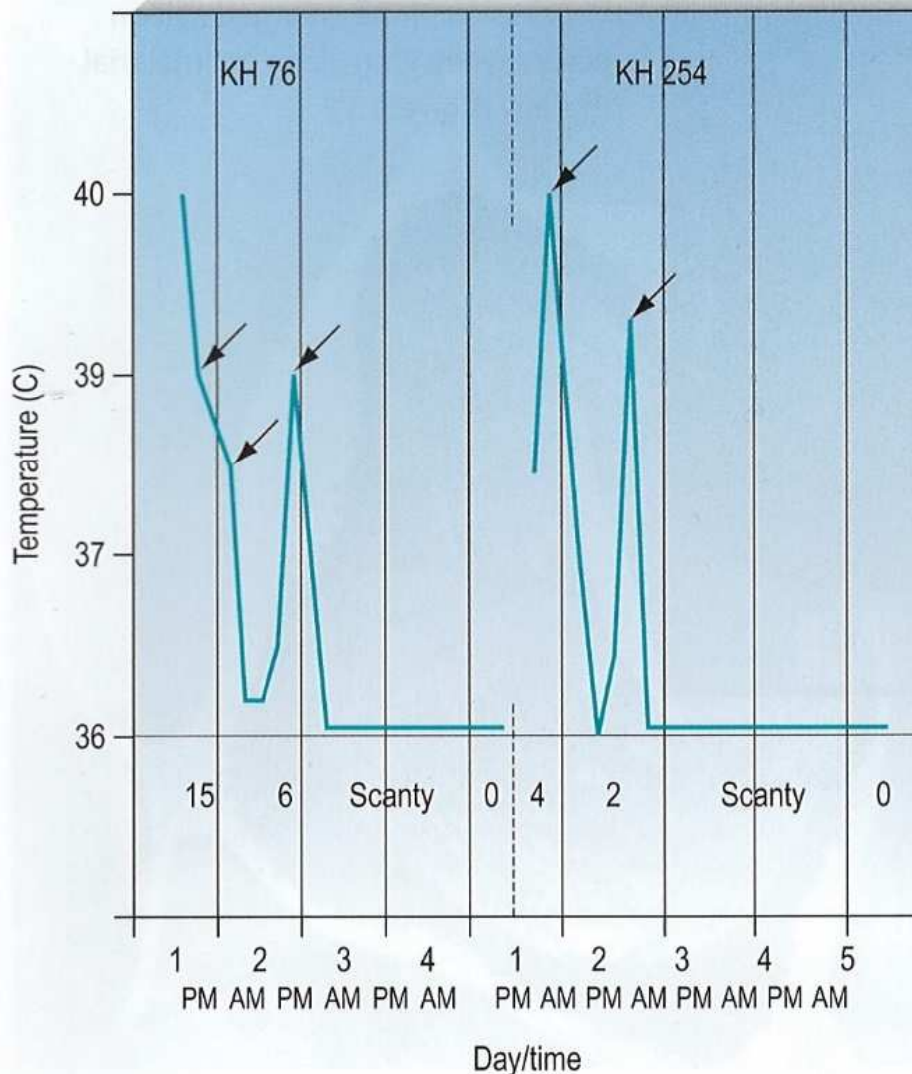
## 151 Liver in chronic malaria

In chronic infection, accumulation of malaria pigment (haemozoin) in the macrophages produces a dark brown coloration of liver and spleen.

# Plasmodium knowlesi



# Záznam průběhu teploty při *Plasmodium knowlesi*



## 181 Temperature charts showing quotidian fever in infection with *Plasmodium knowlesi*

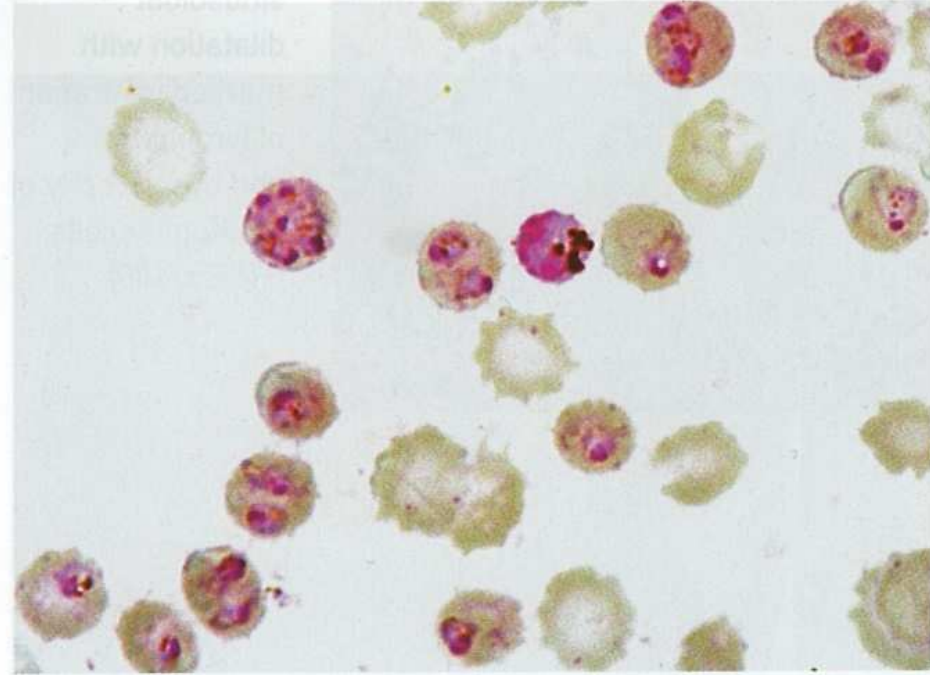
Genetic examination that detects characteristic DNA and RNA markers using specific PCR primers has revealed that human infection with this simian parasite is common in parts of the island of Borneo and isolated cases have been recorded in Thailand and peninsular Malaysia. It is the only malaria species that produces quotidian fever as shown in these extracts of the temperature charts from two patients in Sarawak where, in 1999, it represented about 20% of all malaria cases in some areas. Left, female aged 47; right female aged 16 years. The lower numbers indicate the parasites/μml of blood in a thin blood film. Arrows indicate dosage with paracetamol. The youngest blood stages bear a striking similarity to those of *P. falciparum* and the later stages and gametocytes to those of *P. malariae*. Infections usually respond rapidly to treatment with any standard antimalarial (Adapted from originals provided courtesy of Professor Balbir Singh and Dr David LK Sung.).

# Normální hostitel *Plasmodium knowlesi* *Macaca fascicularis*



**182 *Macaca fascicularis*, the normal host of *P. knowlesi***

This long-tailed, crab-eating macaque is common over a wide range of south-east Asia from south-east Myanmar to Timor. (Photograph by Dr Anthony Sebastian)



**183 General view of a heavy infection with *P. knowlesi***

The peripheral blood often contains all stages of asexual parasites as well as gametocytes. The heavy infection in this thin blood film from a patient in Sarawak shows a typically asynchronous infection containing most of the asexual stages and a macrogametocyte. (Giemsa  $\times 850$ ). (Courtesy of Dr David LK Sung.)



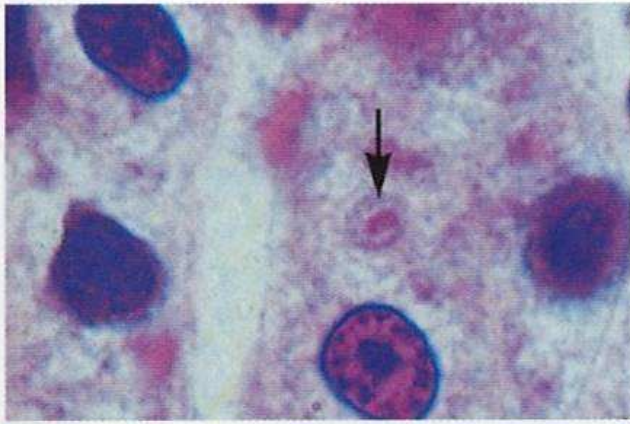
# Příznaky a trvání nemoci

**Table 15.5 Disease severity and duration**

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Severity of initial paroxysms	Moderate to severe	Mild	Mild to moderate	Severe
Average parasitemia (per mm <sup>3</sup> )	20 000	9 000	6 000	50 000–500 000
Maximum parasitemia (per mm <sup>3</sup> )	50 000	30 000	20 000	2 500 000
Symptom duration (untreated)	3–8+ weeks	2–3 weeks	3–24 weeks	2–3 weeks
Maximum infection duration (untreated)	5–8 years*	12–20 months*	20–50+ years	6–17 months
Anemia	++	+	++	++++
Other complications			Renal	Cerebral

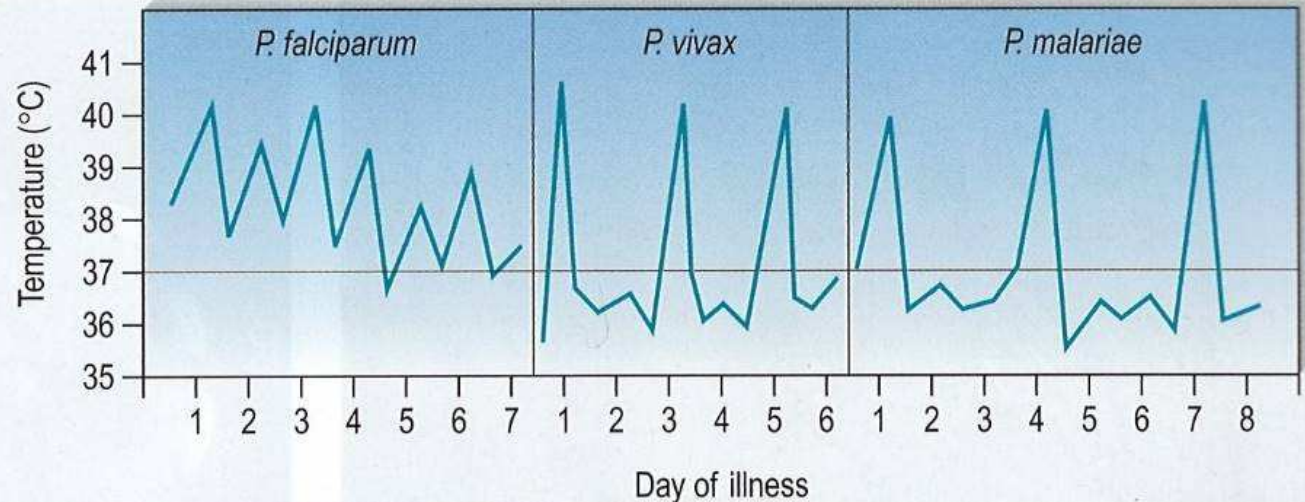
\* Includes relapses from the hypnozoite stage.

# Terciana a kvartana – typ horečky



## 115 Hypnozoite of *Plasmodium cynomolgi*

Enlarged view of a single hypnozoite. (Giemsa – colophonium technique  $\times 2000$ ).



## 116 Tertian and quartan fever patterns

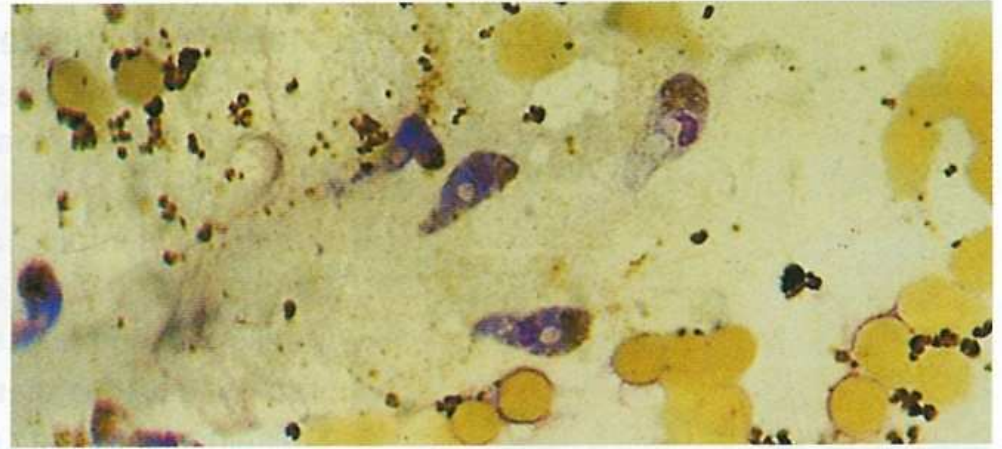
The asexual blood stages of *P. falciparum*, *P. vivax* and *P. ovale* require 48 hours to complete their schizogony. Fever is produced when the schizonts mature, i.e. at 48-hour intervals. This gives the classical tertian periodicity, which is, however, uncommon in a primary attack of *P. falciparum* malaria. *P. malariae* requires 72 hours and is associated with quartan fever, i.e. 72 hours between paroxysms.

# Vývoj samčích gamet, ookinety ve střevě



## 109 Development of male gametes

Male gametes develop by a process of flagellar extrusion, known as exflagellation, from microgametocytes contained in the bloodmeal in the midgut of the female anopheline. ( $\times 950$ )

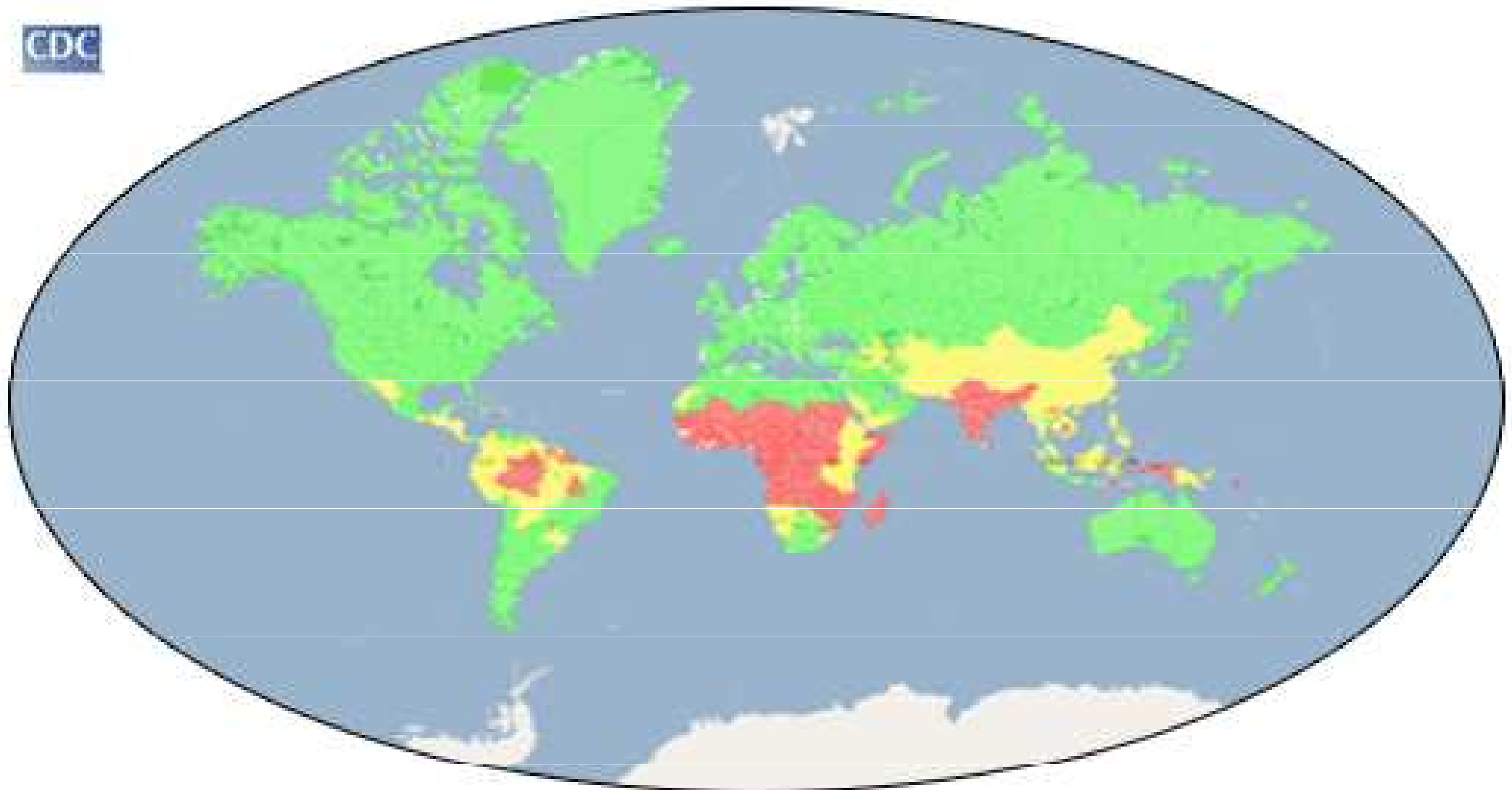



## 110 Ookinetes in midgut

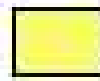
Male and female gametes fuse to produce motile ookinetes, which enter midgut epithelial cells. ( $\times 950$ )


# Epidemiologie malárie

CDC



 Malaria transmission occurs throughout

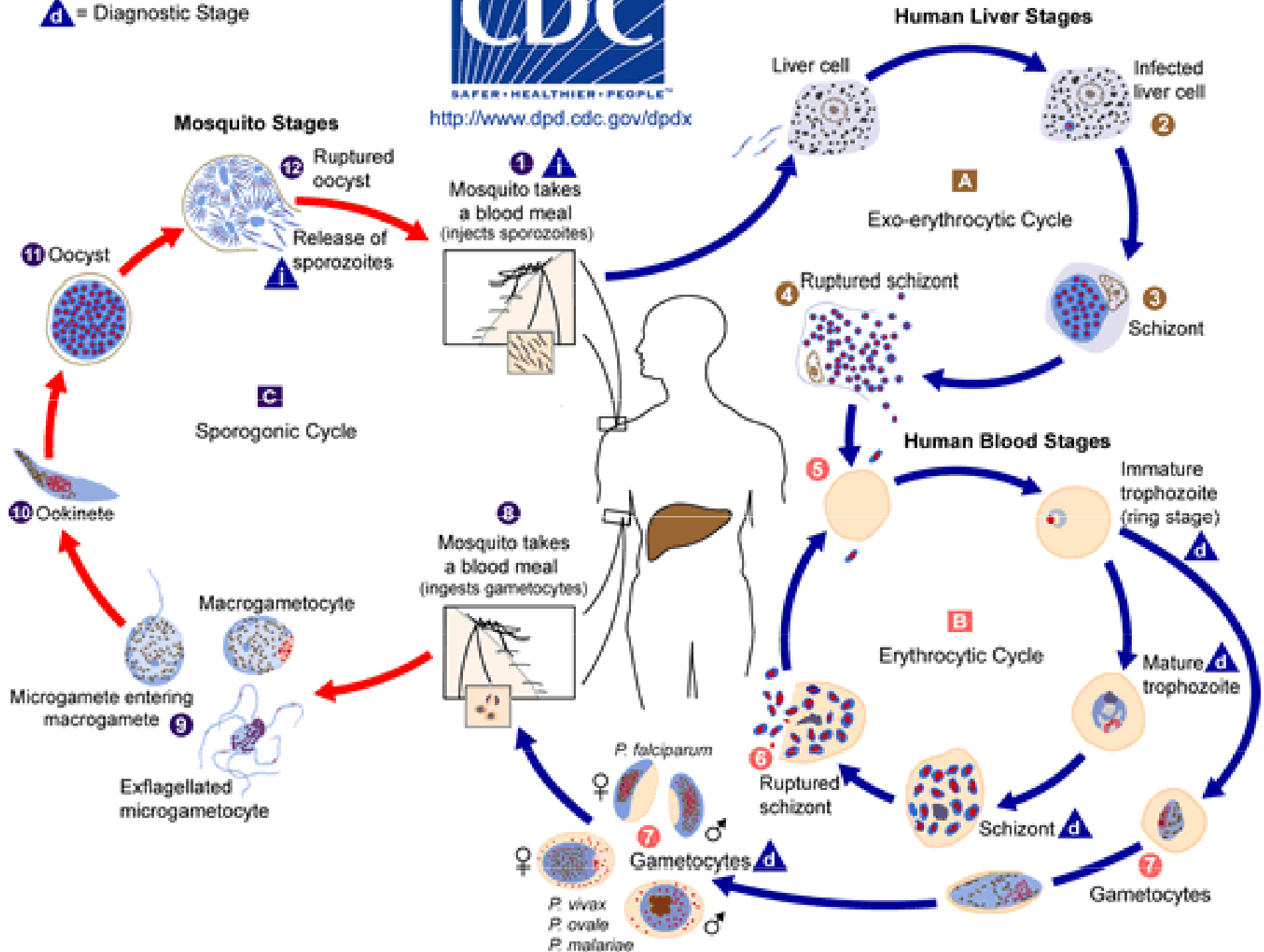
 Malaria transmission occurs in some parts

 Malaria transmission is not known to occur

**i** = Infective Stage  
**d** = Diagnostic Stage



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™  
<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>



# Epidemiologie

Vznik onemocnění - faktory: 1. **Malarická plasmodia**

různá virulence, podle lokálního kmene,

*P. vivax* v těle komárů 3 měsíce

*P. malariae* a *P. falciparum* 4 měsíce

## 2. **Člověk**

jediný vedlejší hostitel; *Anopheles* - hlavní hostitel

význam latentních nosičů a chronických malariků

sociální faktory - venkov

mléčná dieta - kojení dětí do 2-3 let = slabá parasitémie

## 3. **Komáři rodu *Anopheles***

jediní přenašeči a definitivní hostitelé, z 200 známých

druhů, 50 přenáší malárii; 15 druhů - hlavní vektor

*Anopheles elutus* - úplně domestikován (*P. malariae*)

*Anopheles superpictus* - teplomilný, rychle tráví a víc saje

*Anopheles atroparvus* a *A. labranchiae* - blízkost člověka

## 4. **Faktory klimatické a terénní**

v tropech anofelové aktivní po celý rok, v mírném pásmu hibernují, letní izoterma 16°C

# Líhniště vytvořená uměle člověkem



(a)



(b)

a) Konteinery na vody –  
plantáže v JV Asii

b) Barely se stojící vodu  
na zahradě v jižní Anglii

c) Larvy komárů s dobře  
patrným dýchacím sífem.



# Bromélie v amazonských pralesích



## 108 A bromeliad in the Amazonian rain forest

Bromeliads provide breeding sites for *Anopheles (Kerteszia) bellator* and *Anopheles (Kerteszia) cruzi*. These species are found from the Caribbean islands south to Brazil. The females feed mainly before or just after dusk, in shaded woody areas or in houses, but they are generally exophagic. Up to 1% of *A. bellator* have been found to be naturally infected with sporozoites in the hills above Rio de Janeiro, Brazil, where this species is considered to be a secondary vector. Some South American vectors of this subgenus breed in the axils of bromeliads, the destruction of which is only possible on a very limited scale in most endemic areas. The adults bite outdoors rather than inside houses. Consequently, the control of these vectors by insecticides is often extremely difficult.





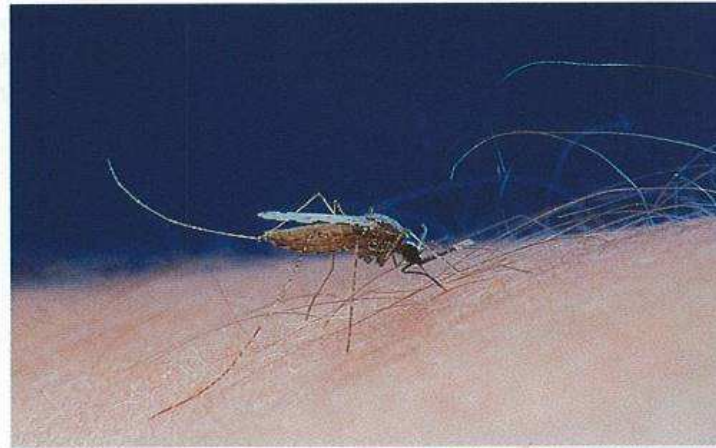
### 105 Breeding site of *Anopheles gambiae* in west Africa

*A. gambiae* and closely related species are the most dangerous malaria vectors in tropical Africa. *A. gambiae* breeds in small temporary collections of fresh surface water exposed to sunlight and in such sites as residual pools in drying river beds. The majority of important vectors in other parts of the world are also surface-water breeders. Malaria control operations since the early 1950s were based mainly on the destruction of house-haunting anopheline vectors by DDT or other insecticides sprayed on the interior walls where mosquitoes usually rest before and/or after feeding; larviciding played a relatively minor role (see 190, 191).



### 106 Female *Anopheles stephensi* emerging from pupa

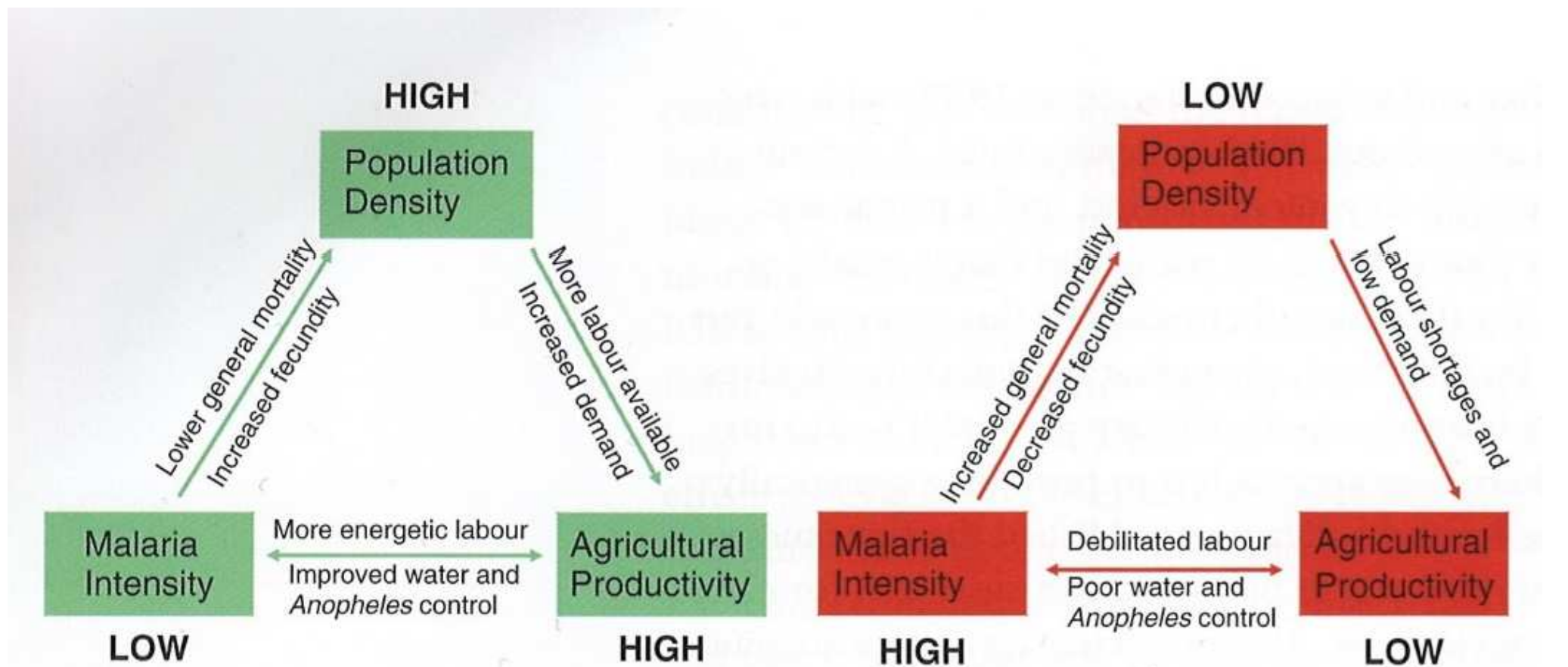
This is a peridomestic mosquito that is responsible for the transmission of malaria in urban areas over a wide geographical range from the east of the Arabian peninsula, through central Asia to Pakistan and India and as far east as Burma. It breeds mainly in water cisterns, domestic water tanks, wells and other collections of fresh water. In rural areas it breeds in fresh, clean water in ground pools but will also tolerate brackish water. *A. stephensi* is largely endophilic in western India but less so in such areas as Calcutta in the east. Although zoophilic by choice, *A. stephensi* is a very efficient malaria vector, particularly in urban areas. (× 4)



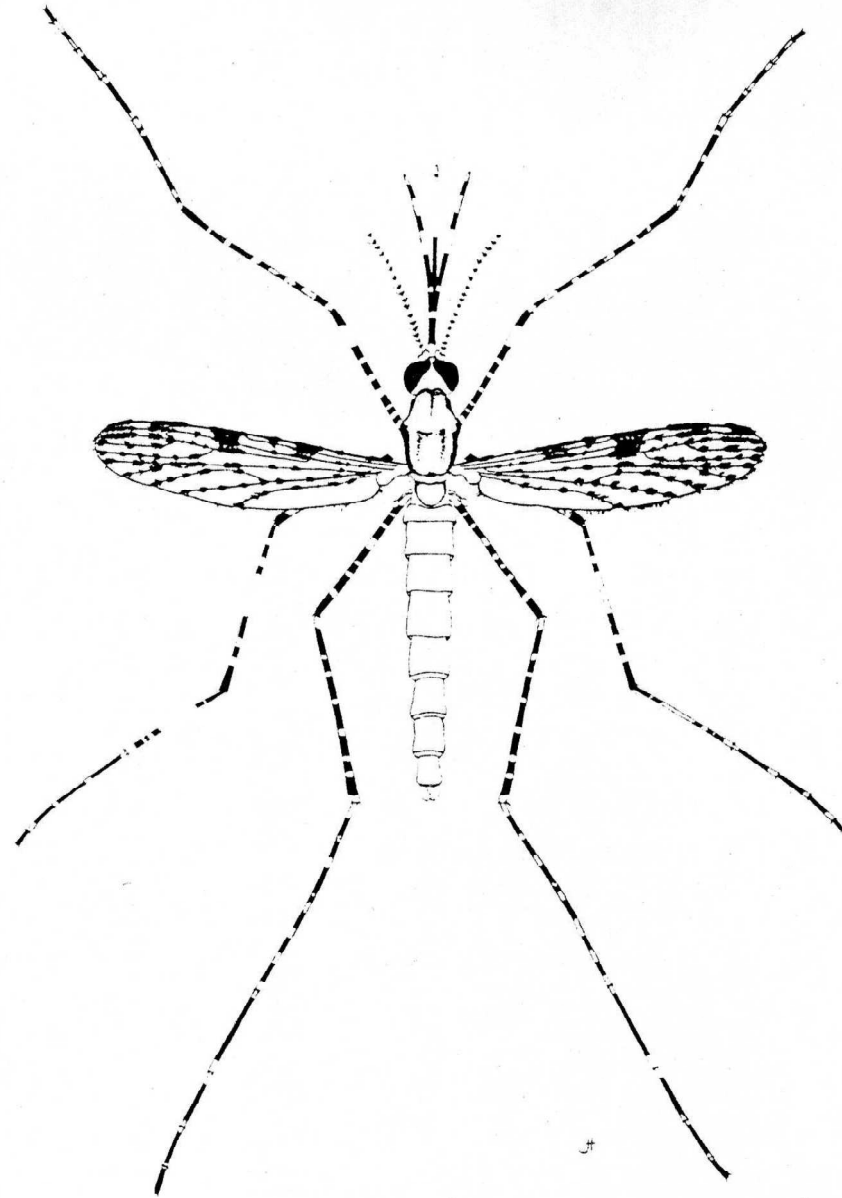
### 107 *Anopheles gambiae* probing

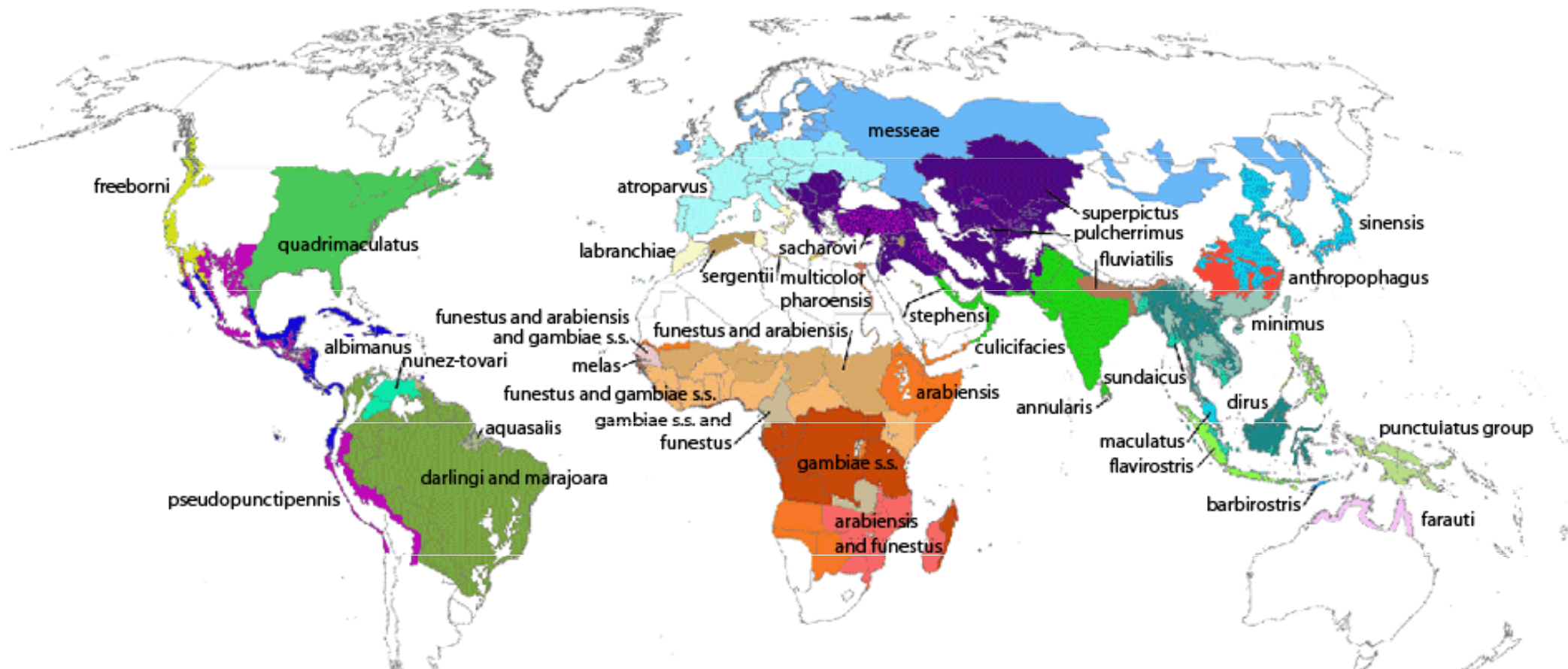
Malaria is transmitted by numerous species of female *Anopheles* mosquito (see Table 6). Most species bite indoors at night but some are outdoor-feeding. The adults are distinguished from culicine mosquitoes by the structures of the antennae and palps. (See also 5 and 7.) (× 4)

# Model vlivu malárie na činnost člověka



# Vektor- biologie





**Anopheles**

- |                           |                           |   |                      |
|---------------------------|---------------------------|---|----------------------|
| ○ No vector               | ● funestus and arabiensis | ● melas                                 | ● pulcherrimus       |
| ● albimanus               | ● barbirostris            | ● funestus, arabiensis and gambiae s.s. | ● messeae            |
| ● annularis               | ● culicifacies            | ● funestus and gambiae s.s.             | ● minimus            |
| ● anthropophagus          | ● dirus                   | ● gambiae s.s.                          | ● multicolor         |
| ● arabiensis              | ● farauti                 | ● gambiae s.s. and funestus             | ● nunez-tovari       |
| ● arabiensis and funestus | ● flavirostris            | ● labranchiae                           | ● punctulatus group  |
| ● aquasalis               | ● fluviatilis             | ● maculatus                             | ● pharohensis        |
| ● atroparvus              | ● freeborni               | ● darlingi and marajoara                | ● pseudopunctipennis |
|                           |                           |   | ● sacharovi          |
|                           |                           |   | ● sergentii          |
|                           |                           |   | ● sinensis           |
|                           |                           |   | ● stephensi          |
|                           |                           |   | ● sundaicus          |
|                           |                           |   | ● superpictus        |

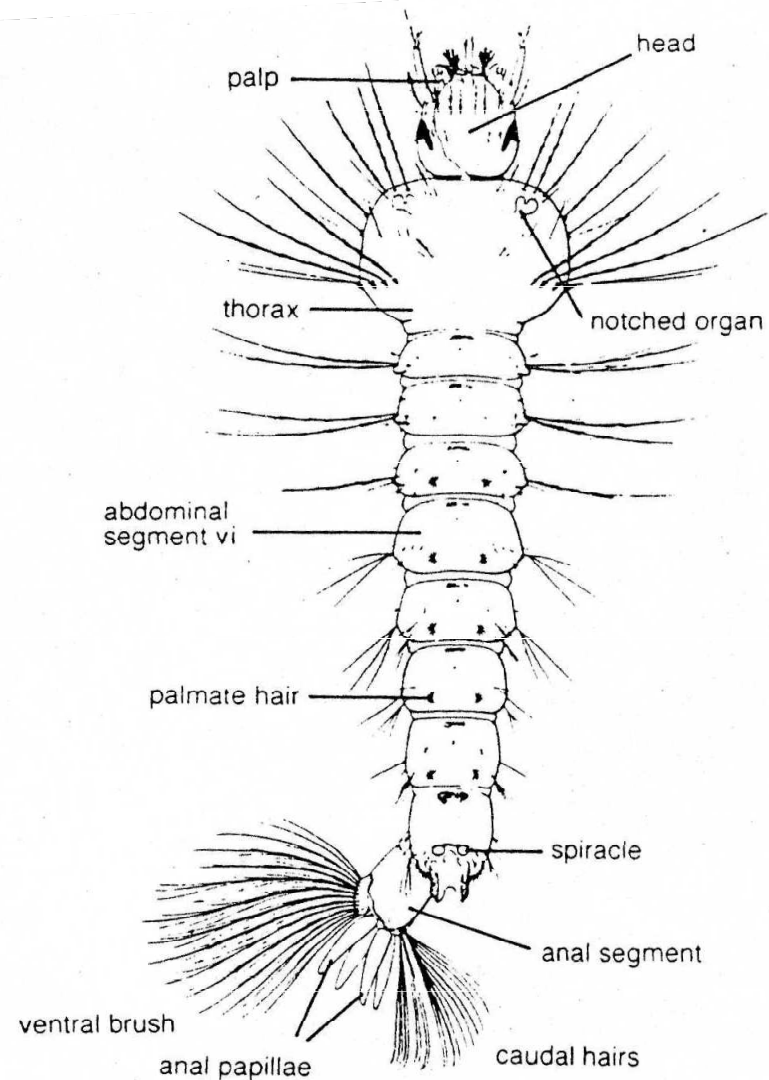
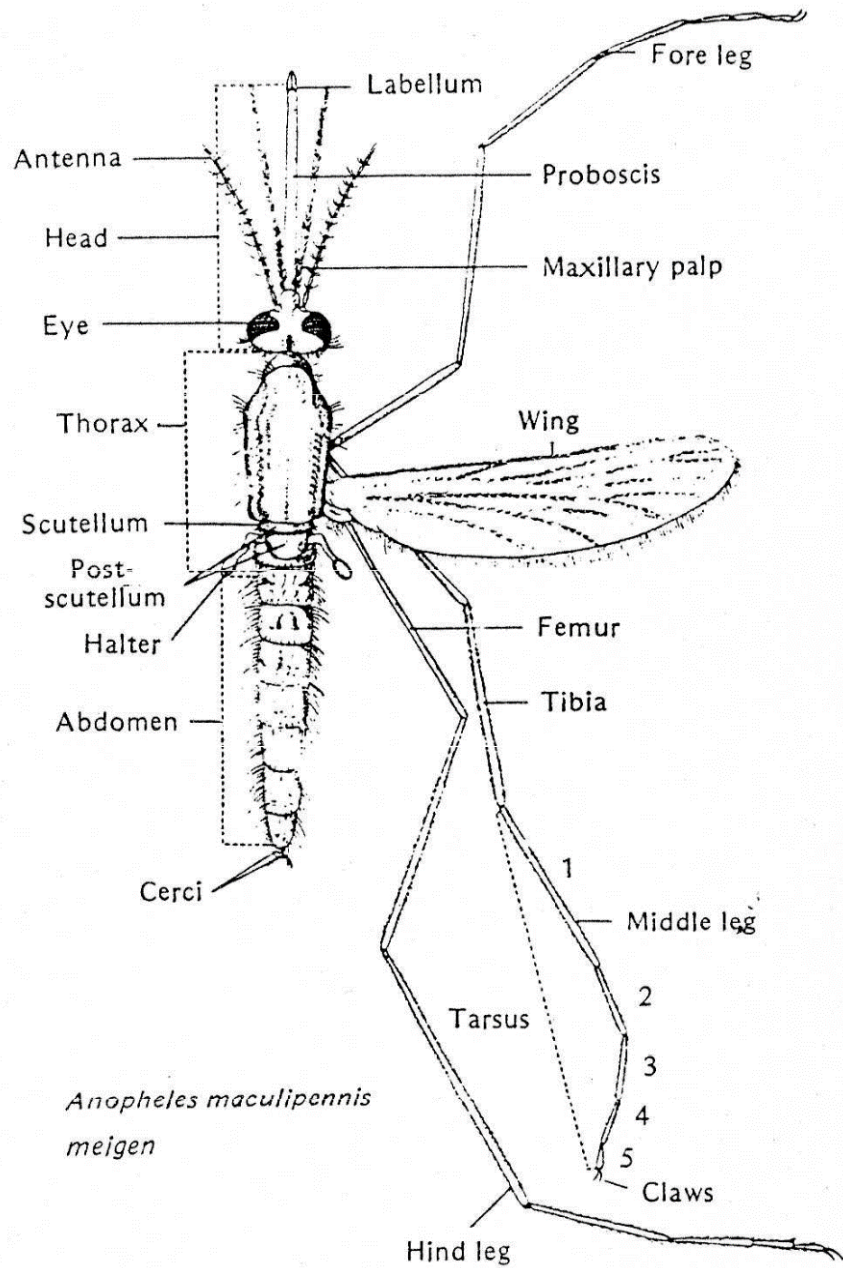
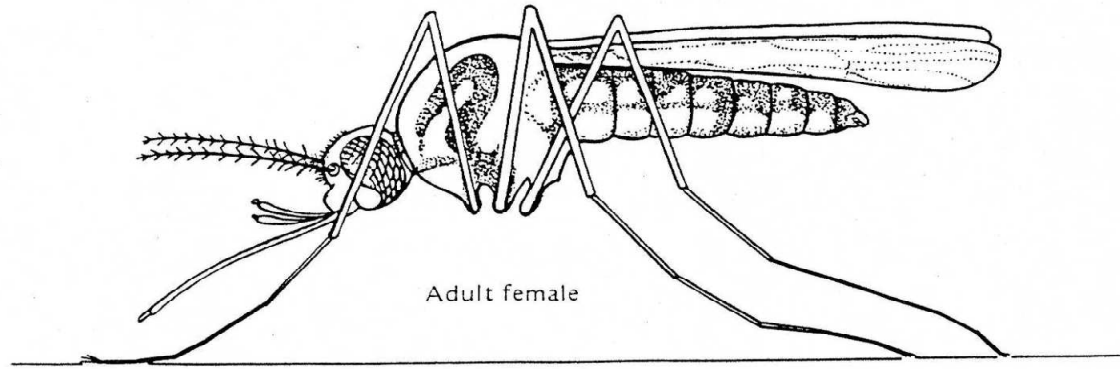
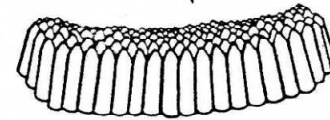


FIGURE 47.2 A diagram of a female anopheline mosquito, *Anopheles maculipennis*, to show major anatomical features.

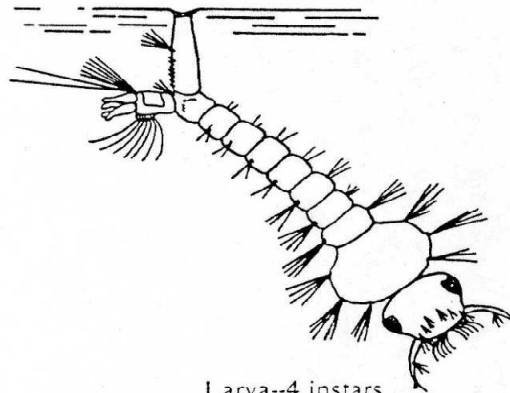


Adult female

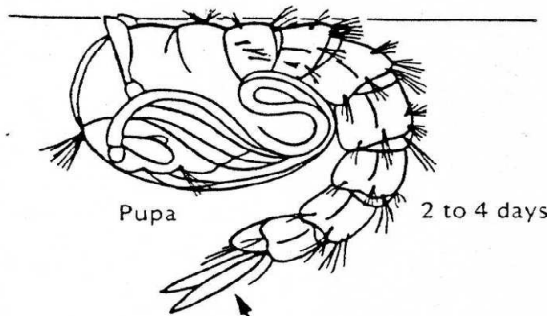
Eggs laid  
in rafts



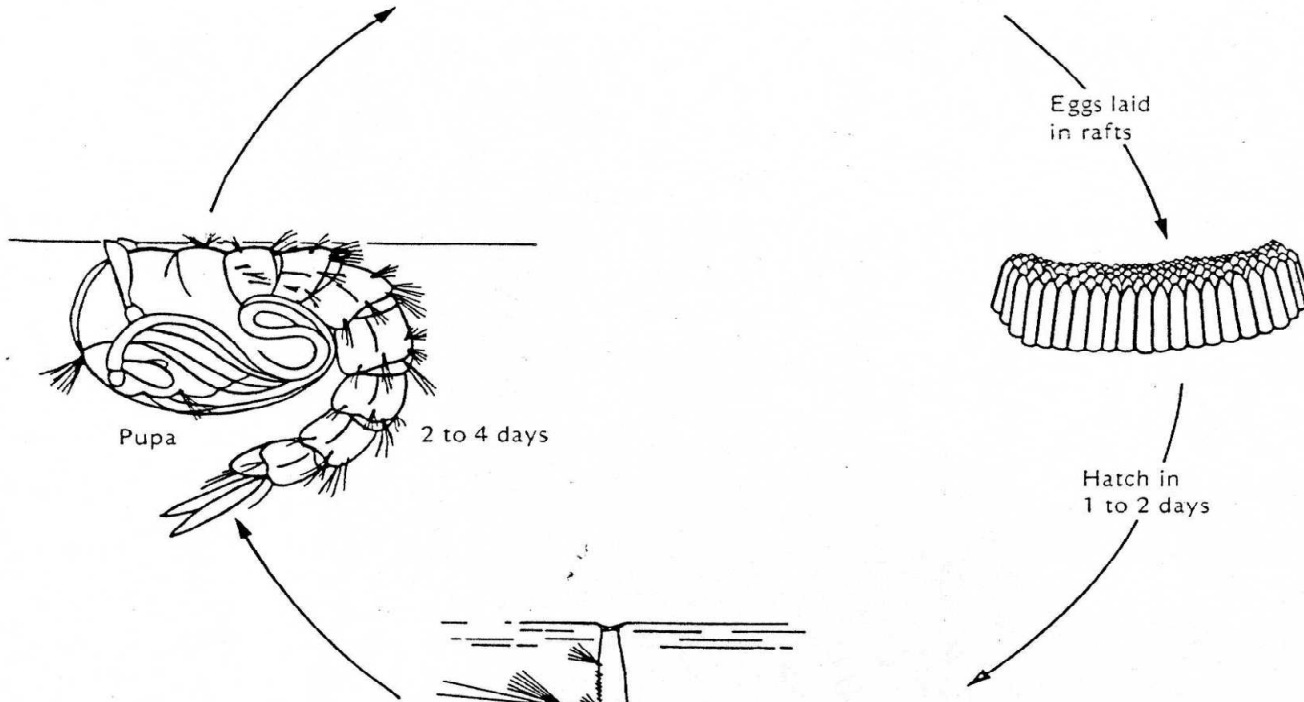
Hatch in  
1 to 2 days

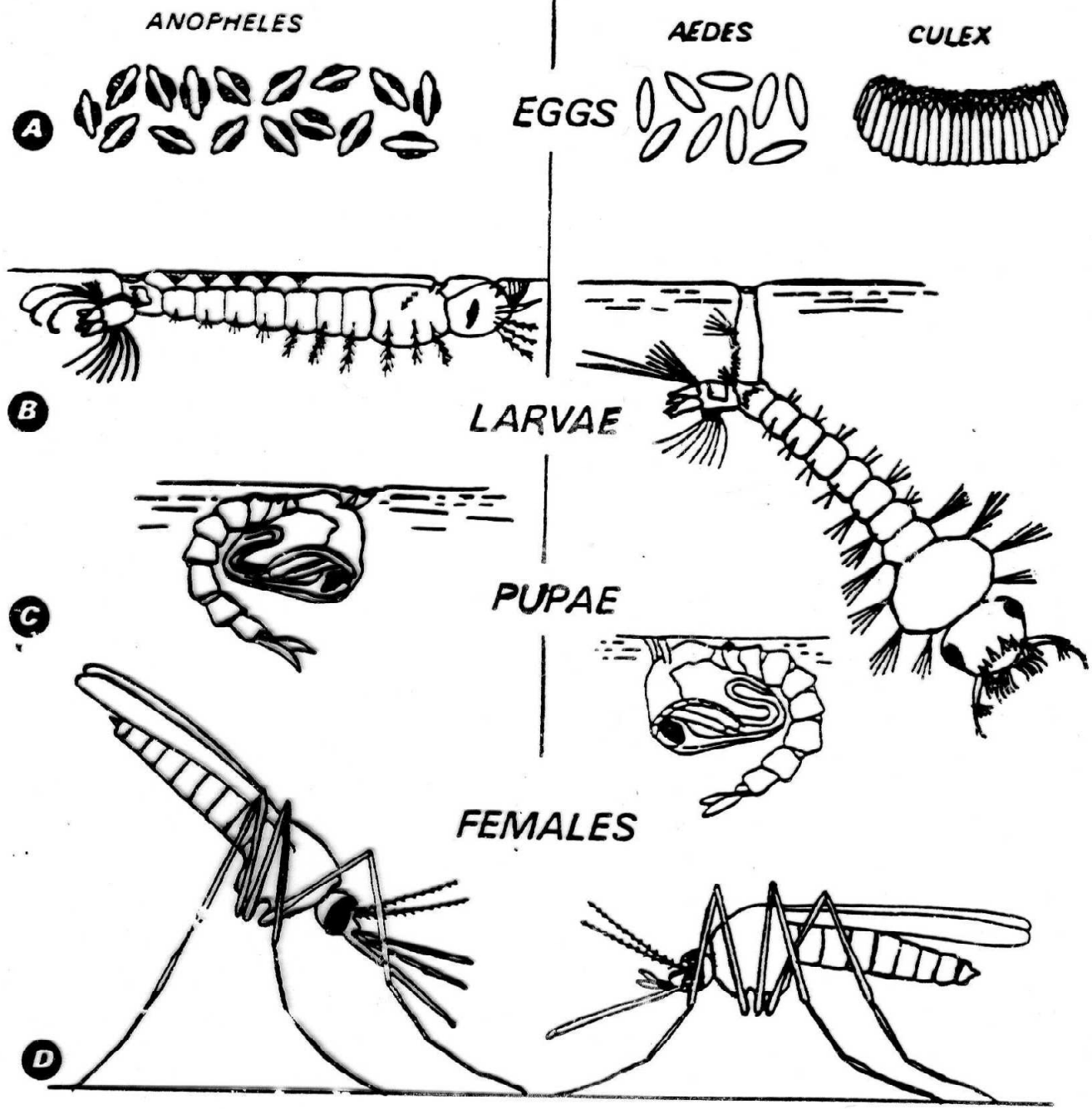


Larva--4 instars  
3 to 30 days



Pupa 2 to 4 days





## Tribus: **Anophelini**

Patří sem rody *Chagasia* a *Anopheles*. K významným zástupcům na území střední a severní Evropy náleží tyto druhy: *A. maculipennis*, *A. messae*, *A. atroparvus* a *A. labranchiae*.

Komplex druhů *Anopheles maculipennis* tvoří morfologicky velmi příbuzné druhy. Při sezení svírá osa jejich těla s podkladem ostrý úhel, konec zadečku larev je bez dýchacího siphonu a jejich tělo leží rovnoběžně s hladinou.

### ***Anopheles maculipennis***

Saje na ptácích a savcích včetně člověka. Vektor malárie a viru Čalovo.

### ***Anopheles messae***

Náš nejhojnější zástupce tohoto rodu., Za rok má 3 generace, zimují oplodněné smičky, vektor malárie.

### ***Anopheles atroparvus***

Vektor malárie, 2-3 generace za rok.

### ***Anopheles labranchiae***

U nás ojedinělý, vektor malárie



# Eradikace malárie

## Eradikace malárie

Eradikace = úplná eliminace patogenního agens z geografické a politické oblasti.

Možnosti eradikace malárie diskutovány již od 40. let

Faktory umožňující vypracování **eradikačního programu**:

1. omezený počet hostitelů rodu Plasmodium. Lidské druhy napadají pouze člověka
2. komáři rodu Anopheles zůstávají po nasátí vždy v klidu
3. Bylo vyvinuto DDT a otestováno během 2. SV. Jeho vysoká toxicita vůči hmyzu a dlouhodobý účinek z něj činilo ideální prostředek pro boj s komáry.
4. Byly vyvinuty účinné chemoterapeutické a chemoprophylaktické prostředky otestované během 2.SV.

# Program eradikace

V roce **1955 WHO vyhlásilo celosvětový program eradikace** malárie ve všech oblastech.

Program měl tyto fáze:

1. Příprava
2. Útok
3. Konsolidace
4. Surveillance

Program měl úspěch pouze v některých oblastech světa: USA, některé ostrovy v karibské oblasti, západní Evropa, Austrálie.

Úspěch se nedostavil v tropech Ameriky, Afriky, Asie a na ostrovech v Tichém oceánu.

Okolnosti **úspěšné eradikace malárie**: 1. Existence jednoho vektoru odpočívajícího uvnitř budov



2. Úspěšné země měly relativně silnou ekonomiku a relativně vzdělané obyvatelstvo

3. V těchto zemích existovalo dostatečné množství kvalifikovaného personálu (zdravotníci, entomologové, technici atd.)

4. Stabilita vládních garnitur

5. Vlády měly zájem na eradikaci malárie a měly vůli a schopnosti ji uskutečnit

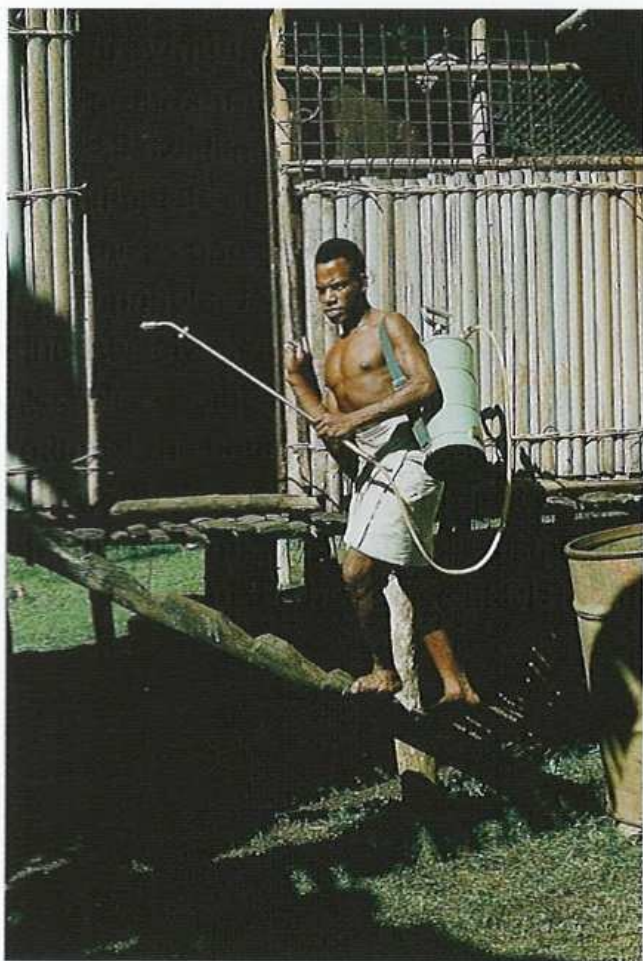
### **Současný stav:**

Neuspokojivá situace hlavně v Africe - z 250 miliónů obyvatel žije 230 v malarických oblastech. V roce 1974 pouze 4.43 milionu lidí žilo v oblastech, kde byla eradikace úspěšná. A 19,7 miliónů bylo chráněno částečně. Téměř 90% populace však trpí nedostatkem zdravotnický organizovaného ochranného programu

# Prevence a kontrola

- Chemoprolaxa – doporučené prostředky lékařem (před a nebo po cestě do endemické oblasti)
- Kontrola výskytu vektorů
  - Aplikace insekticidů (postřiky)
  - Moskytiéry (postele)
  - Repelenty (individuální ochrana)
- Hubení larev komárů
  - biologický boj

# Aplikace venkovního postřiku



## 190 Indoor house spraying in malaria control

The ambitious global programme that started in the 1950s to eradicate malaria by spraying the inside of all dwellings in endemic areas with long-lasting insecticides such as DDT failed to meet its objective in all but a few areas. Residual spraying still retains a place, however, as one of the effective means of controlling transmission in some areas, in spite of popular fears over the possible ecological hazards of deploying such organochlorines widely. Here a malaria worker is seen entering a village house in the north of Papua New Guinea to apply a DDT suspension to the inside walls. Although at the time that the photograph was taken house spraying radically reduced transmission in this holoendemic area, the project did not produce a lasting effect and the area remains highly endemic. Insecticide resistance has been, unfortunately, an all too frequent consequence of the mass use of DDT and other residual chemicals.

# Prevence malárie

- **Boj s komáry:** nutná znalost jejich biologie

Komáři jsou holometabolní hmyz silně vázaný na vodu.

Délka vývoje od vajíčka po dospělé se pohybuje od 3-4 dnů po několik týdnů, podle podmínek prostředí. Dospělý komár žije asi 1 měsíc.

Samičky komárů musí sát krev obratlovců - gonotrofický cyklus.

Déle žijící samička může mít až 5 snůšek vajíček.

Experimentálně bylo prokázáno, že jeden komár může nakazit až 40 osob. Z dob korejské války je znám případ, kdy se 52 osob nakazilo jedním komárem.

- Omezování výskytu komárů:
1. Chemické prostředky
  2. Environmentální management
  3. Biologický boj

# Hubení larev ve vodě a *Gambusia* a *Poecilia reticulata* –larvivorní ryby



## 191 Larviciding of anopheline breeding site near New Delhi

The management of larval breeding sites has been a traditional means of limiting malaria transmission and is still of value in specific circumstances. This figure illustrates the spraying with oil of a stream in which several species of anopheline vectors were breeding.



## 192 Larvivorous fish

Small freshwater fish such as species of *Gambusia* and *Poecilia reticulata* (seen here), which feed on mosquito larvae, still retain a minor but useful place in the control of vector breeding in peridomestic containers such as that harbouring the Indian malaria vector *Anopheles stephensi*.

## Způsoby ochrany před malárií:

1. osobní ochrana
2. boj proti vektor
3. boj proti parazitům



- **Osobní ochrana** spočívá především v těchto způsobech:

1. pečlivá prohlídka vnitřku domů nebo spánek pod moskytiérymi
2. použití repelentních prostředků
3. Vyhnout se kontaktu s komáry v době, kdy jsou tyto početní (úsvit, soumrak)



# Příprava moskytiéry



## 195 The mosquito net: an emerging method for malaria control!

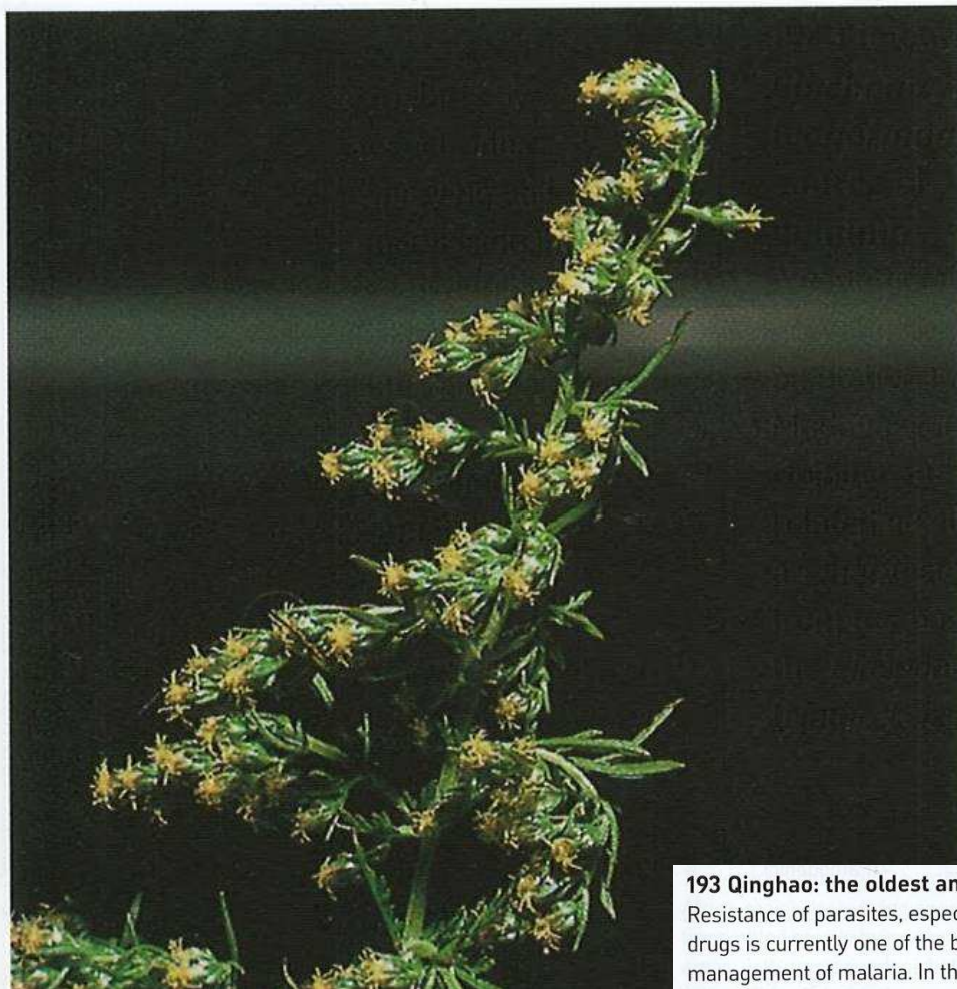
In addition to the widespread problem of multiple drug resistance in *P. falciparum*, vector control has failed in many countries because of insecticide resistance or other factors, some of them socioeconomic. Protection of the populations of endemic countries remains an elusive target. These obstacles have necessitated a vigorous search for additional, sustainable ways of preventing malaria. Field trials of mosquito nets impregnated with synthetic pyrethroids have given promising results in terms of lowering the rate of infected bites in the community, but are still far from eliminating transmission in most places. The situation is especially challenging in tropical Africa where transmission is very intense.

## Boj proti parazitům - léčení

- Přenos malárie při aplikaci drog injekcemi - případ onemocnění narkomanů ve 30. letech v New Yorku
- Přenos malárie při transfuzi - velmi ojedinělý
- Prenatální přenos malárie se může uskutečnit, je však velmi vzácný

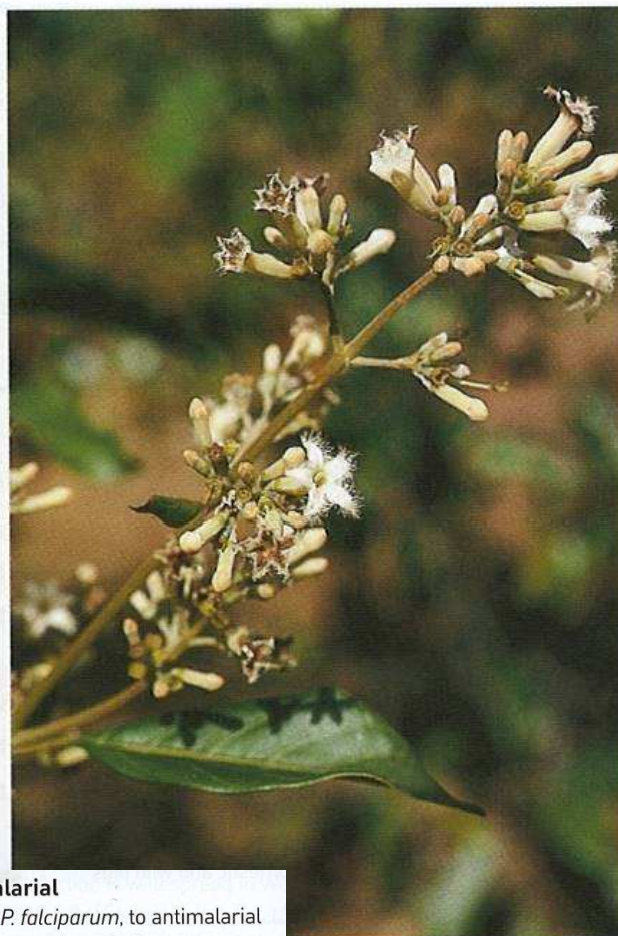


# Rostlina *Cinchona ledgeriana*



## 193 Qinghao: the oldest antimalarial

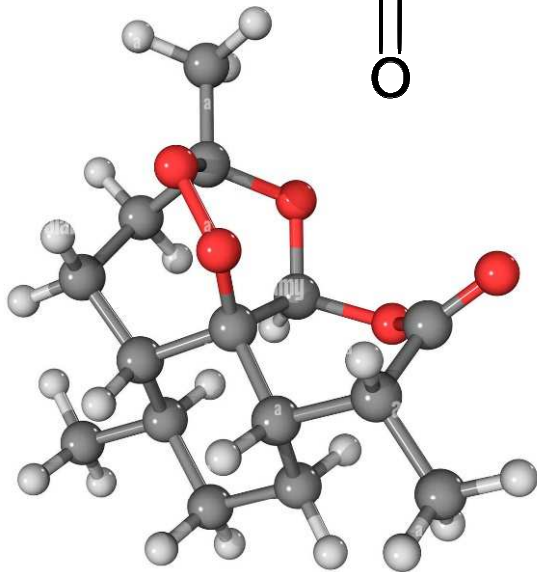
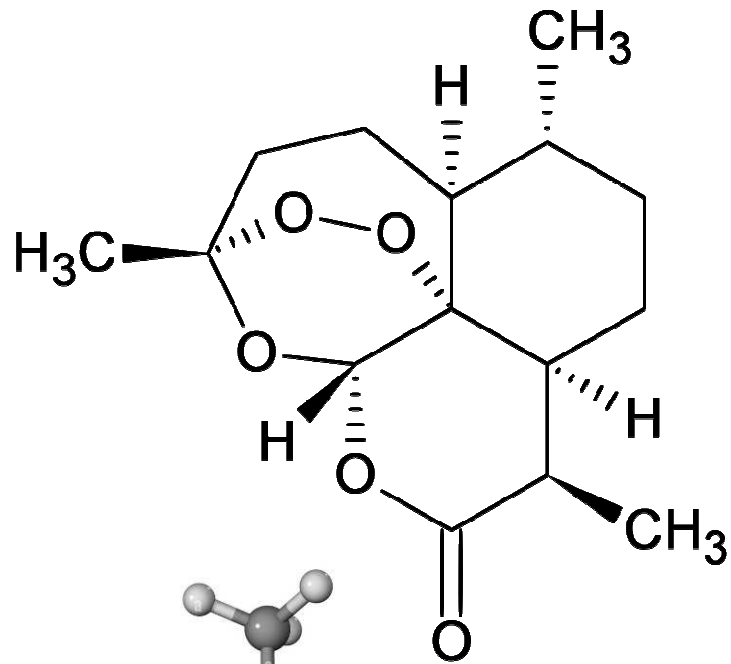
Resistance of parasites, especially *P. falciparum*, to antimalarial drugs is currently one of the biggest problems in the management of malaria. In the search for new drugs with which to combat drug-resistant malaria, attention has moved away from synthetic chemistry to a search for natural products, some of them used from time immemorial in traditional therapy. Among such remedies is qinghao (the Chinese wormwood, *Artemisia annua*), which has yielded one of the most potent compounds available currently: qinghaosu (artemisinin). Qinghao has been recorded as an anti-fever plant in traditional Chinese medicine for over 2000 years, considerably longer than the Peruvian plant that yields quinine (see 194), the beneficial effects of which were first recorded a mere 400 years ago. A number of semisynthetic derivatives and others based on the active pharmacore of artemisinin are now under development or clinical trial. (Natural size)



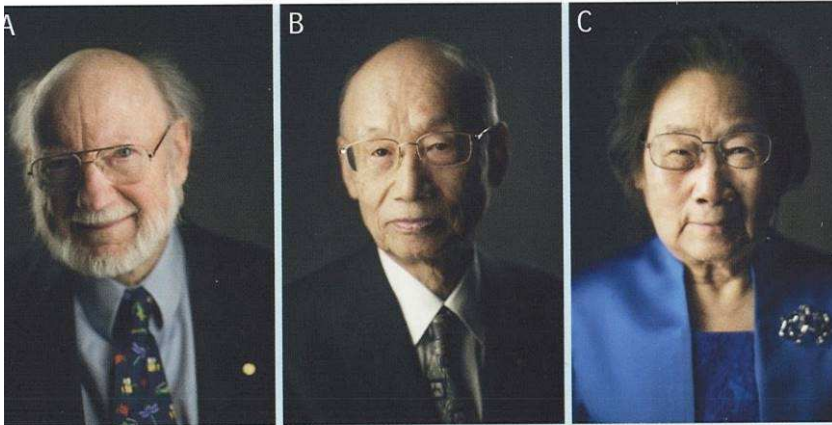
## 194 Flowers of *Cinchona ledgeriana*, the source of quinine

A young plant growing in a plantation in Madagascar. Quinine and related alkaloids are harvested from the bark of the *Cinchona* tree. (Natural size)

# Artemisinin účinné antimalarikum (*Artemisia annua*)



# Parazitologické nobelovky



## Parazitologické „Nobelovky“

**Nobelova cena!** Nejvyšší meta, jaké může vědec dosáhnout. Parazitologové získávají toto ocenění nejčastěji v kategorii fyziologie a lékařství. Pro parazitology byl velmi významný rok 2015, kdy byla Nobelova cena udělena **Williamu C. Campbellovi (A)** a **Satoši Omurovi (B)** za lék proti parazitickým hlísticím a **Tchu Jou-jou (C)** za příspěvek k léčbě malárie. Ale nebylo to zdaleka poprvé, kdy parazitologové takto „zabodovali“. Nobelovy ceny se předávají od roku 1901 a hned



## Patrick Manson

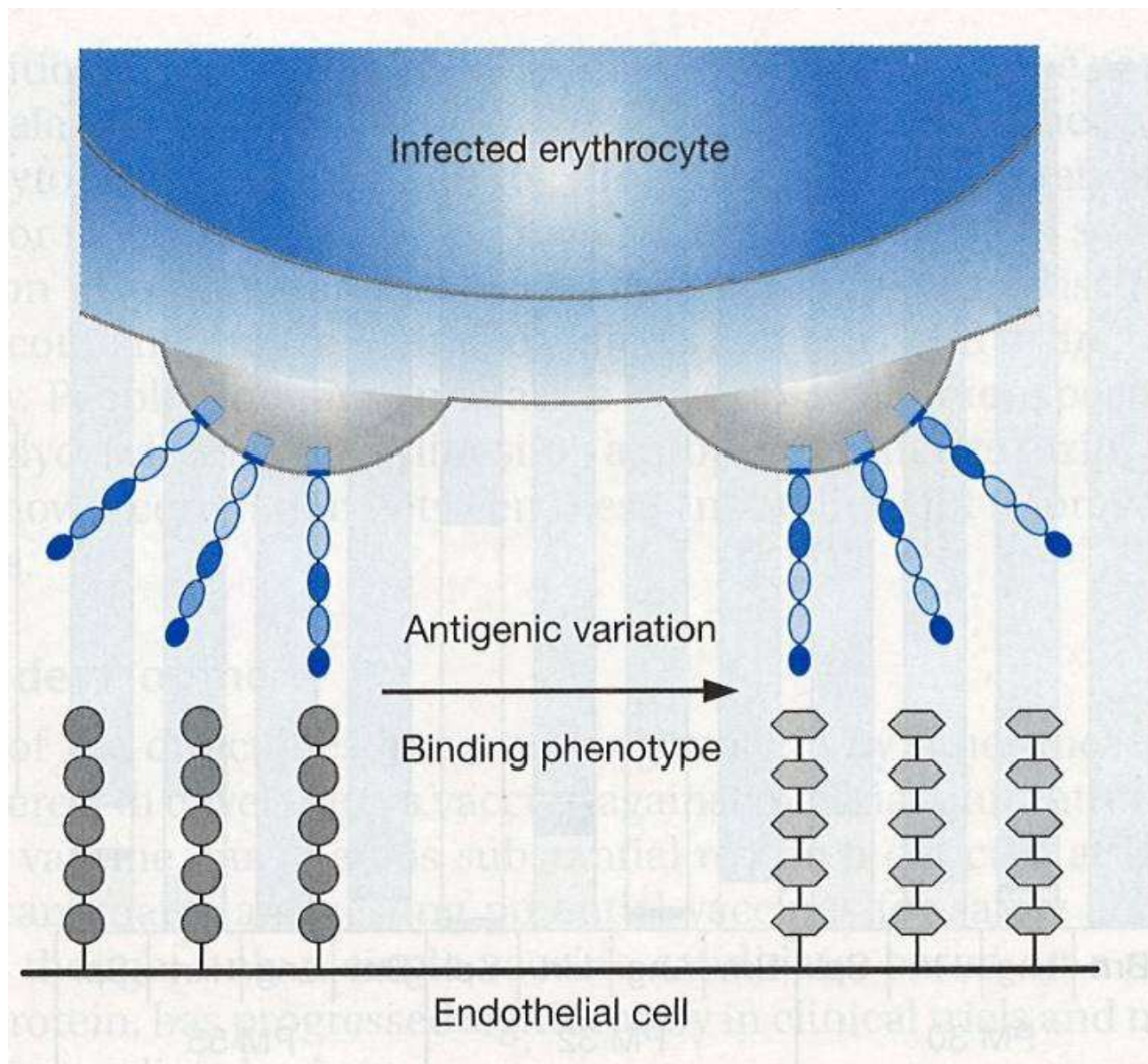
**Sir Patrick Manson (A)**, objevitel přenosu malárie přes komáry rodu *Anopheles* zobrazené zde na poštovních známkách (B), byl skotský lékař, který se narodil 3. října 1844 nedaleko Aberdeenu a zemřel 9. dubna 1922 v Londýně ve věku 77 let. (Zdroj: A, Wikipedia; B, archiv Jana Votýpky)

# Potenciální vakcinační strategie

**Table 15.9 Potential vaccine strategies**

Target	Protection	Mechanism
Sporozoite	Anti-infection	Prevent or eliminate liver stage
Merozoite	Antiparasite	Decrease efficiency of merozoite invasion
Infected erythrocyte	Antiparasite	Increase clearance of infected erythrocytes
Exo-antigens	Antidisease	Lower production of inflammatory cytokines
Sexual stages	Antitransmission	Eliminate gametes or prevent infection of mosquitoes

# Antigenní variace



Změny v expresi PfEMP1 alel

## Významné druhy rodu Plasmodium

Druh	periodicita	hostitel	vektor	mortalita
<i>P. falciparum</i>	48	člověk	Anopheles	+
<i>P. vivax</i>	48	člověk	Anopheles	-
<i>P. ovale</i>	48	člověk	Anopheles	+/-
<i>P. malariae</i>	<del>48</del> 72	člověk, opice	Anopheles	+/-
<i>P. knowlesi</i>	24	opice SS, člověk	Anopheles	-/+
<i>P. coatneyi</i>	48	opice SS, člověk	Anopheles	-/+
<i>P. cynomolgi</i>	48	opice SS, člověk	Anopheles	-
<i>P. simium</i>	48	opice NS, člověk	Anopheles	-
<i>P. galinaceum</i>	neprav.	kuře	Aedes, Culex	+
<i>P. juxtannucleare</i>	neprav.	kuře	Culex	+
<i>P. relictum</i>	12-36	holub	Culex, Aedes, Anopheles	+
<i>P. cathemerium</i>	24/48	vrabci, kanáři	Culex, Aedes, Anopheles	+
<i>P. berghei</i>	24	potkan	Anopheles durenii	-/+
<i>P. agamae</i>	neprav.	ještěrky	Lutzomyia Culicoides	-
<i>P. wenyoni</i>	neprav.	hadi	Culex	-



# Babesie - babesiosa

- Původce onemocnění
- Hostitelé
- Morfologie a diagnostika
- Životní cyklus a přenos

# Babesia - babesiosa

Zařazení do systému:

3. podtřída: Pirolasmia

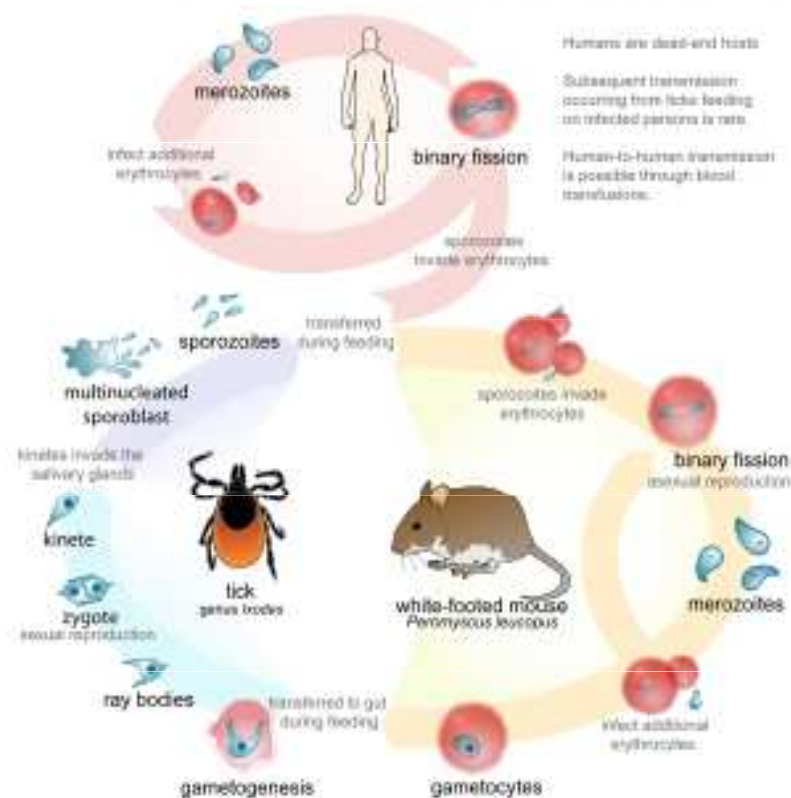
řád: Piroplasmida

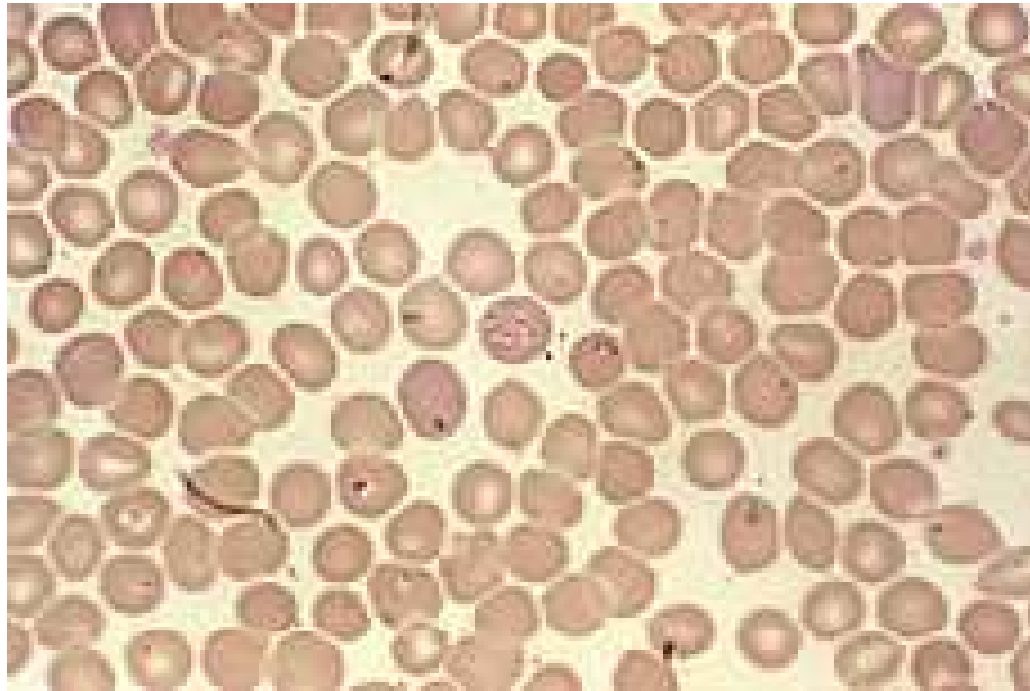
Piroplazmy jsou drobní intracelulární paraziti s vícehostitelským ŽC, vektorem jsou klíšťata, v nichž probíhá sexuální reprodukce cizopasníka, u obratlovců působí smrtelná onemocnění.

1. čeleď: Babesiidae

2. čeleď: Theileriidae

3. čeleď: Dactylosomatidae





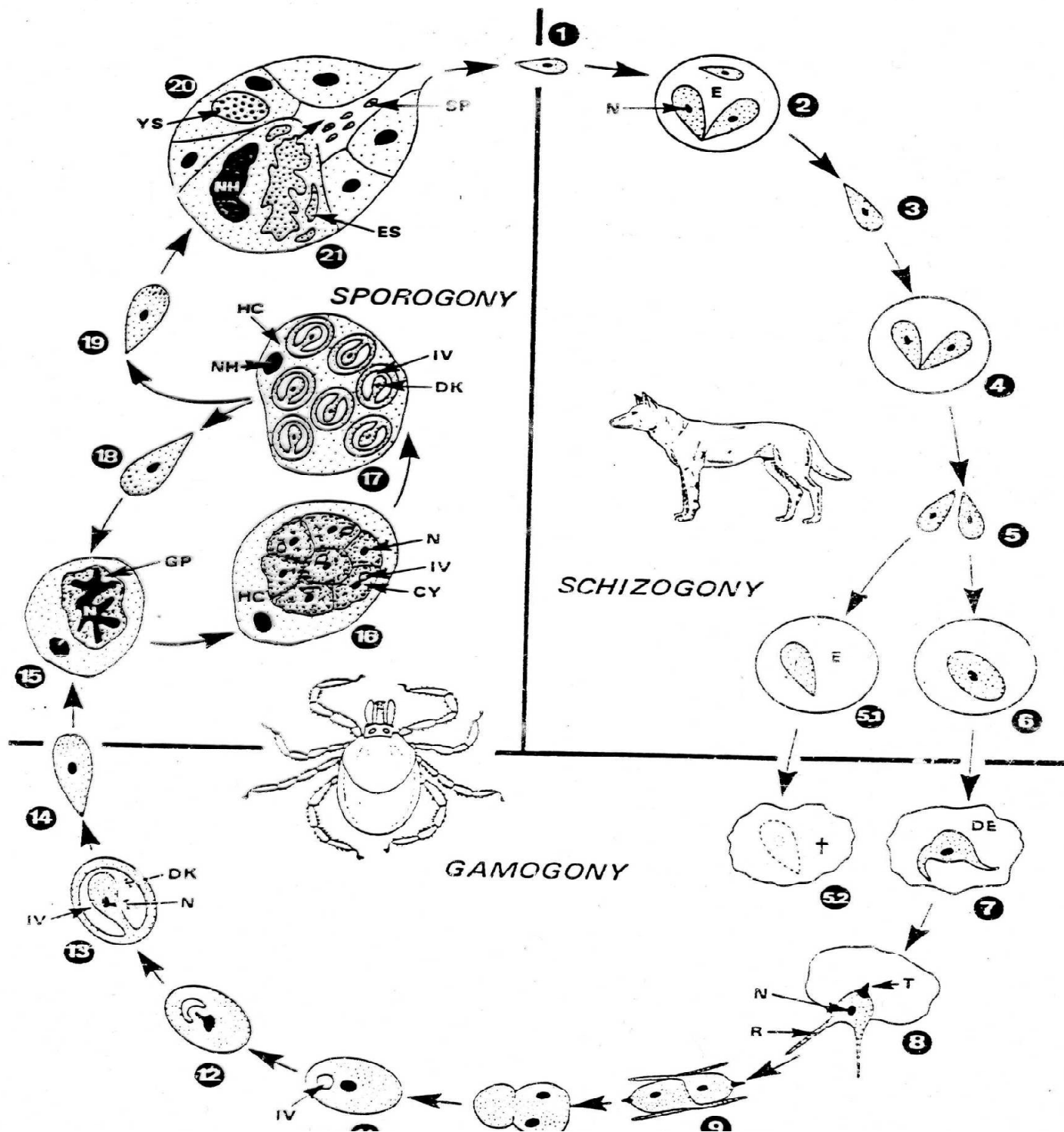
Babésie se u obratlovců vyskytují v erythrocytech, kde se množí binárním dělením. Gametocyty jsou nasáty klíštětem. Vývoj je komplikován tím, že parazit během svého ŽC projde 1-3 klíštěcími vektory. Nakažené klíště samo o sobě není infekční, ale nákaza přechází z larvy na nymfu (transstadiální přenos), z nymfy na imago a z imaga na larvu (transovariální přenos). Cyklus v obratlovcu začne inokulací parazita do krve. Ve vektoru jsou paraziti v epitelu střeva - vznikají zde analogie merozoitů - množí se a pronikají do různých buněk - u samic do vajíček - larva - nymfa - imago. Ookineta vzniklá fúzí jednojaderných gamet migruje přímo do slinných žláz přenašeče.

**Babésiosy** jsou horečnatá onemocnění - skleslost, žloutenka, anémie, poruchy oběhového systému a zažívání.

## Vybraní zástupci:

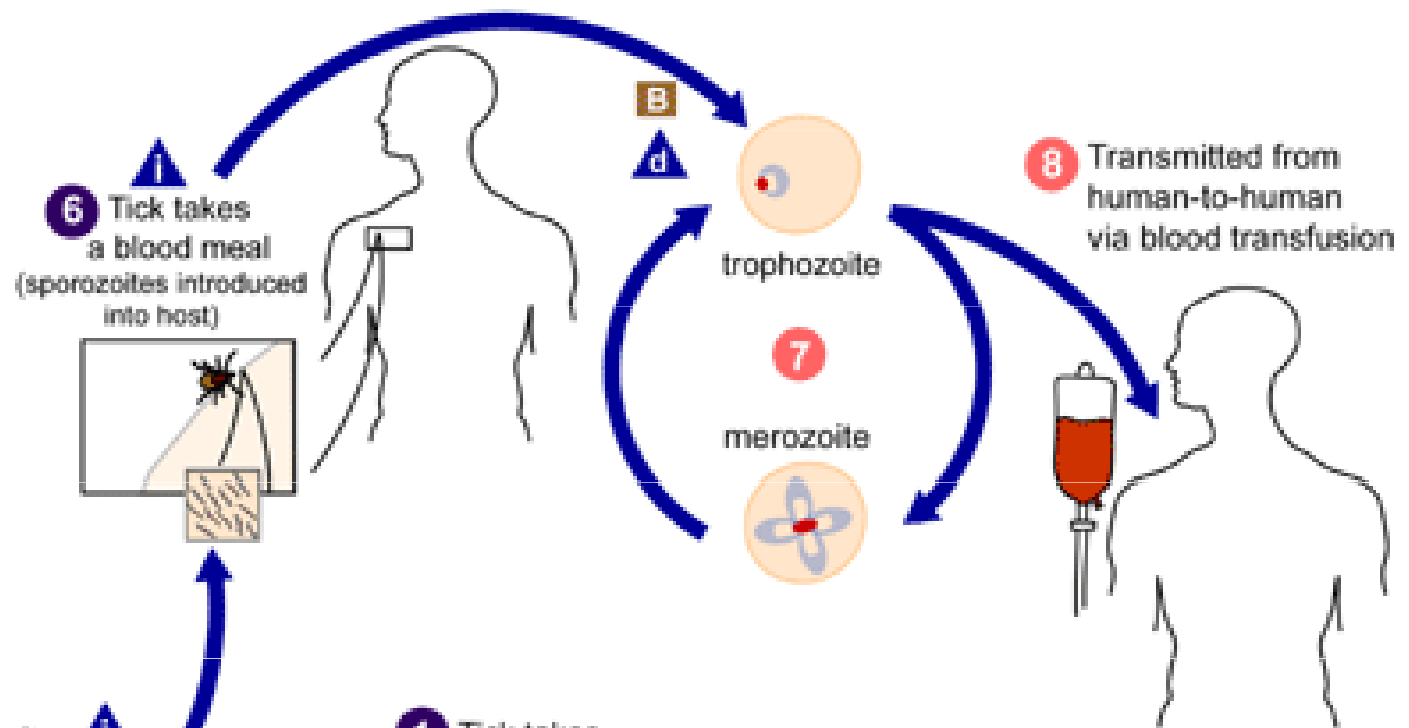
<b>Druh</b>	<b>hostitel</b>	<b>klíštěcí vektor</b>
Babesia bigenima	skot	Boophilus, Haematophysalis Rhipicephalus
Babesia bovis	skot	Boophilus Haematophysalis Rhipicephalus
<p>(U člověka se sníženou obranyschopností (AIDS, po operaci sleziny) tyto druhy vyvolávají i smrtelné onemocnění)</p>		
Babesia panthera	Felis silvestris Panthera leo	Rhipicephalus
Babesia caballi	kůň, mula, osel	Hyalonema, Dermacentor

# Babesia canis

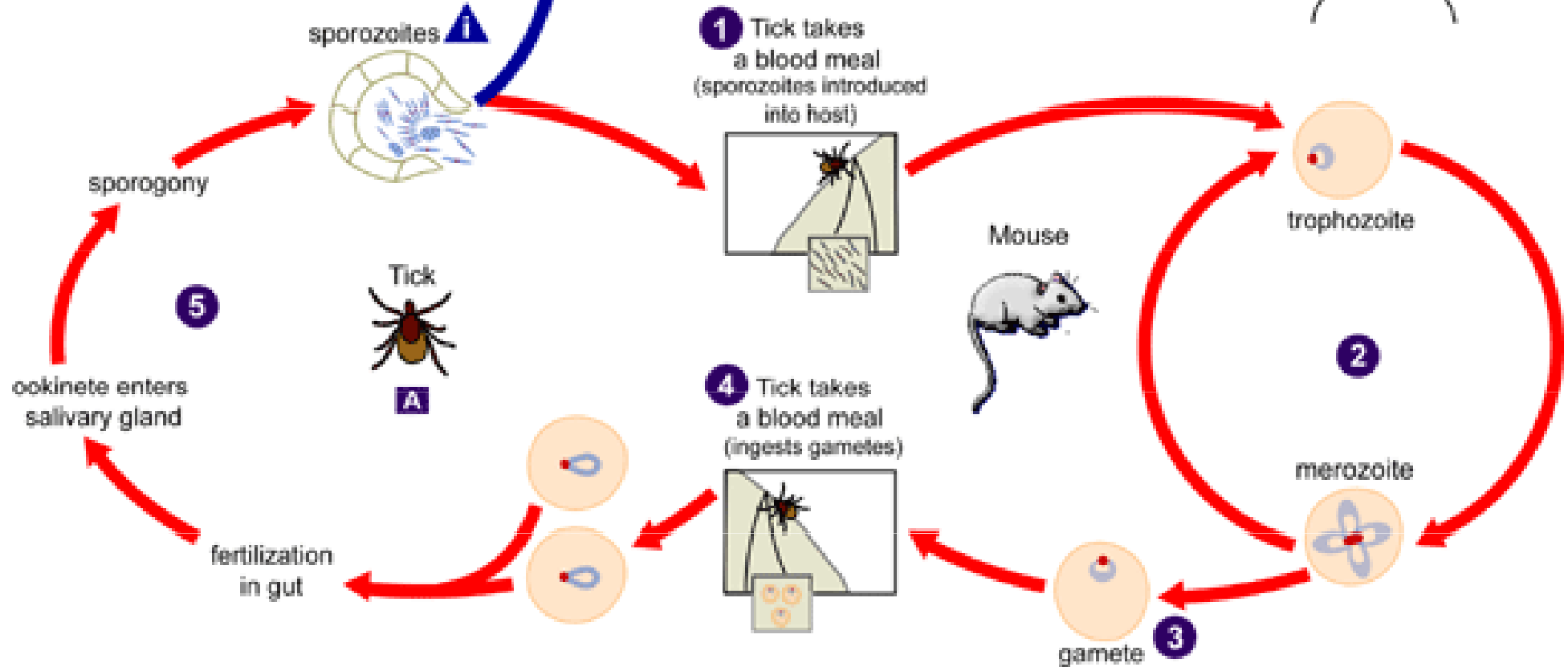




© 2010, Hocking, University of Tennessee



**i** = Infective Stage  
**d** = Diagnostic Stage



# Diagnostika

- Mikroskopické vyšetření
- Molekulární diagnostika (PCR)
- Serodiagnostika
- Inokulace pokusnému zvířeti

# Prevence a kontrola

- Použití ochranných sítěk při pohybu na území s výskytem klíšťat
- Repelenty na klíšťata
- Lidé podezřelí na historii symptomatické babesiósy nesmí dávat krev



**Děkuji za pozornost**



