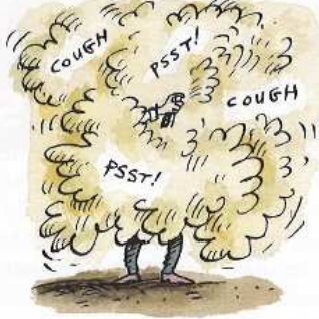


# SOME SYMPTOMS OF MOSQUITO FEAR!

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:

Úvod do problému

Historie malárie

*Plasmodium* - původce

Rozšíření a výskyt

Životní cyklus

Průnik do buňky

Zástupci – druhy malárie:

• *Plasmodium vivax*

• *Plasmodium malariae*

• *Plasmodium ovale*

• *Plasmodium falciparum*

Onemocnění – formy

Klinické příznaky

Srpková anémie

Patogenita

Diagnostika

Epidemiologie

Vektor – základní údaje o biologii

Eradikace malárie

Terapie a prevence

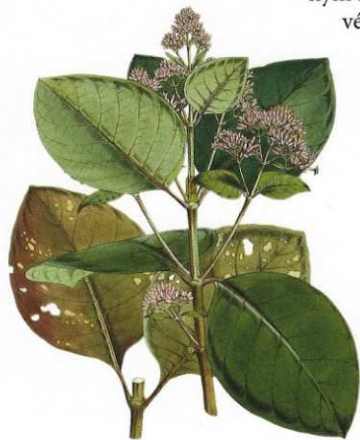
Babesie – původce babesiosy



# 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 mnohočetnost 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 BÍLÉHO 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.







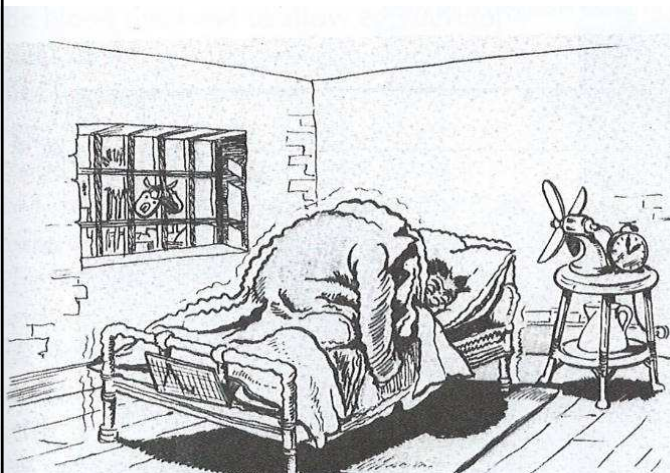
**Box 12.3 Fig. 1** Cinchona [From Freeman and Chandler (c. 1908).]

**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“.

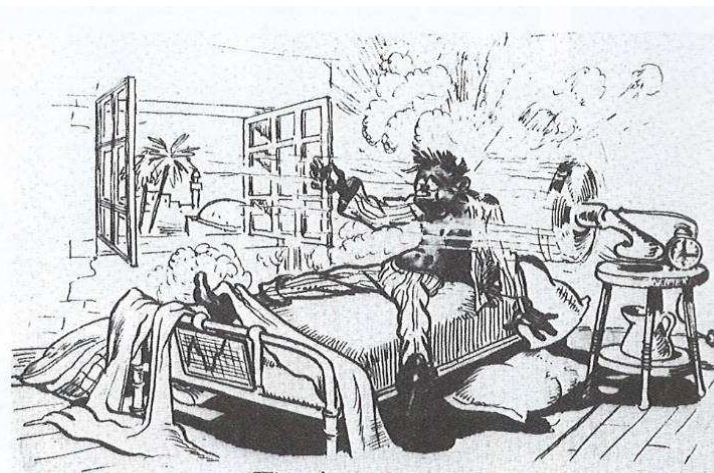
## MALÁRIE A STAROVĚKÝ A RANĚ MODERNÍ SVĚT

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

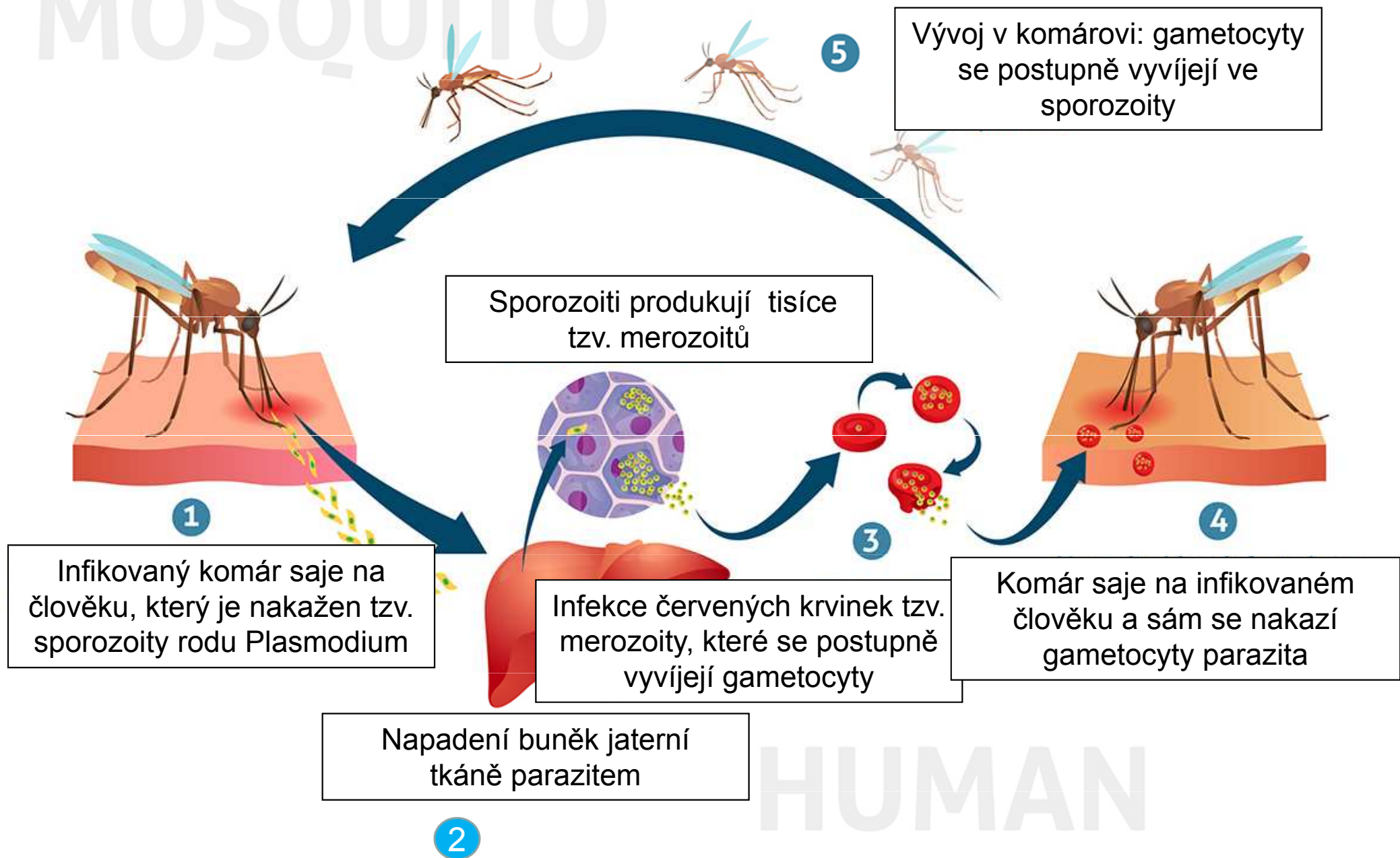


The sweating stage



# Vývojový cyklus malárie

MOSQUITO



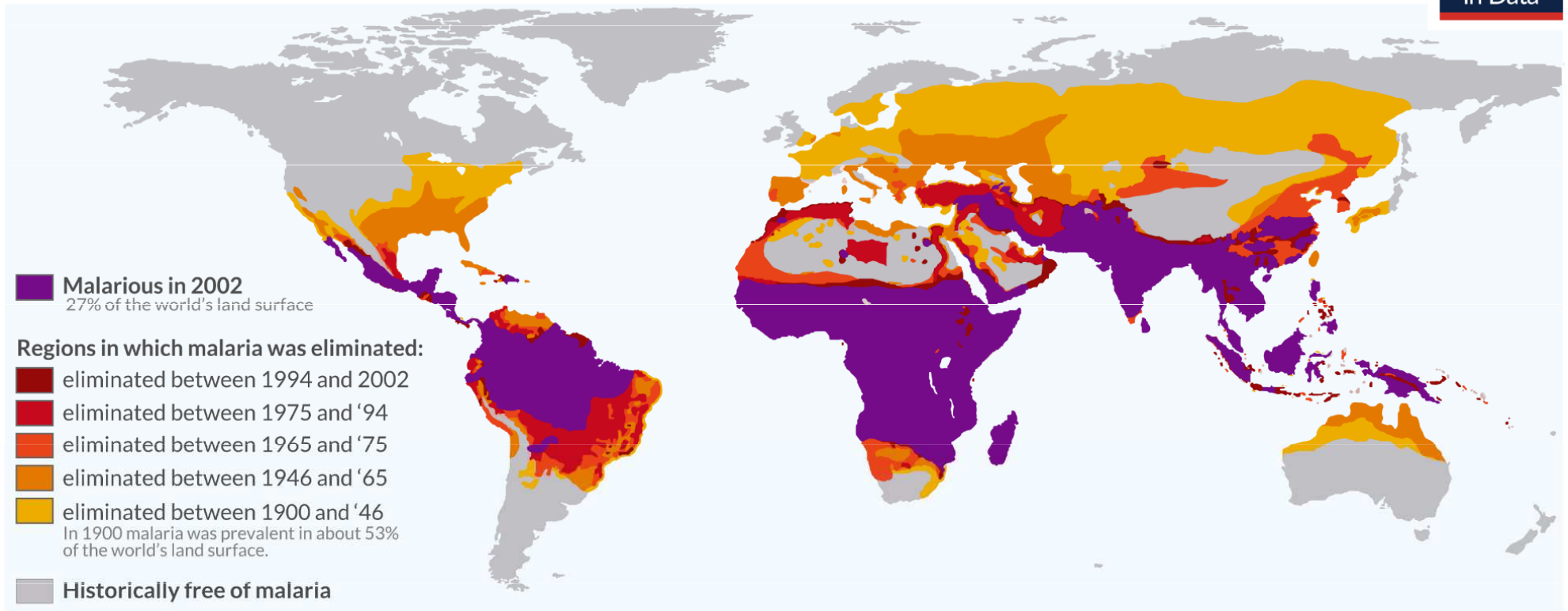
HUMAN



# Pokles prevalence malárie na Zemi (1900 – 2002)

Malaria was prevalent in many parts of the world that are free of malaria today

Our World  
in Data



Source: Hay et al. (2004) – The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. In *The Lancet Infectious Diseases*. Redrawn by Our World in Data.

OurWorldinData.org – Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the author Max Roser

# Globální snížení počtu malarických oblastí

Za toto **globální snížení počtu malarických oblastí** byly zodpovědné tři faktory:

**(1) - opatření v oblasti veřejného zdraví**, zejména rozšířené používání **insekticidů** k útoku na komáry.

**(2) - odvodňování bažin** pro rozšiřování zemědělské půdy mělo vedlejším účinkem omezení) hnízdišť komárů.

**(3) - sociální a ekonomický rozvoj**, který nejen zpřístupnil léčbu nakaženým, ale také vedl ke zlepšení podmínek bydlení, což v první řadě snížilo pravděpodobnost nákazy.

**Všechny tři faktory – insekticidy, změny ve využívání půdy a hospodářský rozvoj** – byly hlavními důvody, proč se dnes v Evropě a dalších regionech zobrazených v odstínech žluté, oranžové a červené malárie nevyskytuje.

# Bohatí, slavní a mocní, kteří zemřeli na malárii

- **Císař Titus Caesar Vespasianus Augustus** zemřel na horečku, pravděpodobně malárii, v roce 81,
- **Alexandr Veliký** pravděpodobně zemřel na malárii v roce 323 př. n. l. na cestě z Indie
- **Alaric, gótský král**, zemřel na malárii ve čtvrtém století n.l.,
- **Svatý Augustýn**, první arcibiskup v Canterbury, zemřel po desetidenním horečnatém onemocnění, pravděpodobně se jednalo o malárii,
- **Otto II.**, germánský král a římský císař, zemřel na malárii 7. prosince 983,
- **Papež Řehoř V.** pravděpodobně zemřel na malárii v roce 999,
- Papež Damasus II. zemřel pravděpodobně na malárii v roce 1048 po třech týdnech ve svém úřadu,
- **Fridrich IV., švábský kníže**, zemřel na malárii 19. srpna 1167,
- **Germánský král a římský císař Heinrich** zemřel na malárii v roce 1197
- **Čingischán**, mongolský vládce, který ve 13. století vládl největší dosud známé říši pravděpodobně trpěl na malárii na jaře 1227, v době kdy se ztavoval ze zranění po několika měsících v šedesáti letech věku umírá,
- **Jindřich Lucemburský** zemřel v Sieně na horečku, pravděpodobně malárii, 24. srpna 1313,
- **Dante**, Italský básník zemřel na malárii v roce 1321,
- **Byzantský císař Andronicus III. Palaeologus** zřejmě zemřel na malárii v roce 1341,



# Rizikové skupiny

**Zhruba polovina světové populace je ohrožena malárií.** Nejvíce případů malárie se objevuje v Subsaharské Africe. Nicméně onemocnění se vyskytuje i v Asii, latinské Americe. V menší míře pak na Blízkém východě a v některých částech Evropy. **V roce 2010 docházelo k nákazám malárie v 99 zemích.** Mezi rizikové skupiny v populaci patří:

- **malé děti v typických oblastech výskytu,** které si ještě nevyvinuly imunitu proti nejhorším formám onemocnění;
- **neimunní těhotné ženy** u kterých malárie způsobuje potraty a úmrtí matky;
- **částečně imunní těhotné ženy v oblastech s vysokou mírou přenosu.** V těchto případech může malárie způsobit potrat nebo nízkou porodní váhu novorozence, a to především u prvních a druhých těhotenství;
- **částečně imunní těhotné ženy nakažené HIV** ve stabilních malarických oblastech, a to během celé doby těhotenství. HIV pozitivní ženy mají při onemocnění malárií vyšší riziko přenosu viru HIV na dítě;
- **lidé s HIV/AIDS;**
- **cestovatelé a turisté ze zemí bez výskytu malárie z důvodu nedostatku imunity;**
- **imigranti pocházející z endemických oblastí malárie,** kteří mají potomky v neendemických oblastech a po čase se vrací zpět domů, tedy do oblasti s endemickým výskytem malárie, za kamarády nebo rodinou a vystavují své děti většímu riziku právě z důvodu absence imunity proti malárii.

# Historie malárie

**Historie malárie** sahá od jejího pravěkého původu jako **zoonotického onemocnění u afrických primátů až do 21. století**. Malárie, rozšířená a potenciálně smrtelná lidská infekční choroba, na svém vrcholu **zamořila všechny kontinenty kromě Antarktidy**.

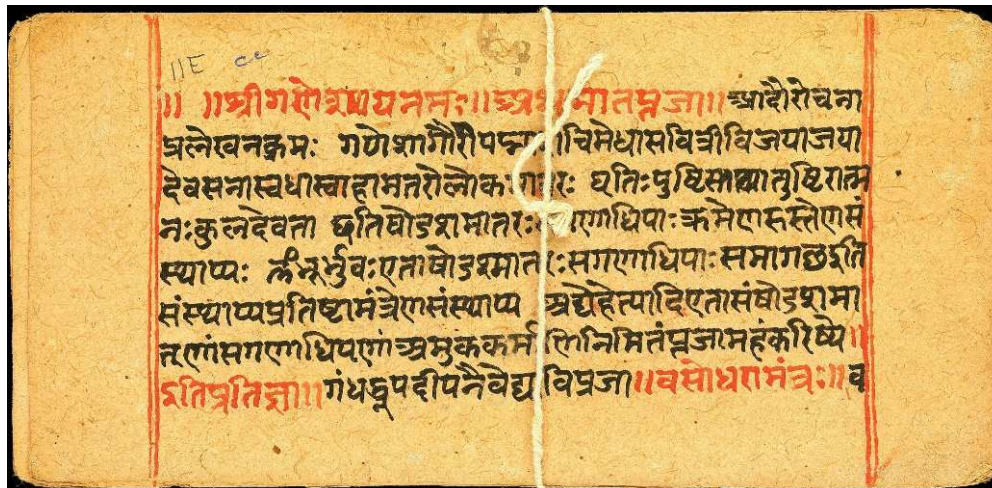
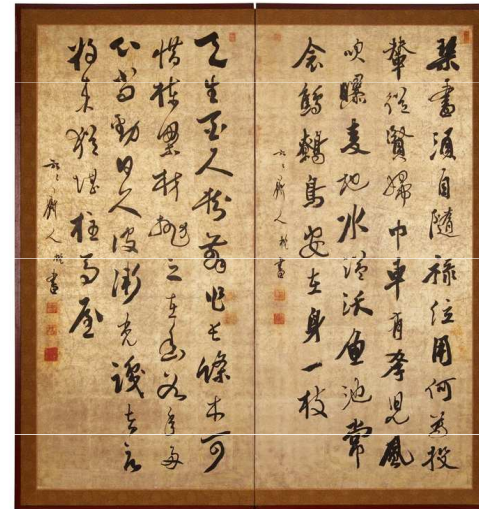
Na její **prevenci a léčbu se věda a medicína zaměřuje již stovky let**. Od objevu parazitů *rodu Plasmodium*, kteří ji způsobují, se pozornost výzkumu zaměřila na jejich biologii a také na biologii komárů, kteří parazity přenášejí.

Zmínky o této jedinečné, periodické horečce lze nalézt v celé zaznamenané historii, počínaje prvním tisíciletím př. n. l. v Řecku a Číně.

# Malárie a historie lidstva

Malárie je prastará nemoc a zmínky o tom, co téměř jistě malárie byla, se vyskytují

- v čínském dokumentu z roku 2700 př. n. l.,
- na hliněných tabulkách z Mezopotámie z roku 2000 př. n. l., v egyptských papyrusech z roku 1570 př. n. l. a
- v hinduistických textech již v šestém století před naším letopočtem.





# Historická bylinná léčba

- Po tisíce let se k léčbě malárie používají **tradiční bylinné přípravky**. První účinnou léčbou malárie byla **kůra stromu mochyně, která obsahuje chinin**.
- Poté, co byla na počátku dvacátého století zjištěna **souvislost s komáry** a jejich parazity, byla zahájena opatření proti komárům, jako je rozšířené **používání insekticidu DDT**, odvodňování bažin, zakrývání nebo olejování povrchu otevřených vodních zdrojů, postřiky reziduí v interiéru a používání sítí ošetřených insekticidy.
- V **endemických oblastech malárie** byl předepisován profylaktický chinin a proti této pohromě se **používaly nové terapeutické léky, včetně chlorochinu a artemisininů**.
- **Dnes je artemisinin přítomen v každém léku používaném při léčbě malárie. Po zavedení artemisininu jako léku podávaného společně s dalšími léky se úmrtnost na malárii v Africe snížila o polovinu, i když se později částečně zotavila.**

# Botanický rod **chinovník** latinsky *Cinchona*



Botanický rod **chinovník**, latinsky *Cinchona*, zahrnuje asi 40 druhů stálezelených keřů a menších stromů z Jižní Ameriky. Borka („kůra“) chinovníků obsahuje chinin – hořkou látku, která léčí malárii.

Léčivé účinky chinovníků znaly už původní indiánské národy Peru a Bolívie. Jejich zkušenosti převzali jezuitští misionáři. Ti pak kolem roku 1630 přivezli účinný lék na malárii do Evropy.

**Chinin zachránil život mnoha lidem. A nebudeme moc přehánět, když řekneme, že změnil běh dějin.** Díky němu přestala být Afrika i další tropické oblasti „hrobem bílého muže“. Což podpořilo objevitelské (ale bohužel také koloniální) ambice Evropanů.

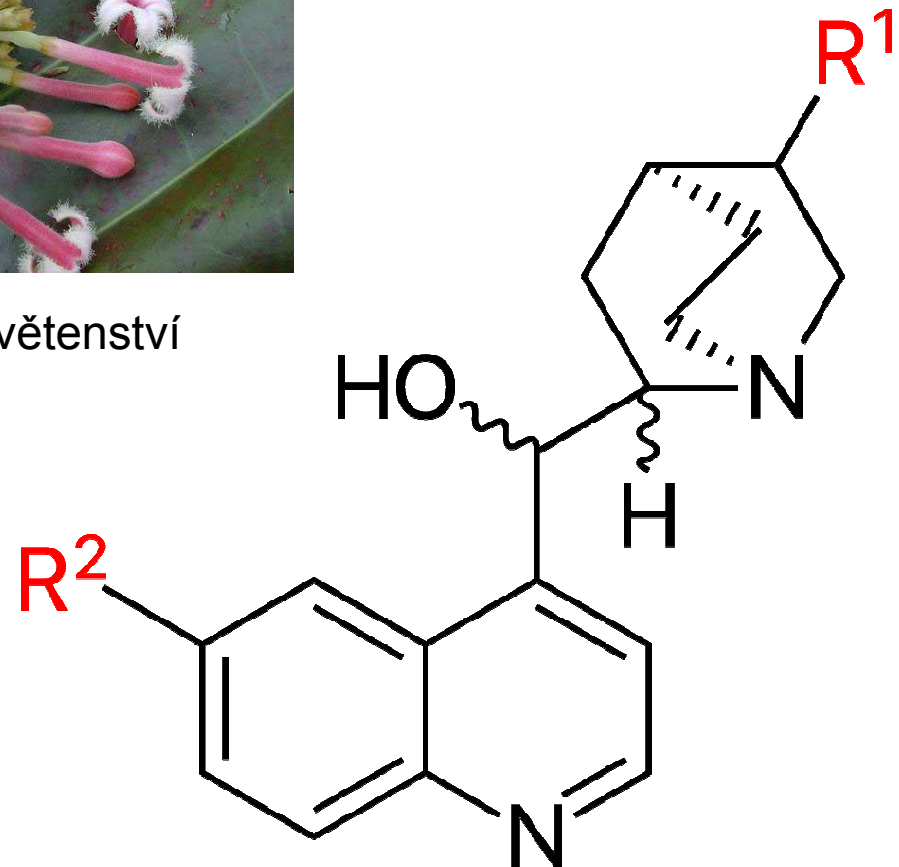
# Mochyně - chinovník

**Mochyně** (vyslovuje se /sɪŋ'kounə/ nebo /sɪn'tʃounə/) je rod kvetoucích rostlin z čeledi Rubiaceae obsahující **nejméně 23 druhů stromů a keřů**. Všechny pocházejí z tropických andských lesů na západě Jižní Ameriky.



Detail květenství

Alkaloid z kůry chinovníku





# Malárie a zdroje bylinné medicíny



Originální **přípravek** acetátu chininu od Pelletiera. kolem roku 1820.



**Kůra chinovníku** - strom obsahující **chinin**, - která je dnes široce předepisovanou **léčbou malárie**. Nečištěnou kůru stále používají někteří, kteří si nemohou dovolit koupit dražší antimalarika.

# Chinin a gin-tonic

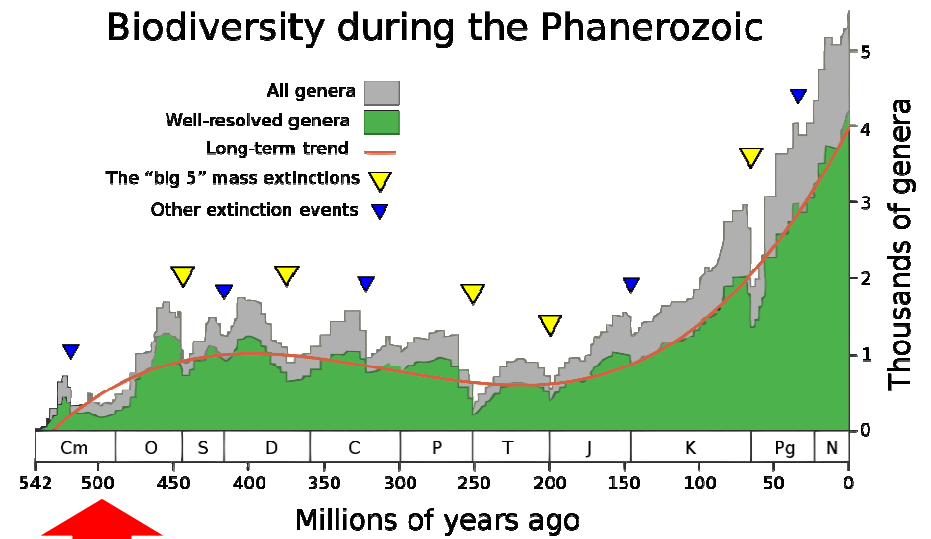
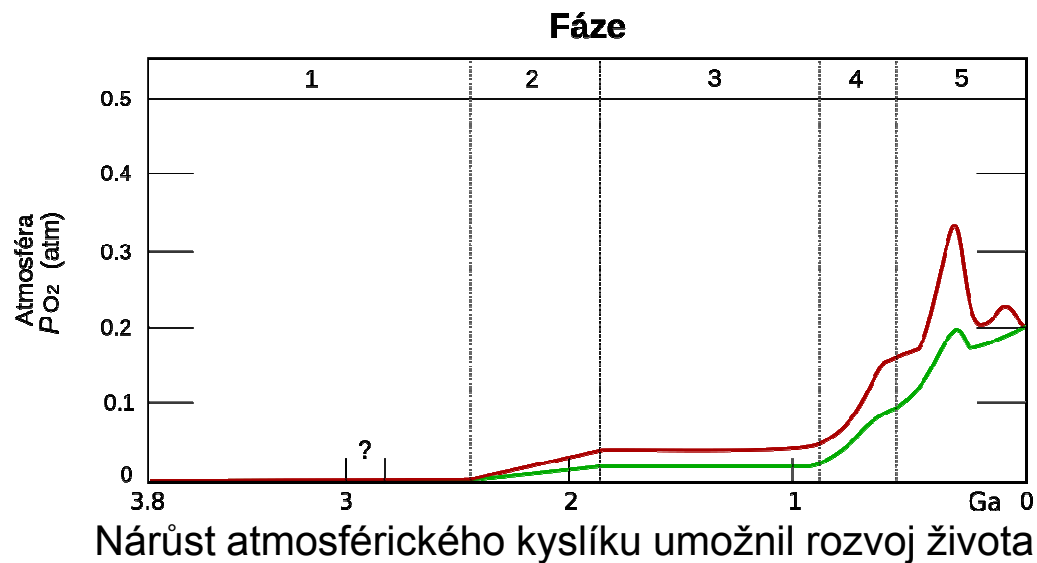
- Nyní už se chinin k léčbě malárie příliš nepoužívá. Nahradily ho jiné léky. Přesto se s ním můžeme běžně setkat. Mohou za to **Britové, kteří v Indii užívali chinin jako prevenci. Pravidelně pili takzvaný „tonic“, chinin rozpuštěný ve vodě.**
- Tohle pití bylo odporně hořké. V 19. století si ho proto **Britové vylepšili cukrem a ginem:** vynalezli tak **gin s tonikem**. Vývoj nakonec dospěl až k dnešnímu nealkoholickému **toniku**, slazené sodovce dochucené jen malým množstvím chininu.



**Gin s tonikem** je highballový koktejl připravovaný s ginem a tonikem, nalitý přes led. Obvykle je ozdobený limetkou či citronem, případně salátovou okurkou. Množství ginu v koktejlů závisí na chuti, obvykle se však pohybuje mezi 25 až 50 % koktejlů.

# Časová osa vývoje malárie

- Před 500 miliony let - **existence pre-parazitického předka**
- 150 až 200 milionů let – objevují se **předchůdci dipter a komárů**
- 130 milionů let - **dvou-hostitelský cyklus zahrnující Diptera a obratlovce**
- 130 milionů let – **divergence ptačích a savčích linií malárie**
- 100 milionů let – **divergence linií *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* a *P. vivax***
- 5 milionů let – **vyvíjí se Plasmodium falciparum**
- 2 – 3 miliony let – **divergence *Plasmodium cynomolgi* z *P. vivax***
- 4 000 – 10 000 let – objevuje se **letální kmen *Plasmodium falciparum***
- 4 000 – 5000 let – **antropofilní výskyt komárů *Anopheles* v Africe**



# Časová osa šíření malárie na Zemi

- Před více > 10 000 lety – **malárie v Africe**
- Před 10 000 - 5 000 lety – malárie v **Mezopotámii**, na **Indickém subkontinentu** a **Jihovýchodní Asii**
- Před 5 000 let – malárie v **Číně**
- Před 3 000 lety – ***Plasmodium falciparum*** dosáhlo **Indie**
- Před 2,500 – 2 000 lety – malárie ve **středomoří**
- Před 1 000 – 500 – malárie v **severní Evropě**
- Konec 15.století (AD) – malárie v **Novém světě**
- Střed 18.století (AD) – malárie **se šíří Severní Amerikou**
- 19. Století (AD) – malárie rozšířena **po celé Zemi**
- Počátek 20. stol (AD) – **miliony lidí umírají na malárii během 1.SV**
- Počátek 1950 – Malárie téměř **eradikována v Severní Americe**,  
téměř v celé **Evropě**, úmrtí na malárii pouze v **Africe**

# Původ a pravěk

- První důkazy o parazitech malárie byly nalezeny u komárů uchovávaných v jantaru z období paleogénu, kteří jsou **přibližně 30 milionů let staří**. Prvoci malárie jsou diverzifikováni do hostitelských **linií primátů, hlodavců, ptáků a plazů**.
- DNA *Plasmodium falciparum* vykazuje **stejný vzorec diverzity jako jeho lidští hostitelé, s větší diverzitou v Africe** než ve zbytku světa, což ukazuje, že **moderní lidé měli tuto nemoc předtím, než opustili Afriku**.
- Lidé mohli původně chytit ***P. falciparum* od goril**. ***P. vivax***, další malarický druh *Plasmodium* ze šesti, které infikují člověka, také pravděpodobně pochází **z afrických goril a šimpanzů**.
- Další druh malárie, u kterého se nedávno zjistilo, že je přenosný na člověka, ***P. knowlesi***, pochází **z asijských opic makaků**. Zatímco *P. malariae* je vysoce hostitelsky specifická pro člověka, existují určité důkazy, že u volně žijících šimpanzů přetrvává nízká úroveň nesymptomatické infekce.



# Baltský jantarový náhrdelník se zalitými komáry starý 40 až 60 milionů let



# Jurský park ?





# Fantastický svět Jules Verne a naše současnost!



# Malárie a přežití lidstva

Asi **před 10 000** lety začala mít **malárie zásadní vliv na přežití lidstva**, což se shodovalo se **začátkem zemědělství v neolitické revoluci**.

Důsledky zahrnovaly **přírodní výběr pro tyto krevní poruchy**:

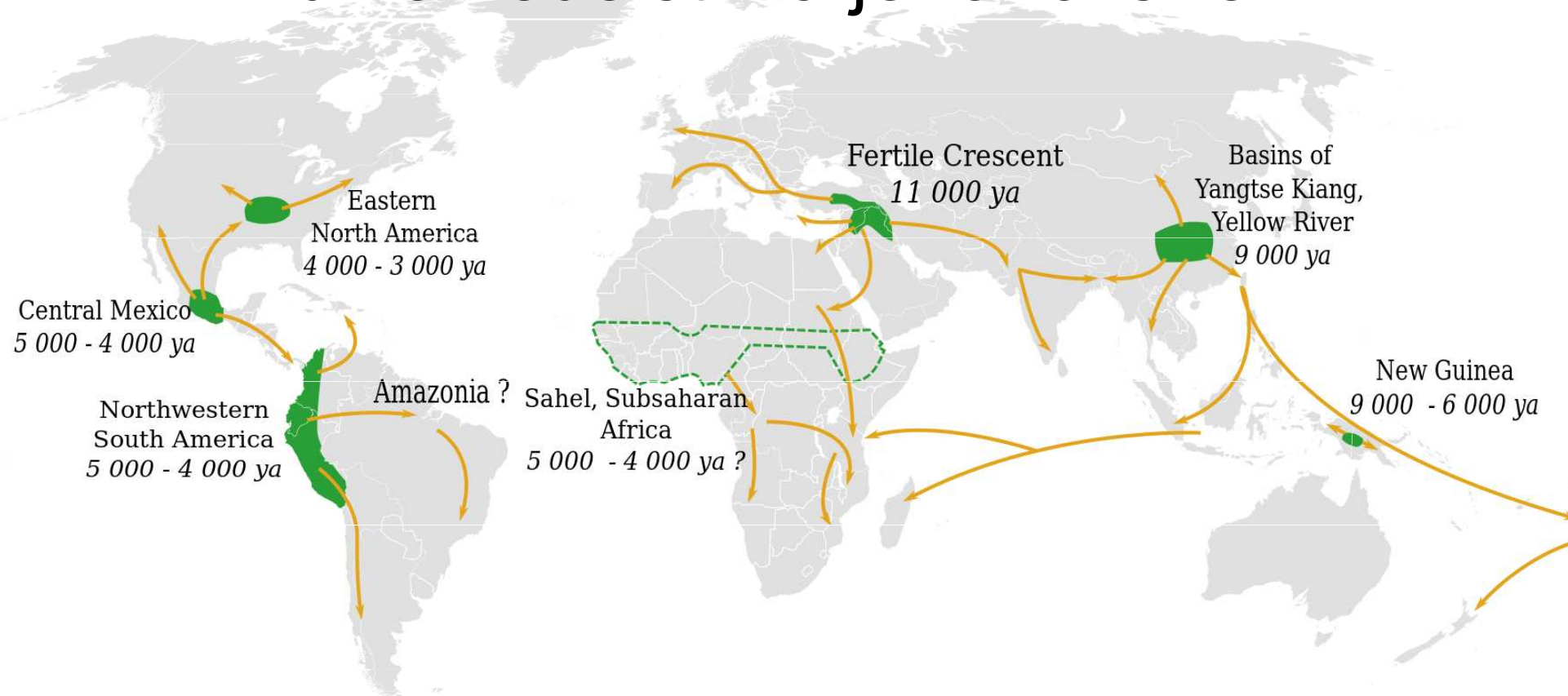
- **srpkovitou anémii**
- **talasémie**
- **deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy**
- **oválocytózu jihovýchodní Asie**
- **eliptocytózu**
- **ztrátu Gerbichova antigenu (glykoforin C)**
- **ztrátu Duffyho antigenu na erytrocytech**

**Tyto krevní poruchy** poskytují selektivní výhodu proti infekci malárií (**vyrovnávací selekce**).

Tři hlavní typy **dědičné genetické rezistence (srpkovitá anémie, talasémie a deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy)** byly přítomny ve středomořském světě v době Římské říše, asi před 2000 lety.



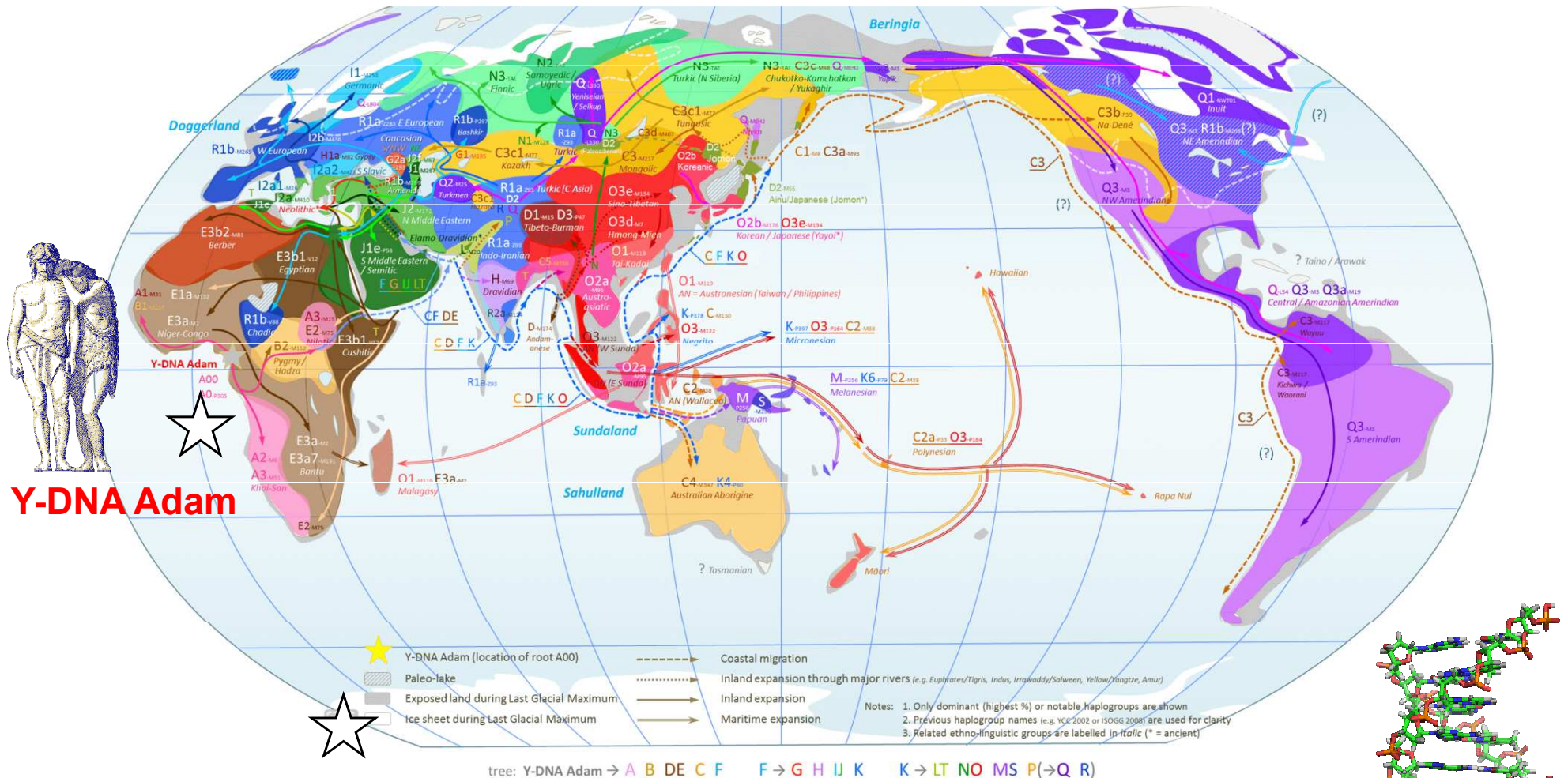
# Mapa světa zobrazující přibližná centra vzniku zemědělství a jeho rozšíření



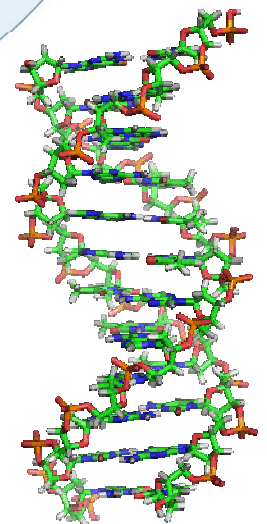
Based on Jared Diamond et al. (2003) "Farmers and Their Languages: The First Expansions", Science

Mapa světa zobrazující přibližná centra vzniku zemědělství a jeho rozšíření v prehistorii: úrodný půlměsíc (11 000 BP), povodí Jang-c'-ťiang a Žluté řeky (9 000 BP) a Papua-Nová Guinea (9 000–6 000 BP), střední Mexiko (5 000–4 000 BP), sever Jižní Ameriky (5 000–4 000 BP), subsaharská Afrika (5 000–4 000 BP, přesná poloha neznámá), východní část Severní Ameriky (4 000–3 000 BP).

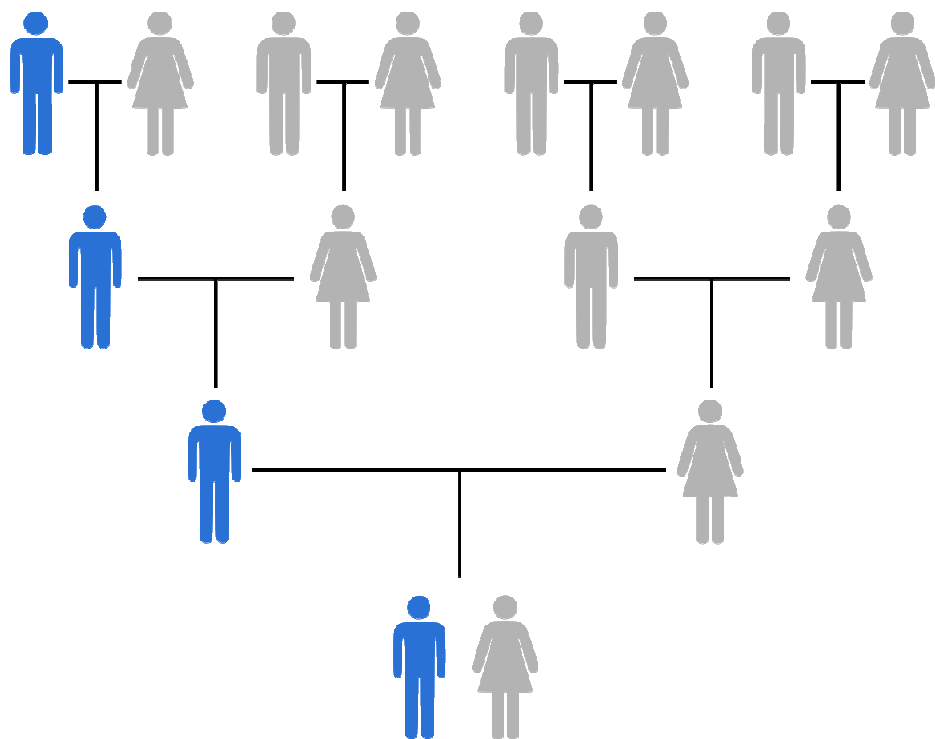
# Světová mapa Y-DNA haploskupin původních populací člověka a hlavní migrační cesty



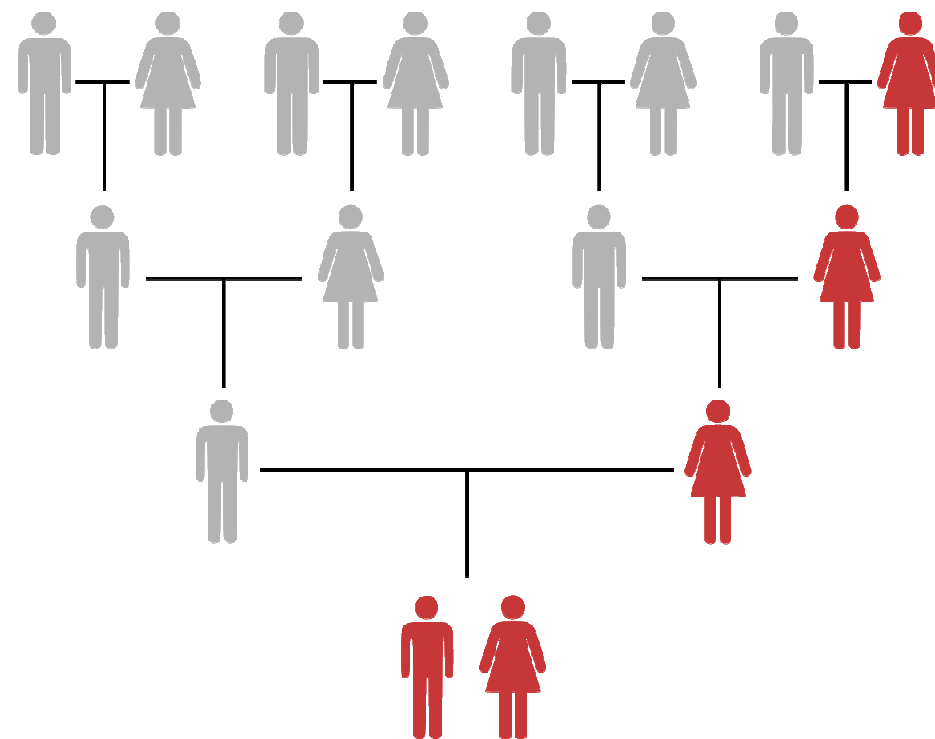
**Haplotyp** (z řeckého *haploos* = jednoduchý) je kombinace alel odkazujících na různá místa sekvenční DNA. Celá kombinace je přitom přenášena společně. *Haplotyp* může představovat sadu dvou a více míst (až po kompletní chromozóm) v závislosti na počtu rekombinací, které se vyskytly v rámci dané sady. Výraz *haplotyp* vznikl zkrácením tvaru *haploidní genotyp*.



# Zákony dědičnosti



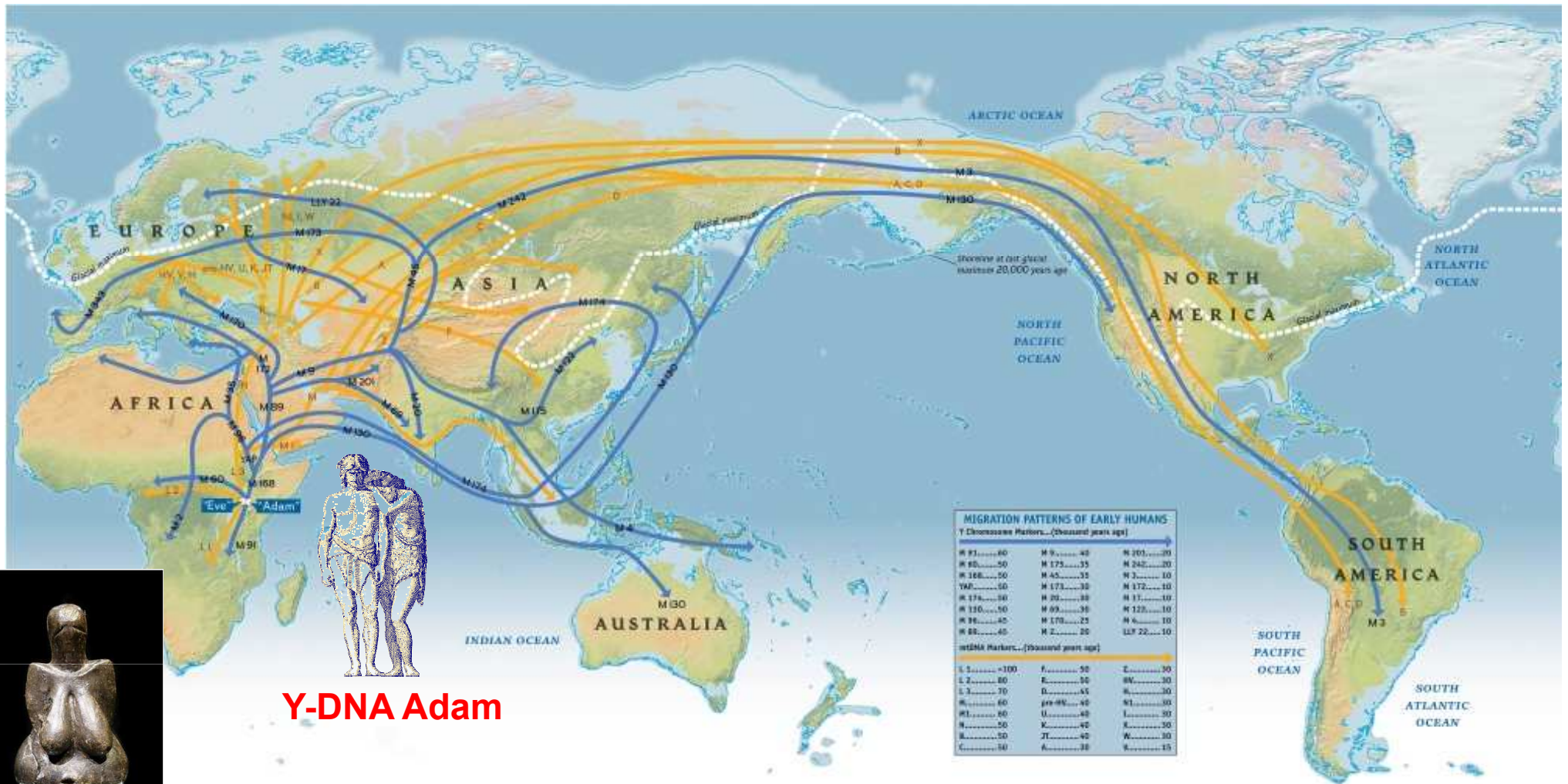
**Chromozom Y** se předává z otce na syna, díky čemuž umožňuje sledovat původ jednotlivce v přímé otcovské linii.



**Mitochondriální DNA** potomci dědí v přímé ženské linii (tj. vždy od matky).



Modré čáry na této schematické mapě ukazují, jaký směr putování předků v otcovské linii je možné "vyčíst" z genetických informací.



**Y-DNA Adam**



Věstonická Venuše – nejstarší Moravanka



# Malárie jako zabiják

Existuje odhad, který byl publikován v roce 2002 v časopise *Nature*, a který tvrdí, že malárie mohla v průběhu historie zabít 50-60 miliard lidí, což je asi polovina všech lidí, kteří kdy žili.

Emeritní profesor lékařské statistiky na Liverpool School of Tropical Medicine Brian Faragher však v podcastu BBC vyjádřil pochybnosti o tomto odhadu a poznamenal, že dotyčný článek v *Nature* na toto tvrzení neodkazuje.

Faragher předběžně odhadl, že asi 4-5 % úmrtí bylo způsobeno malárií, což je méně než uváděných 50 %. Autoři nebyli schopni najít žádný zdroj pro původní údaj kromě prací, které toto tvrzení obsahovaly bez odkazu.



A WEEKLY ILLUSTRATED JOURNAL OF SCIENCE

*"To the solid ground  
Of Nature trusts the mind which builds for eye."*—WORDSWORTH

THURSDAY, NOVEMBER 4, 1869

*NATURE: APHORISMS BY GOETHE*

**N**ATURE! We are surrounded and embraced by her: powerless to separate ourselves from her, and powerless to penetrate beyond her.

Without asking, or warning, she snatches us up into her circling dance, and whirls us on until we are tired, and drop from her arms.

She is ever shaping new forms: what is, has never yet been; what has been, comes not again. Everything is new, and yet nought but the old.

We live in her midst and know her not. She is incessantly speaking to us, but betrays not her secret. We constantly act upon her, and yet have no power over her.

The one thing she seems to aim at is Individuality; yet she cares nothing for individuals. She is always building up and destroying; but her workshop is inaccessible.

Her life is in her children; but where is the mother? She is the only artist; working-up the most uniform material into utter opposites; arriving, without a trace of effort, at perfection, at the most exact precision, though always veiled under a certain softness.

Each of her works has an essence of its own; each of her phenomena a special characterisation: and yet their diversity is in unity.

She performs a play; we know not whether she sees it herself, and yet she acts for us, the lookers-on.

Incessant life, development, and movement are in her, but she advances not. She changes for ever and ever, and rests not a moment. Quietude is inconceivable to her, and she has laid her curse upon rest. She is firm. Her steps are measured, her exceptions rare, her laws unchangeable.

She has always thought and always thinks; though not as a man, but as Nature. She broods over an

all-comprehending idea, which no searching can find out.

Mankind dwell in her and she in them. With all men she plays a game for love, and rejoices the more they win. With many, her moves are so hidden, that the game is over before they know it.

That which is most unnatural is still Nature; the stupidest philistinism has a touch of her genius. Whoso cannot see her everywhere, sees her nowhere rightly.

She loves herself, and her innumerable eyes and affections are fixed upon herself. She has divided herself that she may be her own delight. She causes an endless succession of new capacities for enjoyment to spring up, that her insatiable sympathy may be assuaged.

She rejoices in illusion. Whoso destroys it in himself and others, him she punishes with the sternest tyranny. Whoso follows her in faith, him she takes as a child to her bosom.

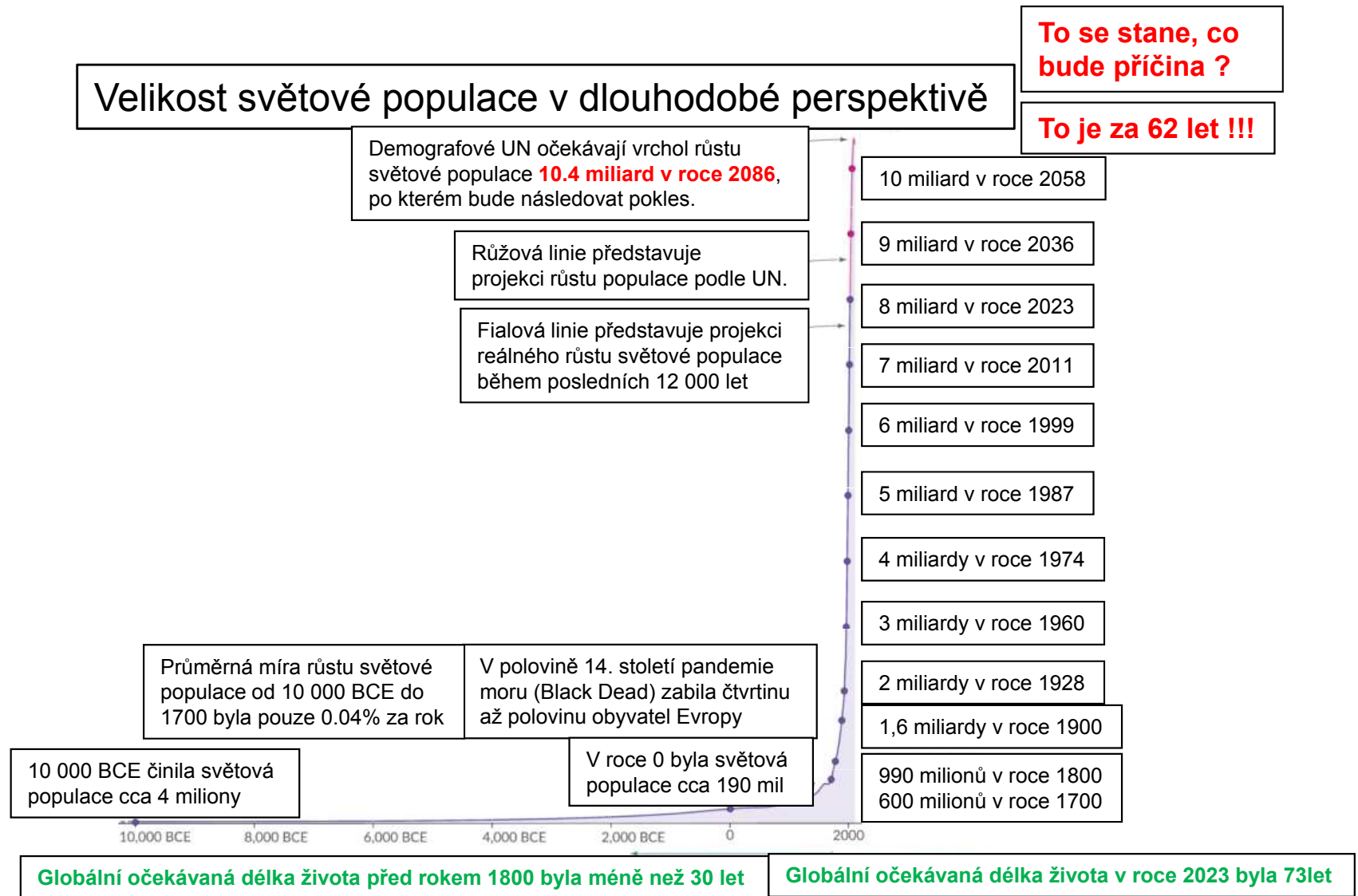
Her children are numberless. To none is she altogether miserly; but she has her favourites, on whom she squanders much, and for whom she makes great sacrifices. Over greatness she spreads her shield.

She tosses her creatures out of nothingness, and tells them not whence they came, nor whither they go. It is their business to run, she knows the road. Her mechanism has few springs—but they never wear out, are always active and manifold.

The spectacle of Nature is always new, for she is always renewing the spectators. Life is her most exquisite invention; and death is her expert contrivance to get plenty of life.

She wraps man in darkness, and makes him for ever long for light. She creates him dependent upon the earth, dull and heavy; and yet is always shaking him until he attempts to soar above it.

# Světová populace, 10 000 př. n. l. až 2023 n. l., s projekcí do roku 2100 n. l.





# Malárie ve starověku

**Molekulární metody potvrdily vysokou prevalenci malárie *P. falciparum* ve starověkém Egyptě.**

- Starověký **řecký historik Hérodotos** napsal, že stavitelé egyptských pyramid (asi 2700–1700 př. n. l.) dostávali **velké množství česneku pravděpodobně na ochranu před malárií.**
- **Faraon Snofru**, zakladatel čtvrté dynastie Egypta, který vládl přibližně v letech 2613–2589 př. n. l., **používal moskytiéry jako ochranu před komáry.**
- **Kleopatra VII.**, poslední faraon starověkého Egypta, **podobně spala pod moskytiérou.**

Není však známo, zda byly moskytiéry použity za účelem prevence malárie, nebo za prozaičtější účelem, aby se zabránilo nepříjemným pocitům způsobeným bodnutím komáry.

**Výskyt malárie v Egyptě přibližně od roku 800 př. n. l. byl potvrzen pomocí metod založených na DNA.**

# Malárie - bylinná léčba ve starověku





# Malárie ve středověku



Mochyně od Theodora Zwingera, 1696



V roce 1679 byl **učenec Talbor** (proslavil se léčením malárie v Anglii – připravoval odvar z hořké kůry) povolán francouzským **králem Ludvíkem XIV.**, jehož syn trpěl malarickou horečkou. Po Talborově smrti zveřejnil francouzský král tento recept: **sedm gramů růžových listů, dvě unce citronové šťávy a silný odvar z kůry mochyně podávaný s vínem.** Víno bylo použito proto, že některé alkaloidy kůry mochyně nejsou rozpustné ve vodě, ale jsou rozpustné v etanolu ve víně. V roce 1681 byla *Água de Inglaterra* přivezena do Portugalska z Anglie Dr. Fernandem Mendesem, který podobně "obdržel pěkný dar od **krále Pedra pod podmínkou, že mu prozradí tajemství jejího složení a utají ho před veřejností**".

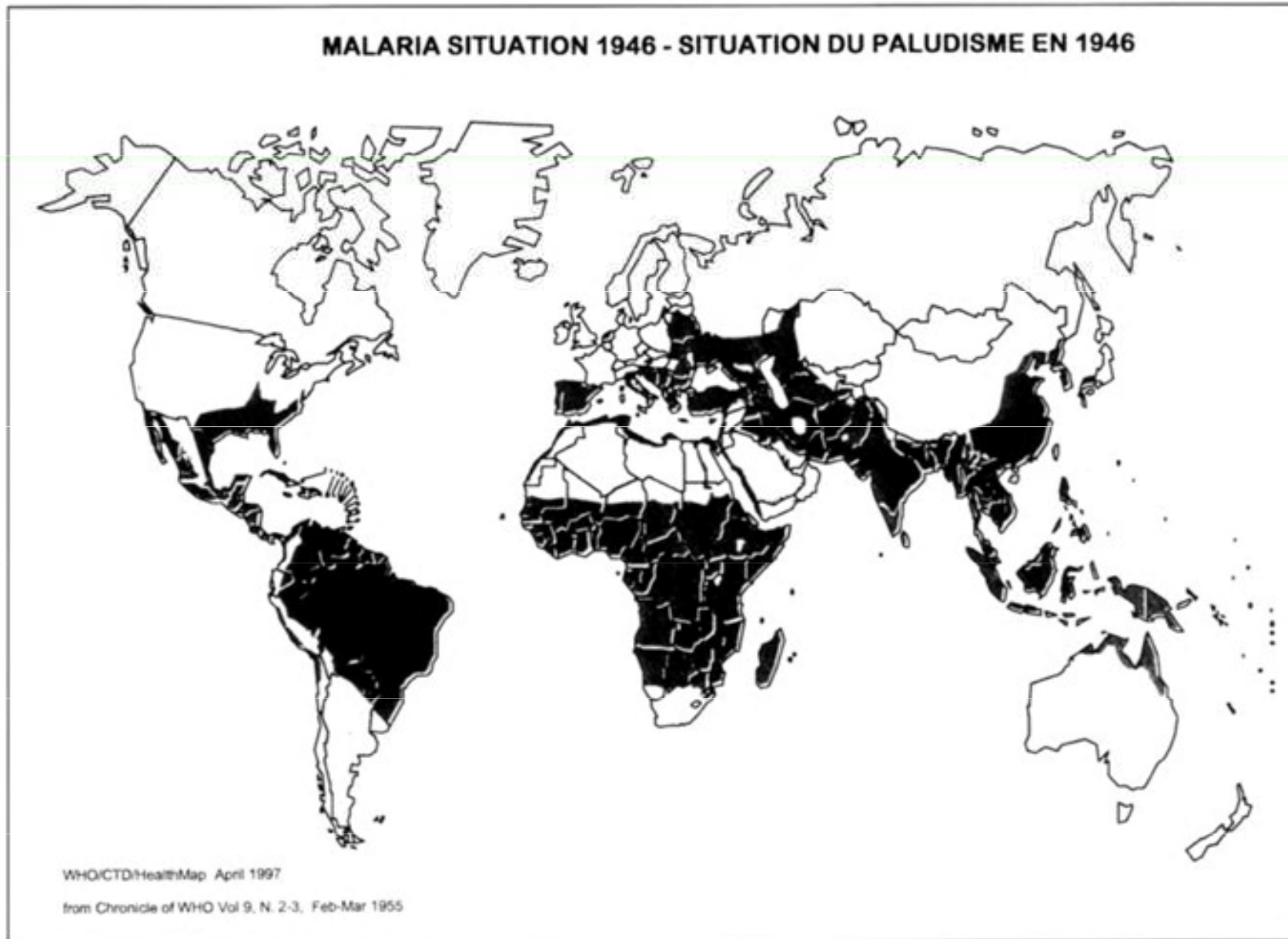


# Malárie a válčení ve 20. století

- Během první světové války bylo **4 746 nových případů** malárie, **68 373 dnů nemoci** kvůli malárii a **7 úmrtí** na malárii;
- Během druhé světové války bylo zaznamenáno **113 256 nových případů**, **3 310 800 nemocných** a **90 úmrtí**;
- Během korejské války bylo zaznamenáno **4 542 nových případů**, **50 924 dnů nemoci** a žádná úmrtí.
- Během války ve Vietnamu bylo zaznamenáno **24 606 případů malárie**, odhadem **391 965 dnů pracovní neschopnosti** kvůli malárii a **46 úmrtí** na malárii.



# Mapa rozšíření malárie v době 2. světové války



# Malárie jako zdravotní riziko

- Malárie byla nejzávažnějším zdravotním rizikem, se kterým se setkali **američtí vojáci v jižním Pacifiku během druhé světové války**, kde bylo nakaženo asi 500 000 mužů. Podle Josepha Patricka Byrnea: "**Šedesát tisíc amerických vojáků zemřelo na malárii během tažení v Africe a jižním Pacifiku.**"
- Výzkumníci zabývající se malárií získali za své **úspěchy několik Nobelových cen**, přestože tato **nemoc nadále postihuje asi 200 milionů pacientů ročně a zabije více než 600 000 lidí.**
- **S celosvětovým opětovným výskytem malárie, šířením rezistentních kmenů Plasmodium falciparum, výskytem P. vivax rezistentního na chlorochin a zvyšující se rezistencí komárů rodu Anopheles vůči insekticidům je malárie i nadále obrovskou hrozbou pro personál amerického námořnictva a námořní pěchoty nasazený v tropech a subtropích.**

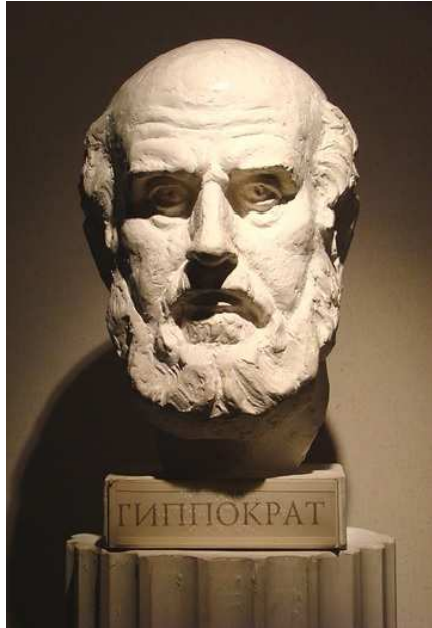




# Milníky ve studiu malárie

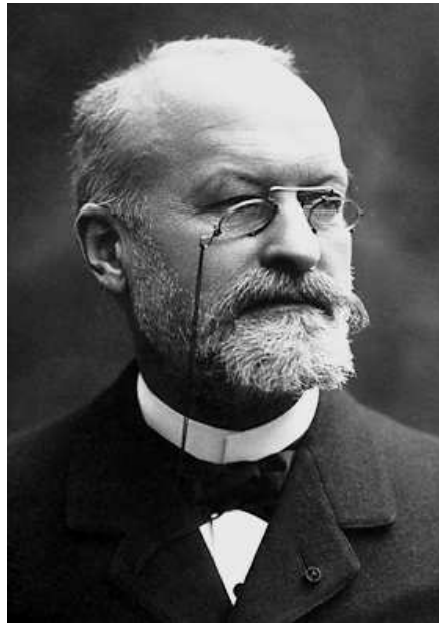
- **Parazit malárie byl objeven mikroskopem v roce 1880 francouzským armádním lékařem Charlesem LouiSEM Alphonsem Laveranem (1845-1922), který sloužil v Alžírsku s francouzskou armádou.** Studoval krev nemocného francouzského vojáka a hledal příčinu jeho vysoké horečky.
- **Roli komára přenášejícího malárii objevil chirurg britské armády Ronald Ross (1857-1932).** Ross pracoval v roce 1897 v indické Kalkatě a po nesčetných pokusech s mnoha druhy komárů objevil malarického parazita Plasmodium, který se vyvíjel v těle komára rodu Anopheles.
- Nemoc malárie byla dobře rozpoznána vojenskými lékaři a po staletí se léčila **extraktem z kůry jihoamerického stromu - stromu mochyně.** Rozemletá kůra byla nazývána "**Jezuitský prášek**", protože ji po mnoho let používal jezuitský řád a střežil tajemství jejího zdroje. **Krystalický extrakt byl získán později (1820) z kůry a nazýval se chinin.**
- Po Rossově objevu vymyslely **různé vojenské autority metody pro kontrolu komárů** a přinejmenším v zásadě **během první světové války systematicky léčily vojáky chininem (5 zrn - 300 miligramů - denně),** kdykoli se předpokládalo, že jsou v malarických zemích ohroženi.
- **Koloniální důstojníci v exilu si tak zvykli na svíravou chuť své denní preventivní dávky chininu rozpuštěného v ginu,** že přidali malé množství chininu do sodové vody, aby napodobili chuť jednoho ze svých společenských nápojů - ginu s tonikem.

# Milníky ve výzkumu malárie



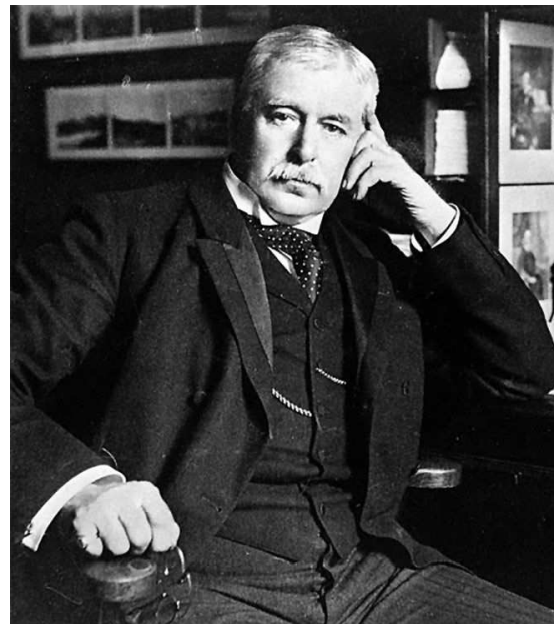
**Hippocrates**

**500 BC**  
**Klinické příznaky**



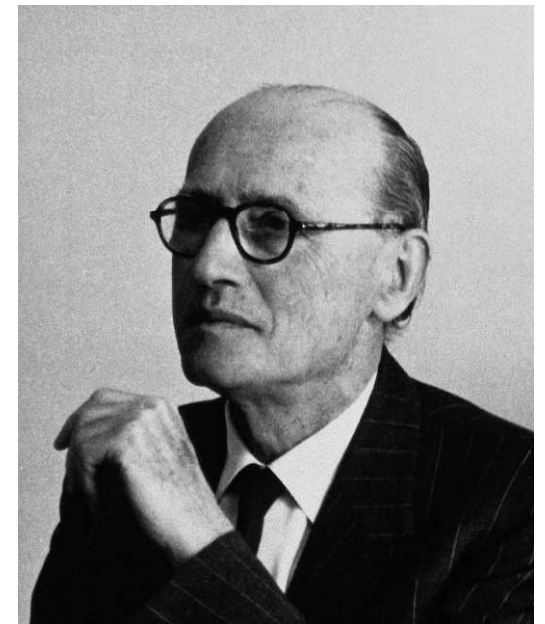
**Alfons Laveran**

**1880**  
**Paraziti v krvi**



**Ronald Ross**

**1898**  
**Přenos komárem**

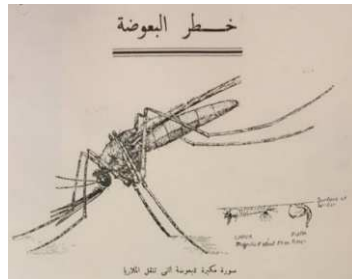
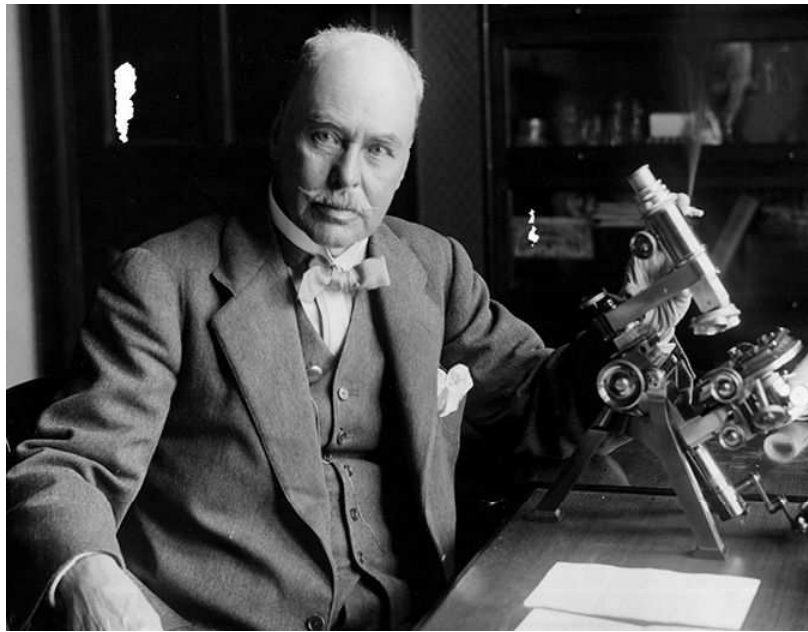


**Cyril Garnham**

**1948**  
**Jaterní stádia**



# Sir Ronald Ross (1857 – 1932)

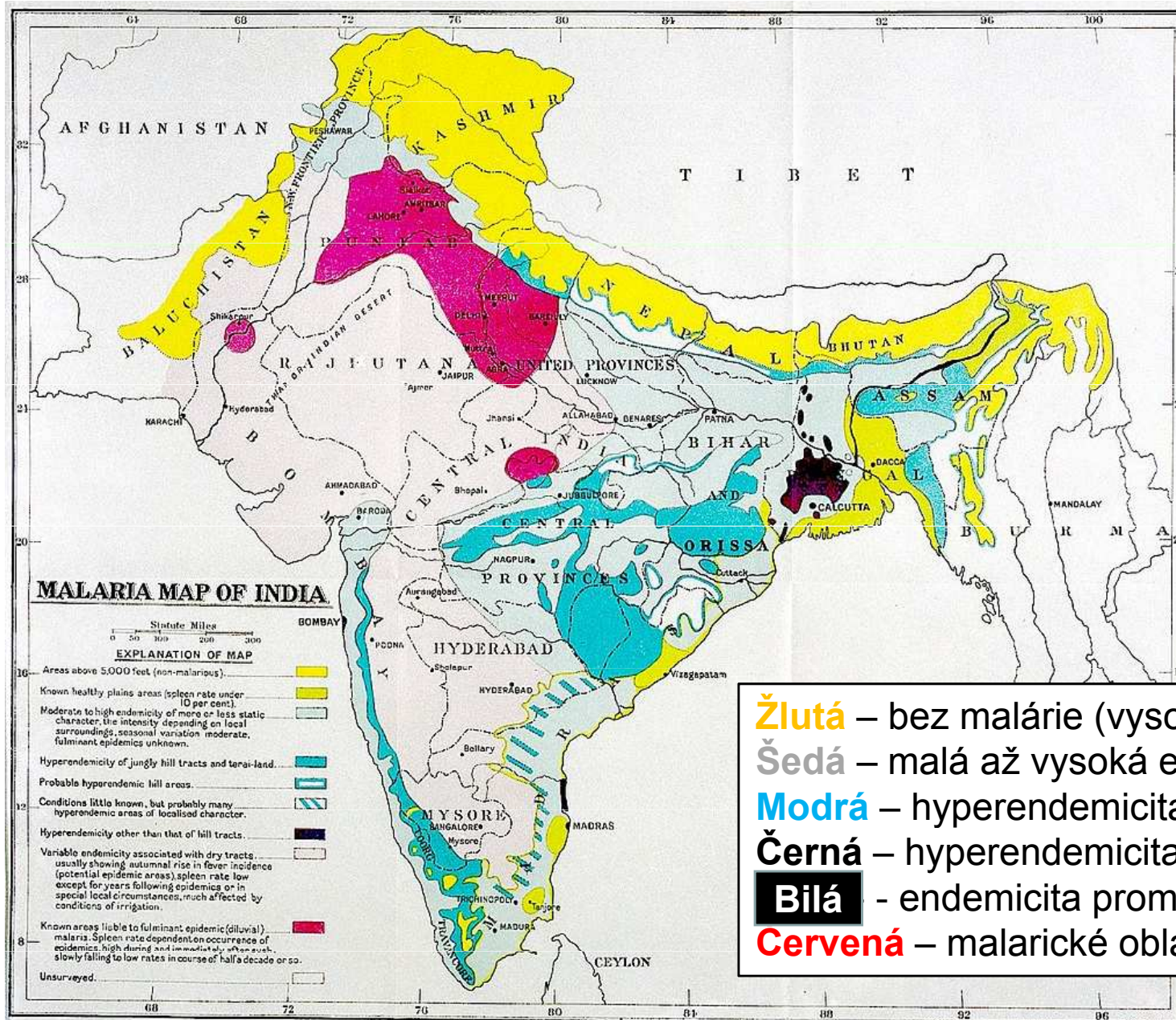


Sir Ronald Ross byl britský lékař, který v roce 1902 obdržel Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu za svou práci o přenosu malárie. Jeho objev malarického parazita v gastrointestinálním traktu komára (*Anopheles*) v roce 1897 prokázal, že malárii přenášejí komáři a položil základy metody boje proti této nemoci.





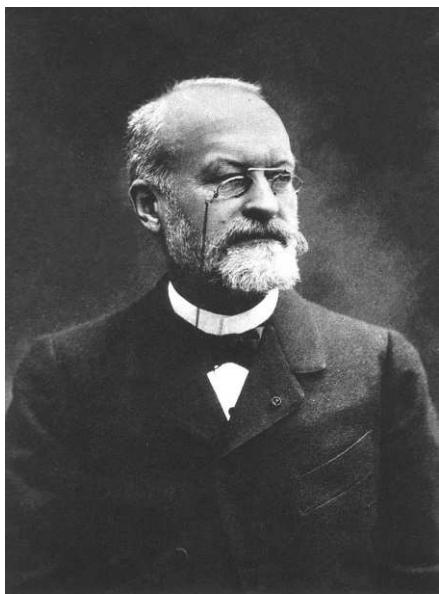
# Mapa rozšíření malárie v britské Indii, 1927



**Žlutá** – bez malárie (vysoké polohy)  
**Šedá** – malá až vysoká endemicita, bez epidemií  
**Modrá** – hyperendemicita (oblasti horské džungle)  
**Černá** – hyperendemicita – oblasti nížin  
**Bílá** – endemicita proměnlivá (suché oblasti)  
**Cervená** – malarické oblasti, epidemie



# Charles Louis Alphonse Laveran (1845 – 1922)



*Ch. Laveran*

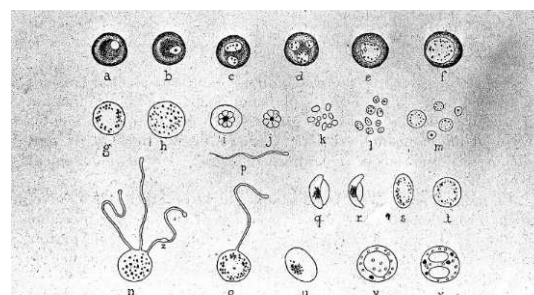
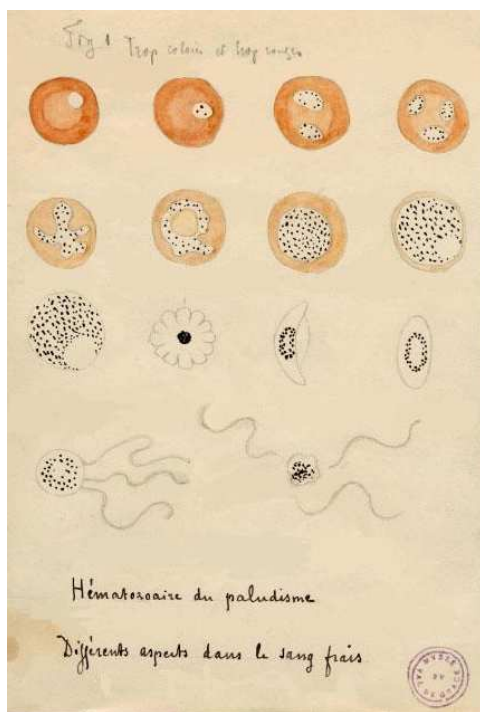
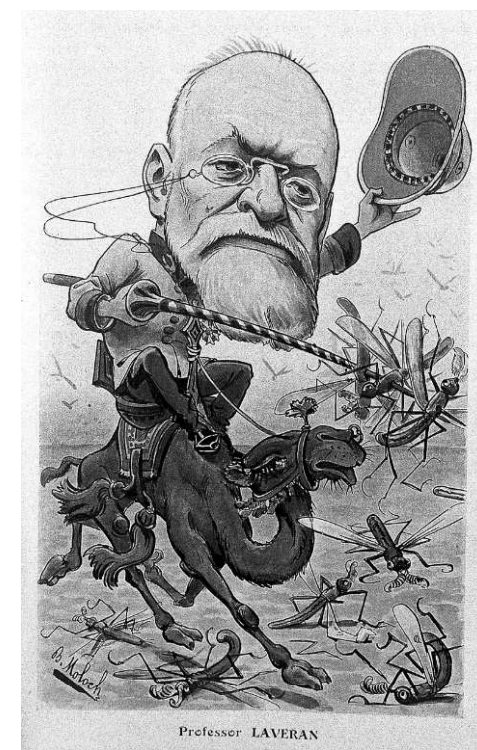


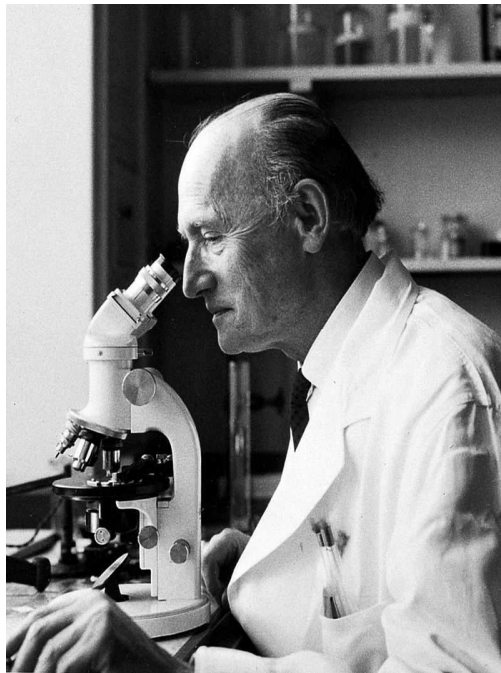
Fig. 2. — a, Hématozoaire avec un petit corps amiboïde non pigmenté. — b, c, d, Hématozoaires avec 1, 2 ou 3 petits corps amiboïdes pigmentés. — e, f, Hématozoaires avec des corps amiboïdes pigmentés plus développés. — g, h, Corps sphériques libres ayant atteint leur développement complet. — i, Corps segmentés adhérents à une hématozoaire. — j, Corps segmentés libres. — k, Les segments s'arrondissent et deviennent libres. — l, m, Petits corps sphériques libres. — n, Corps sphérique avec trois flagelles. — o, Corps sphérique avec un flagelle. — p, Flagelle libre. — q, r, Corps en croissant. — s, Corps ovulaire. — t, Corps sphérique dérivé d'un corps en croissant. — u, Corps sphérique après le départ des flagelles. — v, z, Leucocytes mélanifères.



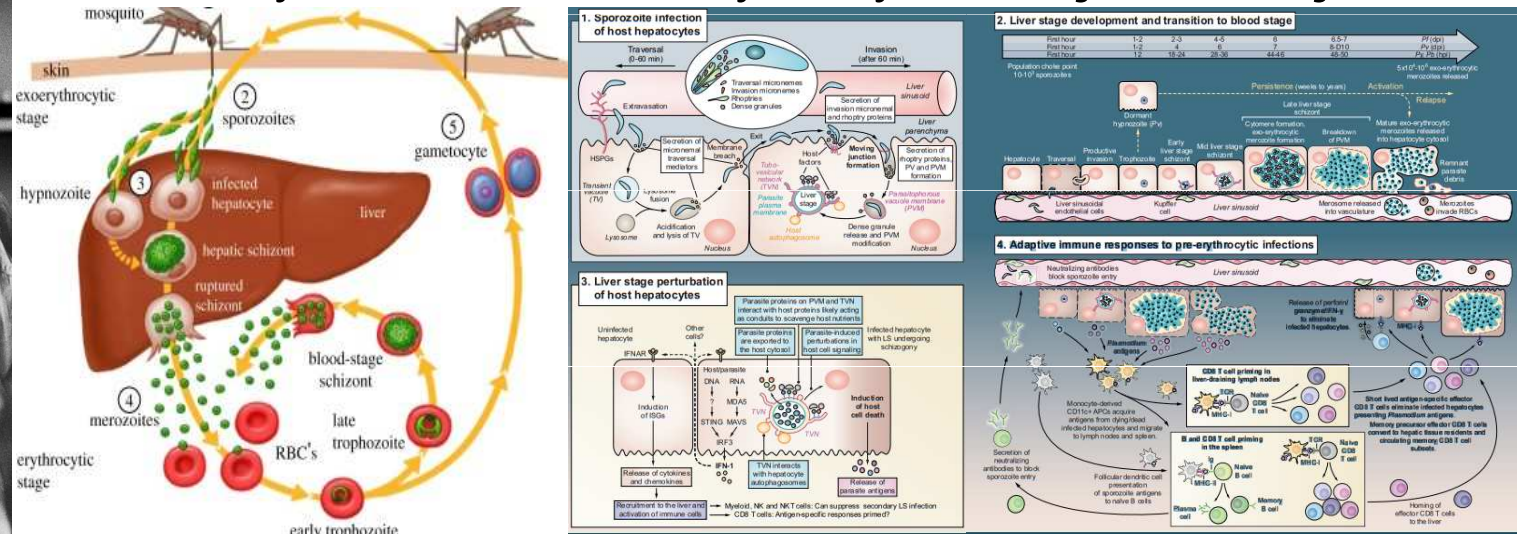
Charles Louis Alphonse Laveran byl francouzský lékař, nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu z roku 1907 za úspěchy ve výzkumu parazitických prvoků zapříčiňujících malárii. Významně přispěl k pochopení vývoje těchto cizopasníků v červených krvinkách člověka a je objevitelem pohlavní fáze cyklu včetně procesu exflagelace v komárech.



# Percy Cyril Claude Garnham (1901 – 1994)



Percy Cyril Claude Garnham byl britský biolog a parazitolog. V den svých 90. narozenin byl nazýván „největším žijícím“



V roce 1948 ve spolupráci s Henrym Shorttem **identifikoval stádium malarického parazita v játrech, kde se mění ze sporozoitové na merozoickou formu.** Parazit má složitý životní cyklus a přijímá různé formy, aby co nejlépe využil zvířecí nebo lidské tkáně, ve kterých se nachází. Jeho kniha ***Paraziti malárie a jiné hemosporidie (1966)*** byla aktuálním popisem parazitů malárie a jejich příbuzných z lidí, zvířat a ptáků se zaměřením na jejich morfologii.

# The 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine

## William C. Campbell a Satoshi Moura a Tu Youyou

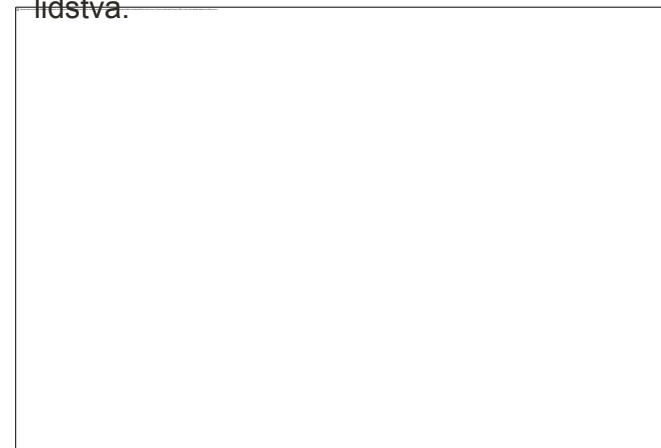
Nobelova cena za fyziologii a medicínu za rok 2015 oceňuje objevy **týkající se nových terapií některých z nejničivějších parazitárních onemocnění: říční slepoty, lymfatické filariózy (elefantiázy) a malárie.** Rozšíření těchto nemocí je velmi podobné a na mapě světa je souhrnně zobrazeno modře.



Satoshi Ōmura hledal nové kmeny bakterií *Streptomyces* jako zdroj nových bioaktivních sloučenin. Izoloval mikroby ze vzorků půdy v Japonsku, kultivoval je v laboratoři a charakterizoval mnoho tisíc kultur *Streptomyces*. Z nich vybral asi 50 kultur, které vypadaly nejslibněji, a jednou z těchto kultur se později ukázal být *Streptomyces avermitilis* (vložený vpravo), zdroj Avermektinu.

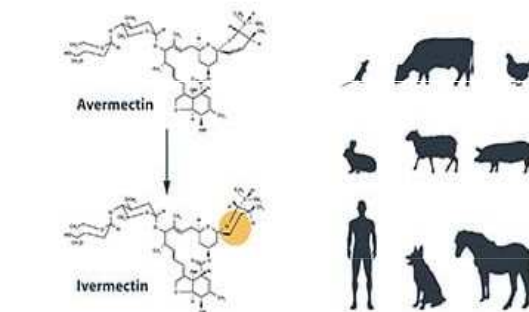


Nobelovo shromáždění, které se skládá z 50 profesorů na Karolinska Institutet, uděluje Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Nominace posuzuje Nobelův výbor. Od roku 1901 je Nobelova cena udělována vědcům, kteří učinili nejdůležitější objevy ve prospěch lidstva.



Tu Jou-jou pátrala ve starověké literatuře o bylinné medicíně ve snaze vyvinout nové terapie malárie. Rostlina *Artemisia annua* se ukázala jako zajímavý kandidát a Tu vyvinul postup čištění, který z účinné látky Artemisinin učinil lék, který je

pozoruhodně účinný proti malárii.



Campbell zjistil, že **jedna z kultur *Streptomyces* byla velmi účinná při zabíjení parazitů a účinná látka, Avermektin, byla purifikována. Avermektin** byl dále modifikován na ivermektin, který se ukázal jako vysoce účinný u zvířat i lidí proti různým parazitům, včetně těch, kteří **způsobují říční slepotu a lymfatickou filariázu.**

# Původci malárie - klasifikace

Phylum	Class	Order	Blood Species
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.

Species	Disease	Fever attacks - interval
<i>Plasmodium vivax</i>	Malaria tertiana	48 h, Synchronous
<i>Plasmodium ovale</i>	Malaria tertiana	48 h, Synchronous
<i>Plasmodium malariae</i>	Malaria quartana	72 h, Synchronous
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria tropica	48 h, Non-synchronous
<i>Plasmodium knowlesi</i>	Zoonotic Malaria	fast replicating



# Co je to malárie ?

- Malárie je parazitární onemocnění přenášené komáry. V **roce 2019** podle Světové zdravotnické organizace (WHO) **usmrtila zhruba 409 000 lidí a téměř 229 milionů se jí nakazilo**. K devadesáti procentům úmrtí na malárii dochází v subsaharské Africe, kde nemoc **nejvíce ohrožuje děti mladší pěti let**.
- **Malárie se nejčastěji vyskytuje v chudých oblastech**. Mnohdy je samotná nemoc příčinou této chudoby. Nemoc páchá škody na socio-ekonomické úrovni, protože pacienti jsou často upoutáni na lůžko a nejsou schopni vykonávat běžné denní činnosti. To znamená obrovskou zátěž pro zdravotnictví i významné ztráty v příjmech domácností v zemích, kde se malárie vyskytuje přirozeně (je zde tzv. endemická).
- I když **k devadesáti procentům úmrtí na malárii dochází v subsaharské Africe**, nemoc se vyskytuje v téměř všech tropických oblastech: od Etiopie a Sierry Leone po Kambodžu a Myanmar.

# Malárie – odhady WHO

**2 miliardy osob žije v rizikových oblastech**

**90 endemických zemí**

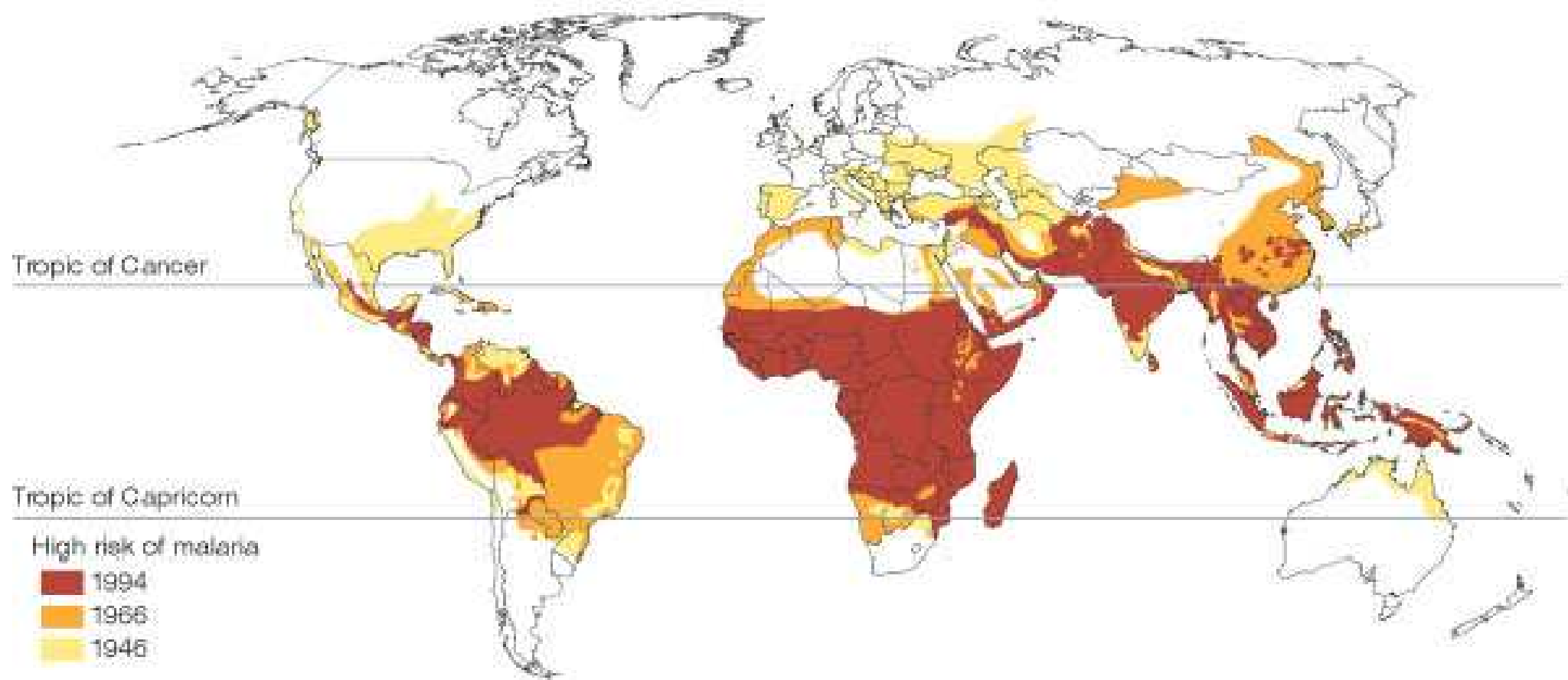
**až 400 milionů infikovaných**

- **219 million** malaria cases worldwide in 2017 (od roku 2000 pokles incidence o 37%).
- **435 000** malaria deaths worldwide in 2017 (od roku 2000 pokles mortality o 62%)

**Epidemie: Botswana, Madagaskar, Rwanda, Svazijsko, Zambie, uprchlíci...**

**Specifická úmrtnost u dětí do 1 roku (Gambie):  
6,2/1000; 1-4 let: 10,7/1000**

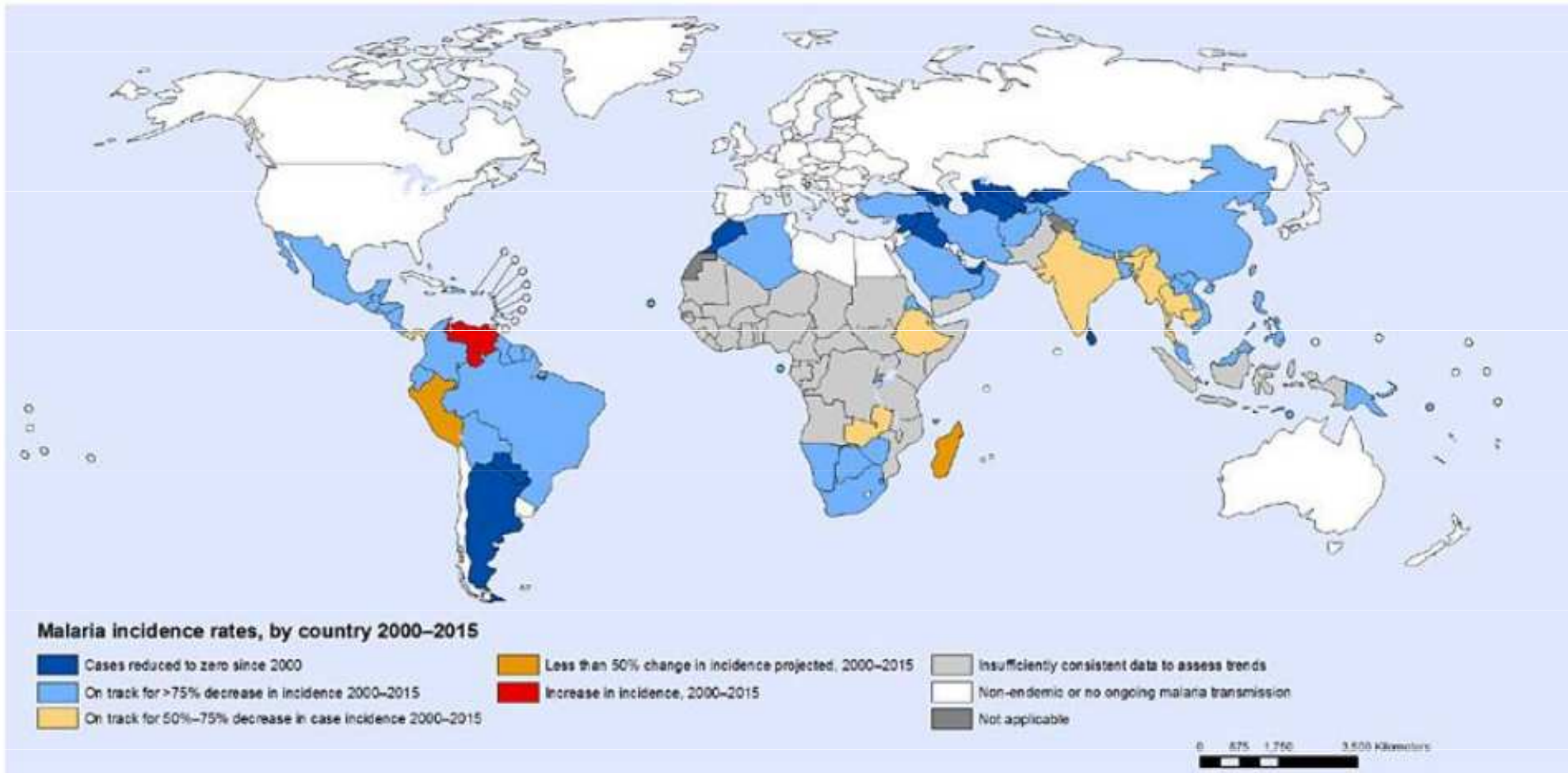
# Globální rozšíření malárie





# Změny v incidenci malárie v letech 2000 - 2015

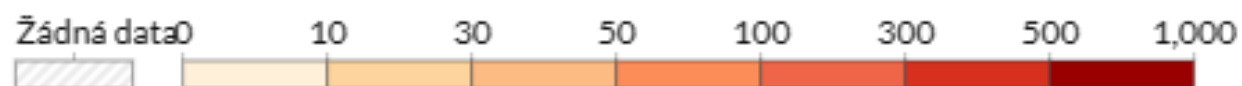
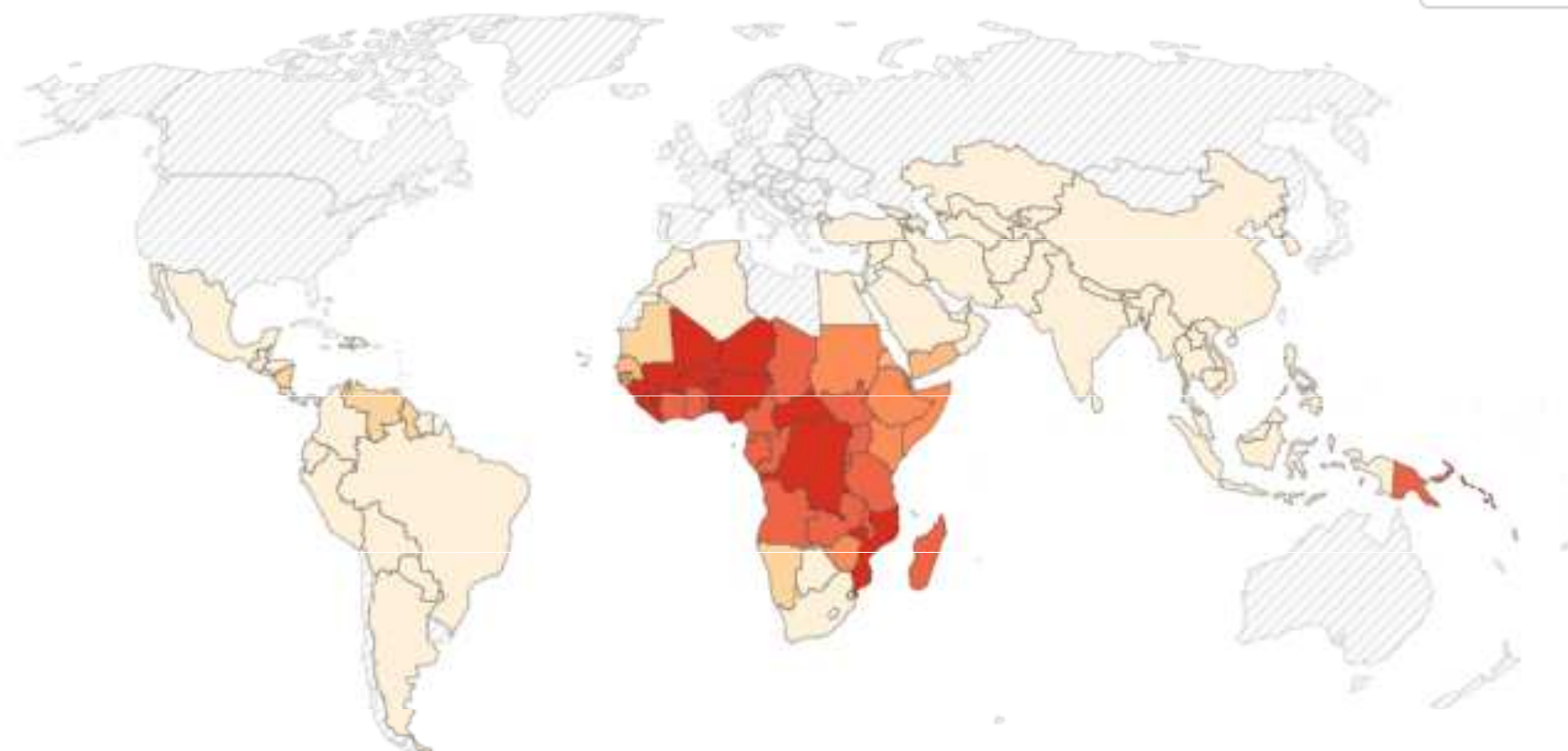
Projected changes in malaria incidence rates, by country, 2000–2015



# Výskyt malárie, 2020

Výskyt malárie je počet nových případů malárie za rok na 1 ohrožených obyvatel.

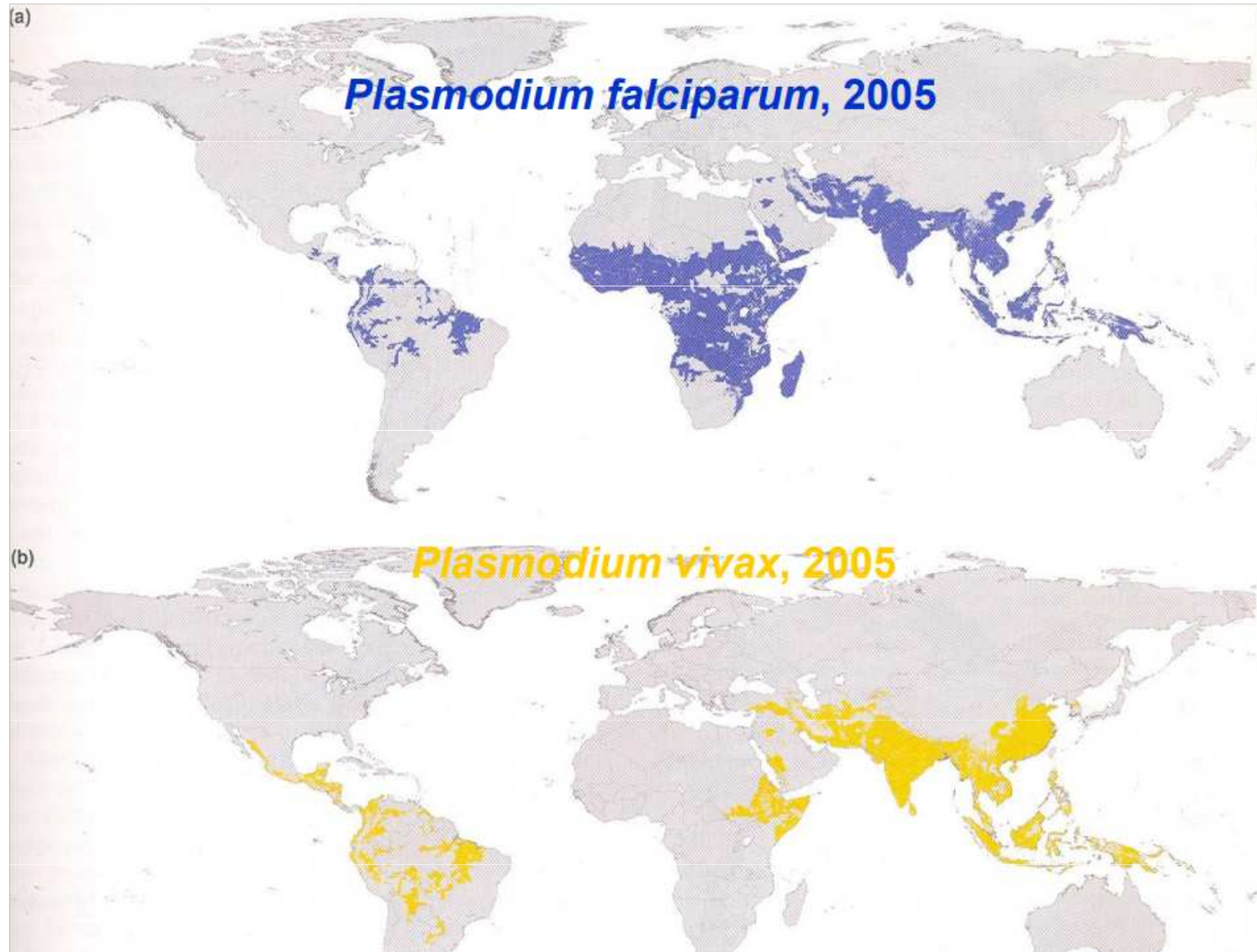
Svět



Zdroj: Světová zdravotnická organizace (prostřednictvím Světové banky)

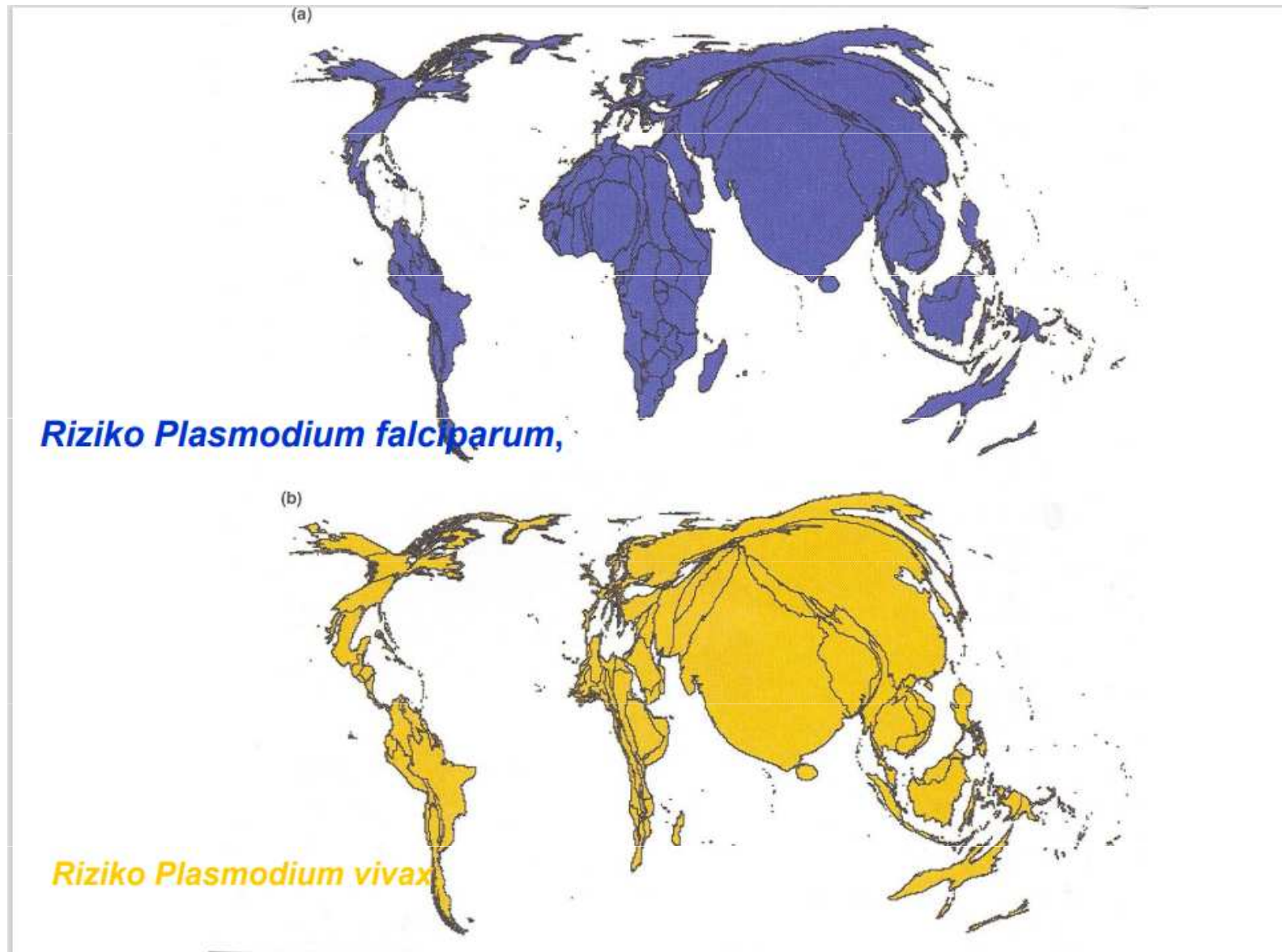
OurWorldInData.org/malaria • CC BY

# Oblasti výskytu *P. falciparum* a *P. vivax* v roce 2005





# Prognóza výskytu *P. falciparum* a *P. vivax* do budoucnosti

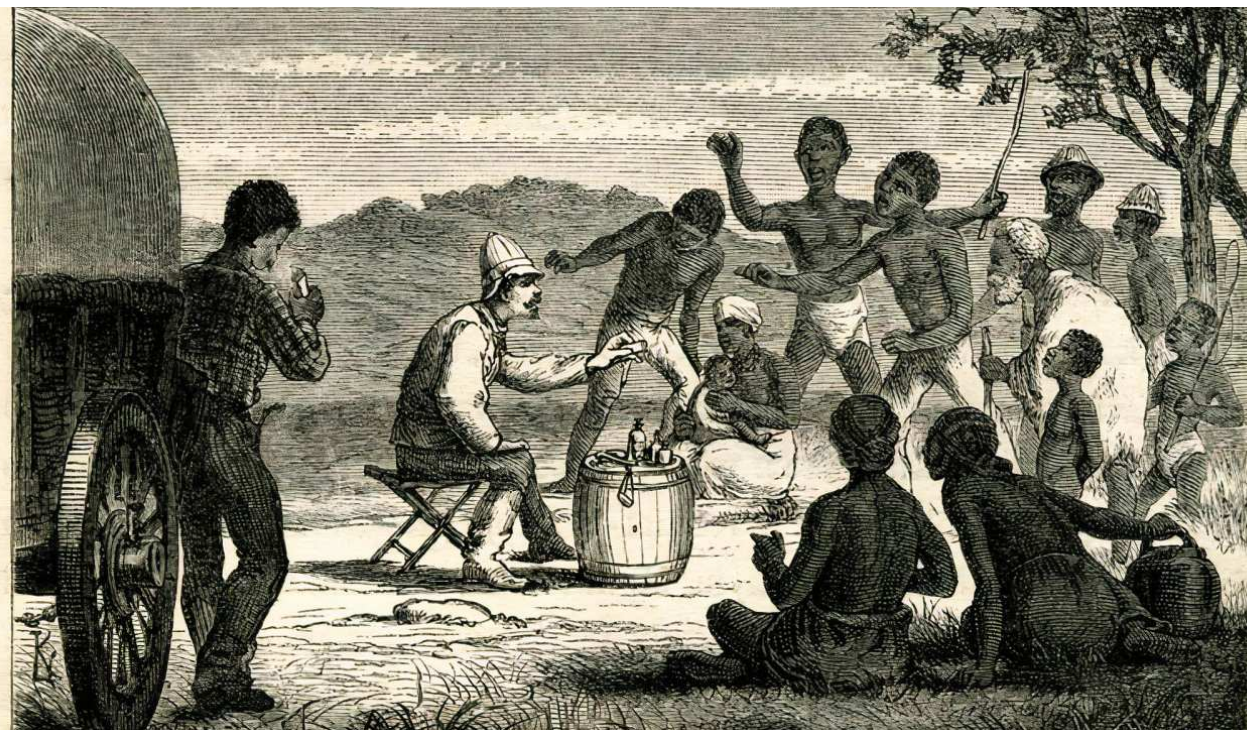
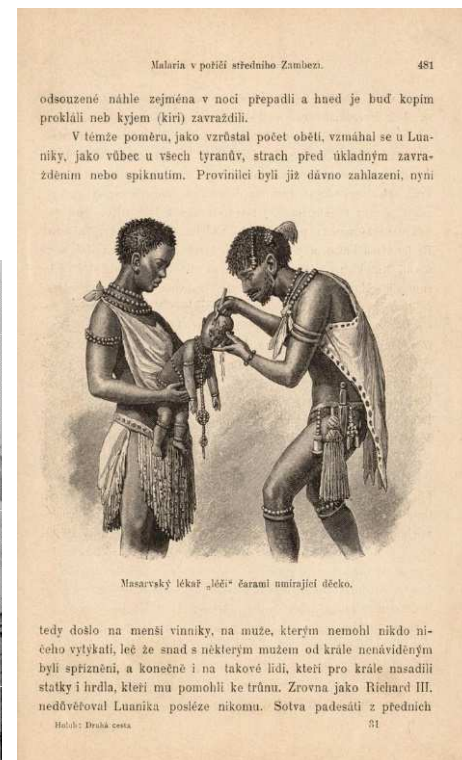


# Malárie v bývalém Československu

- Tradiční oblasti výskytu malárie: Jižní a východní Slovensko, Podkarpatská Rus, povodí Labe, (Roudnice n.L.) Jizery a Vltavy (Praha: Botič, Smíchov), jihočeské rybníky
- Ústup od konce 19. stol. (odvodňovací práce)
- Za I. republiky hlášeno každoročně několik set (1933: 1517) případů malárie hlavně ze Slovenska (Michalovce, Humenné) a Podkarpatské Rusi
- V zemi České a Moravskoslezské každoročně hlášeno 5-20 případů úmrtí na malárii
- Za II. světové války přechodný vzestup malárie
- Od 1963: WHO prohlásila Československo zemí bez malárie



# Koloniální blouznění „Good Old Czechs“ !





# 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

**Malaria Endemic Countries, 2003**



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

2. světová válka: 500 000 nemocných vojáků

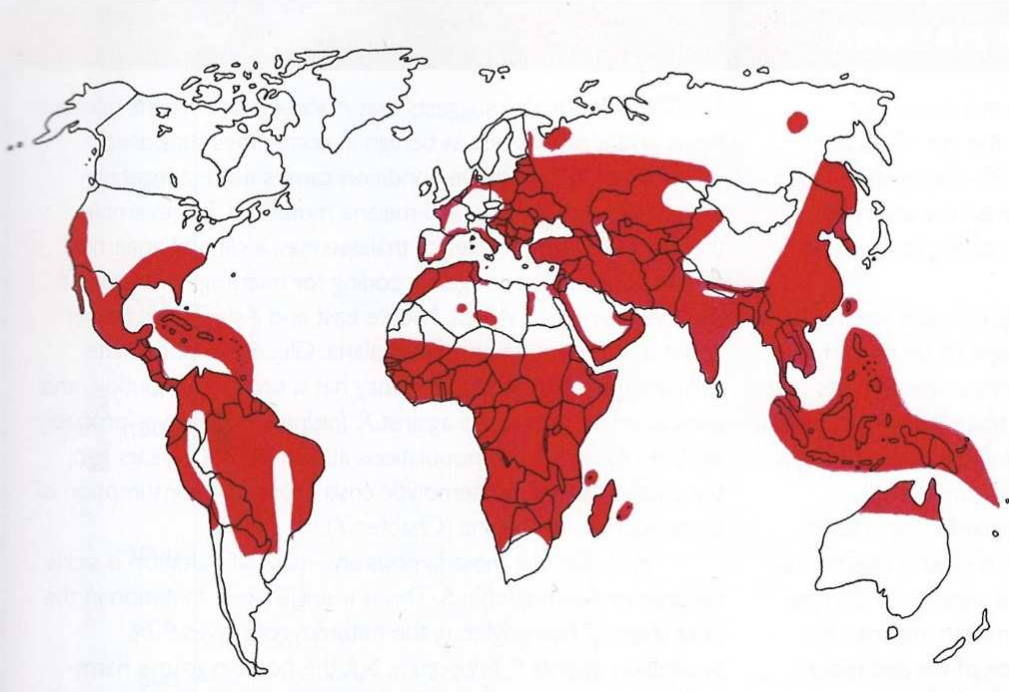
Korejská válka (1950-1953): přes 6 000 případů; veteráni - přes 20 000

Vietnam - přes 16 tis. případů veteránů

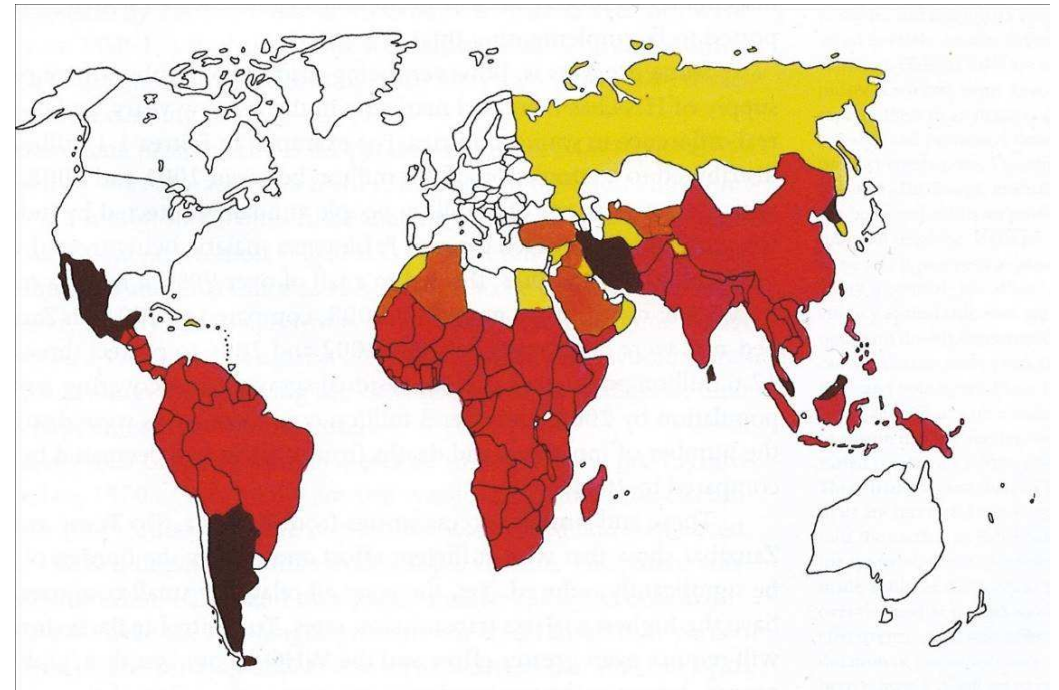
<b>Druh</b>	<b>onemocnění</b>	<b>rozšíření</b>
Plasmodium vivax	benigní terciána	kosmopolitně v tropech mimo tropickou Afriku; běžně v subtropích a v mírném pásmu
Plasmodium falciparum	maligní terciána	Tropy a subtropy Afriky a Asie; eradikace v USA a ve středomoří
Plasmodium malariae	kvartána	především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

# Srovnání distribuce malárie na Zemi v letech 1940 a 2009

rok 1940



rok 2009



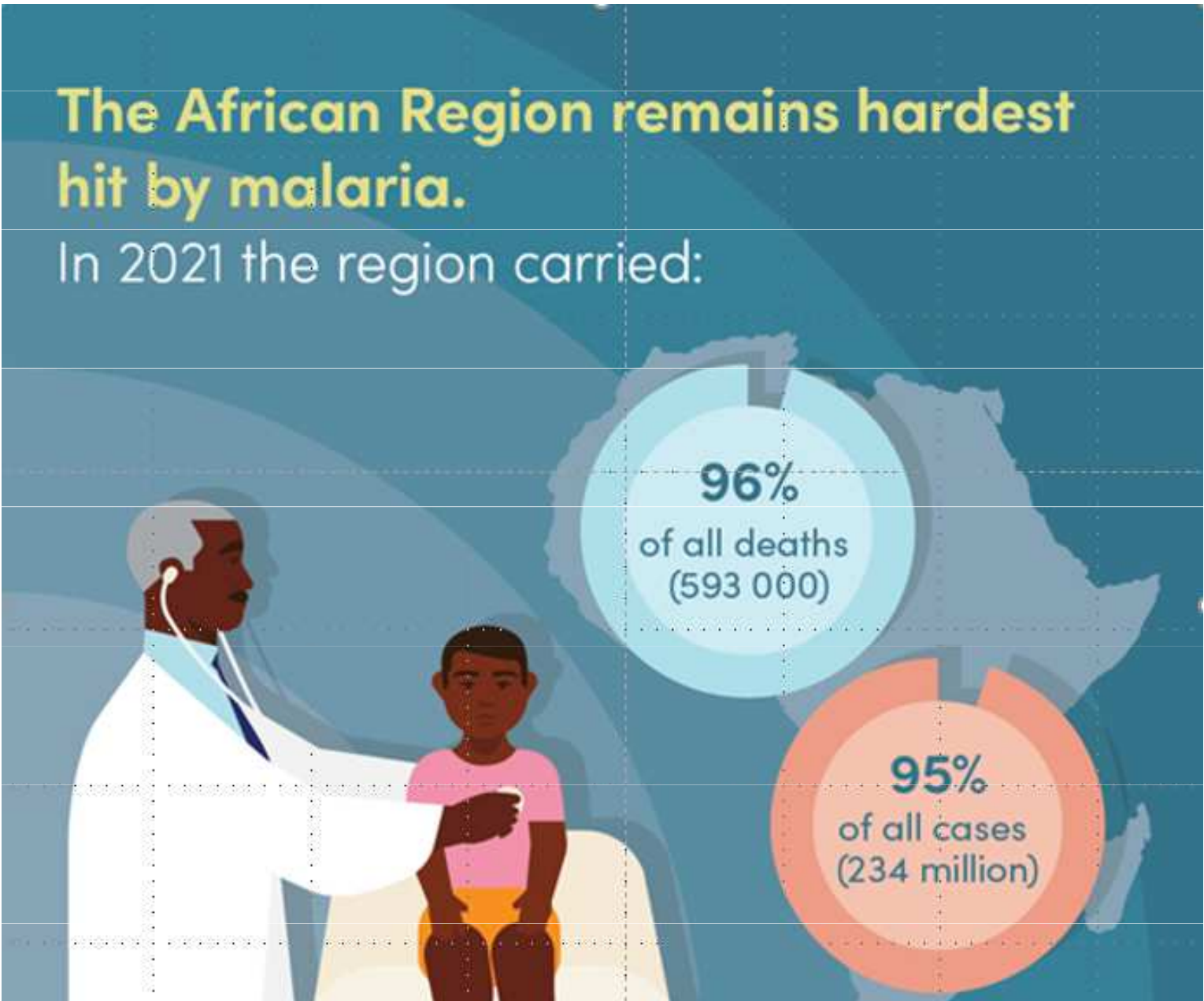
Úspěchy v eliminaci malárie:  
**kontrolní fáze – červená,**  
**pre-eliminace - hnědá,**  
**eliminace – oranžová a**  
**prevence re-introdukce - žlutá**



# Afrika zůstává malárii nejvíce zasažená

**The African Region remains hardest hit by malaria.**

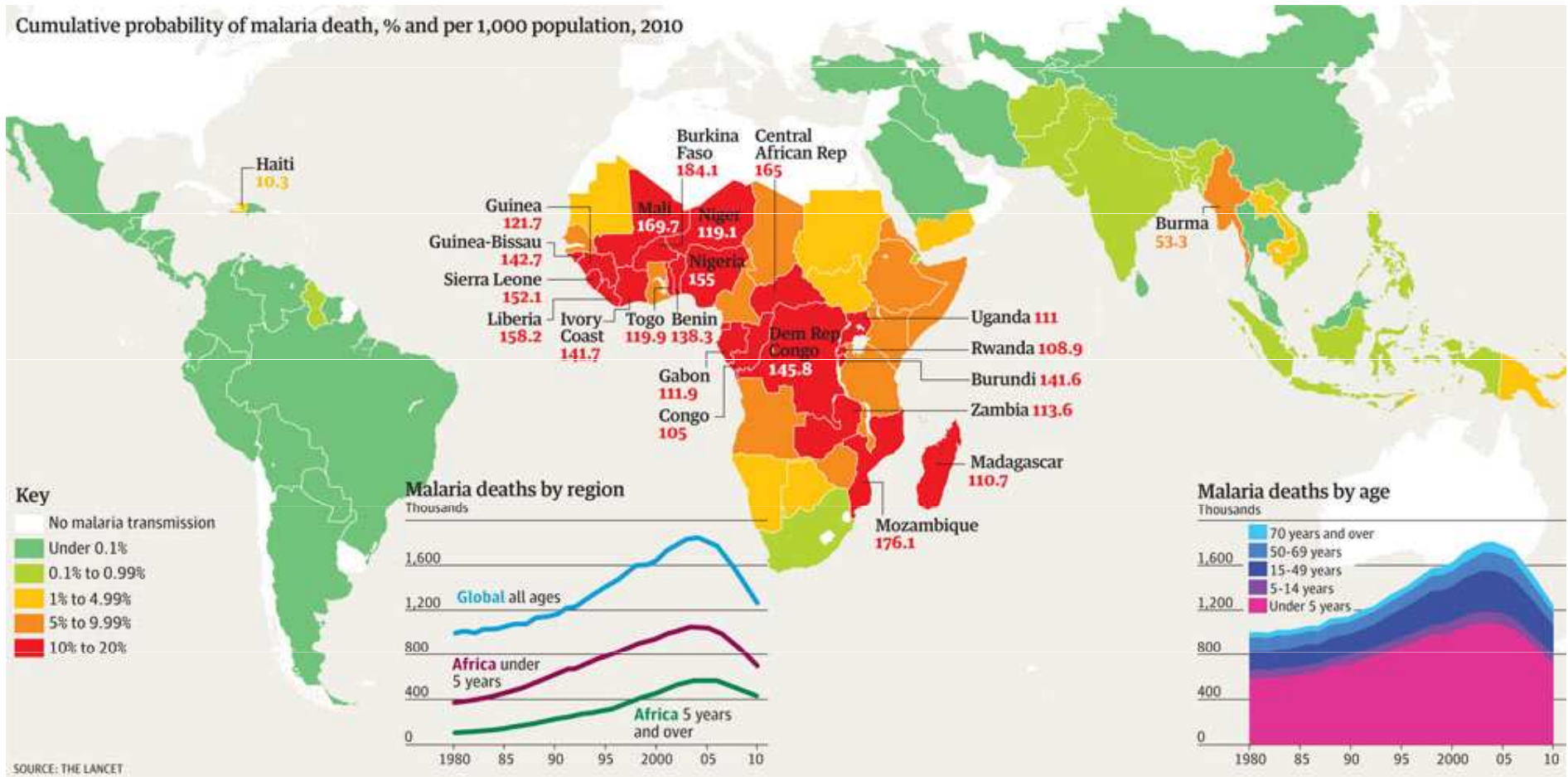
In 2021 the region carried:



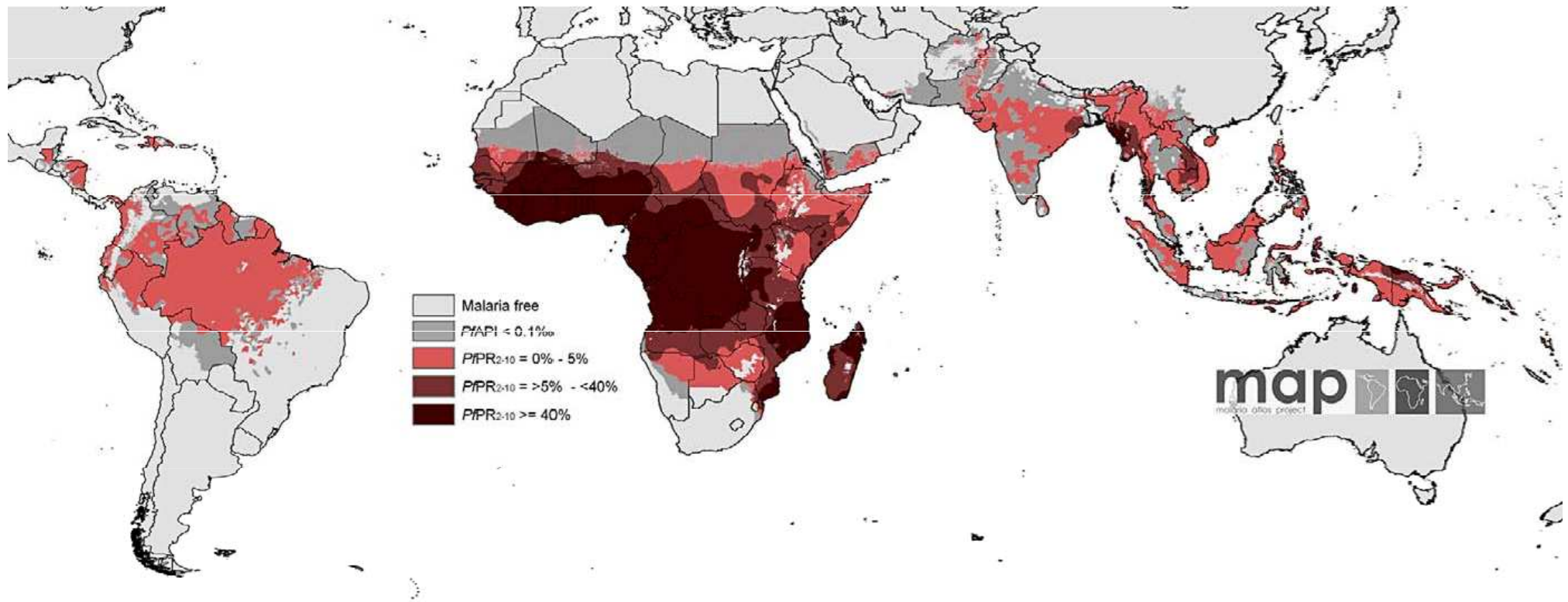
**96%**  
of all deaths  
(593 000)

**95%**  
of all cases  
(234 million)

# Kumulativní pravděpodobnost úmrtí na malárii (%) na populaci velikosti 1 000 v roce 2010



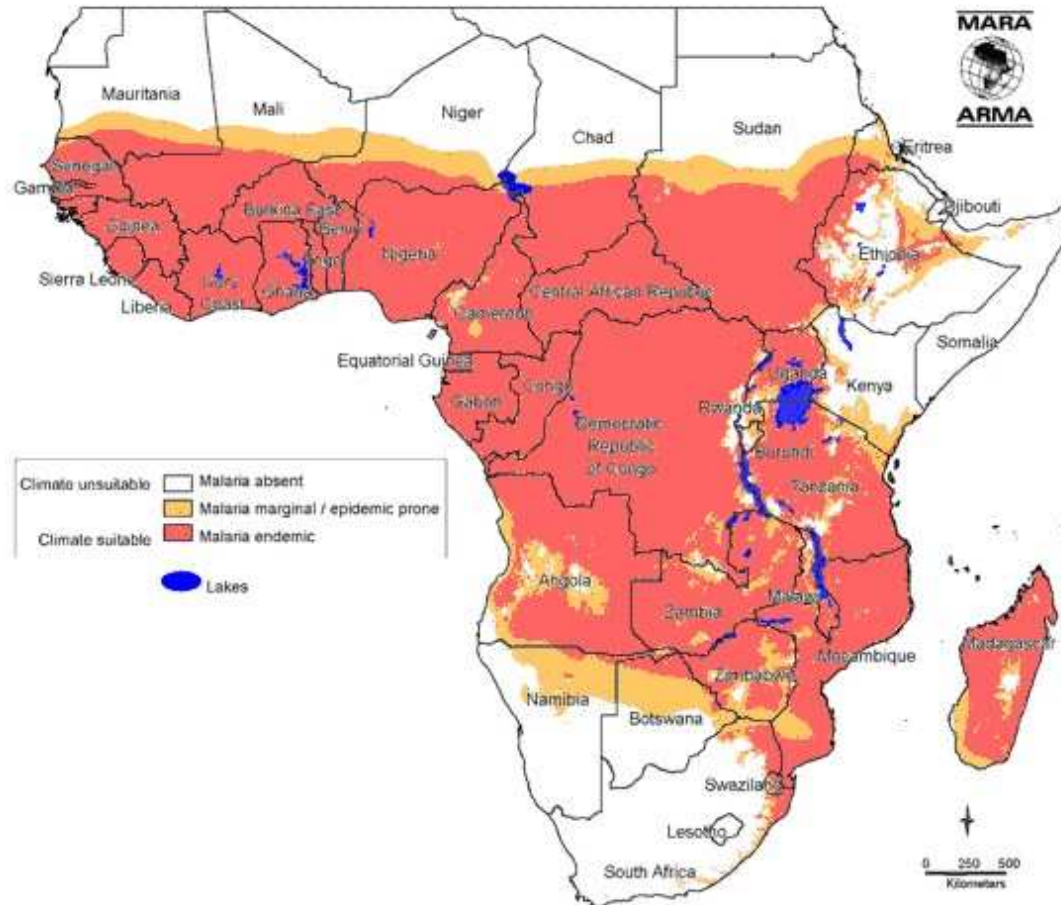
# Rozšíření *Plasmodium falciparum* (2007)





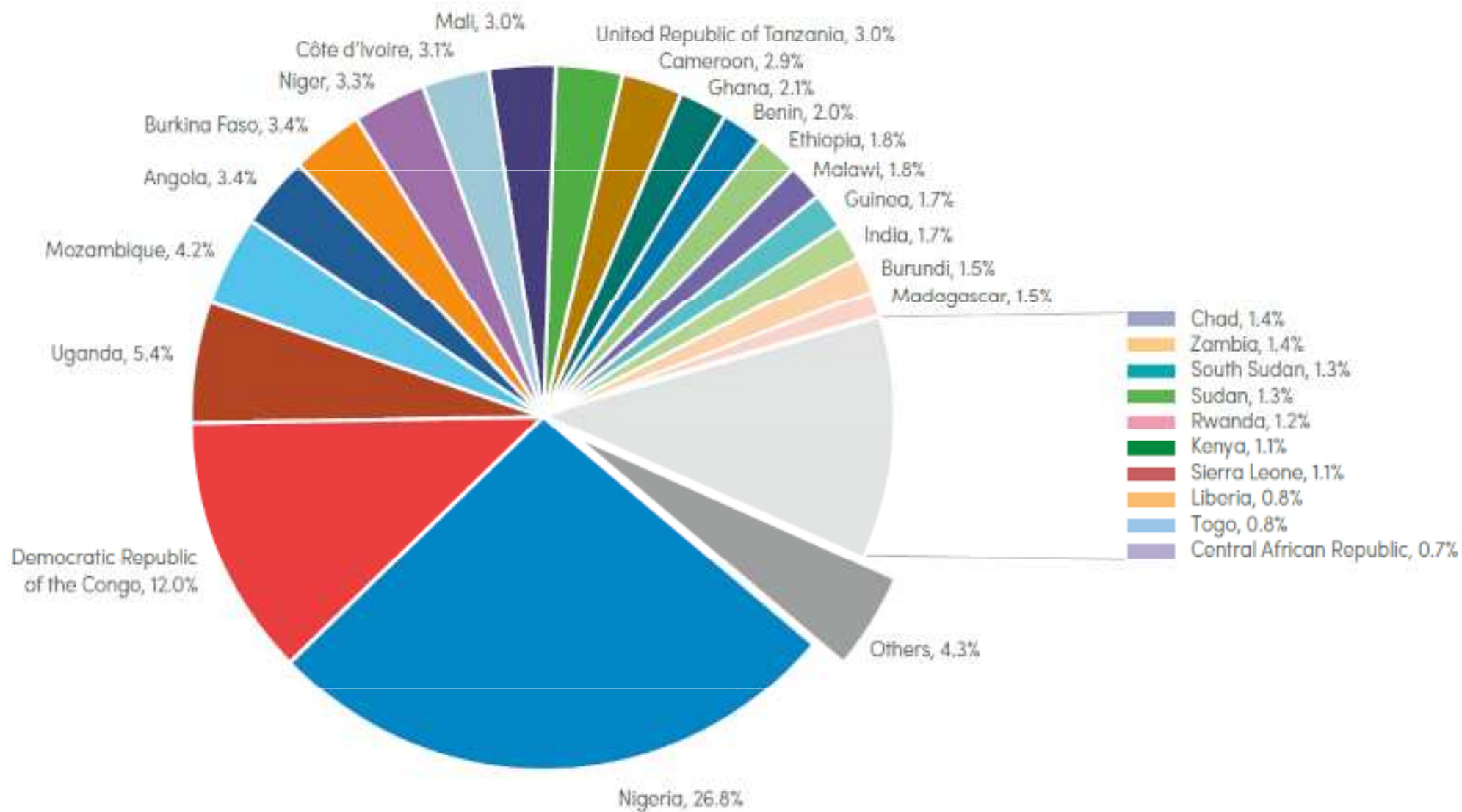
# Výskyt endemické malárie v Africe

## Distribution of Endemic Malaria

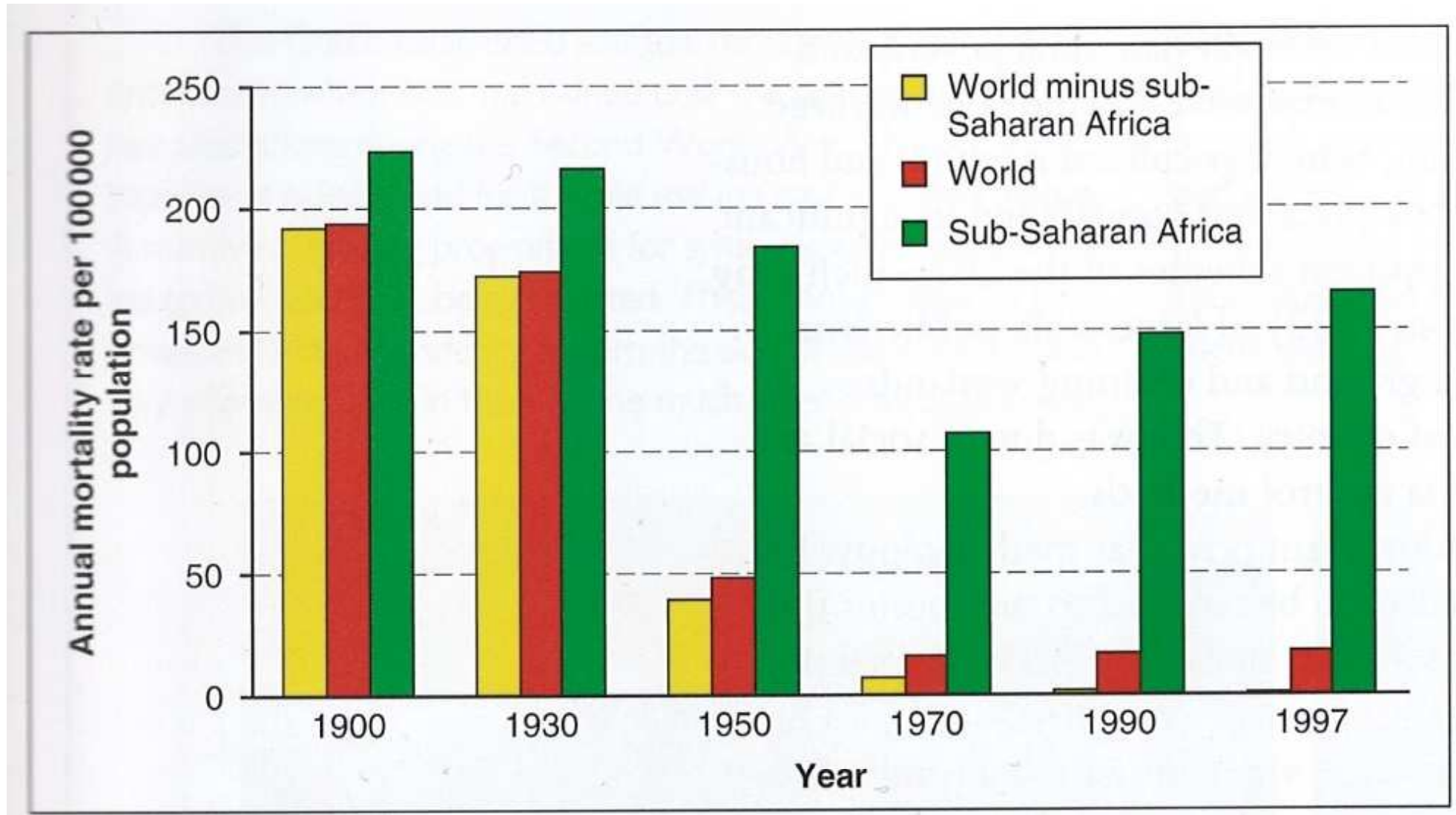


This map is a product of the MARA/ARMA collaboration (<http://www.mara.org.za>). July 2001, Medical Research Council, PO Box 17120, Congella, 4013, Durban, South Africa  
CORE FUNDERS of MARA/ARMA: International Development Research Centre, Canada (IDRC); The Wellcome Trust UK; South African Medical Research Council (MRC); Swiss Tropical Institute, Multilateral Initiative on Malaria (MIM) / Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), Roll Back Malaria (RBM).  
Malaria distribution model: Craig, M.H. et al. 1999. Parasitology Today 15: 105-111.  
Topographical data: African Data Sampler, WRI: [http://www.igc.org/wri/ndsl/maps/ads/ads\\_idx.htm](http://www.igc.org/wri/ndsl/maps/ads/ads_idx.htm).

# Výskyt malárie (v %) ve státech Afriky

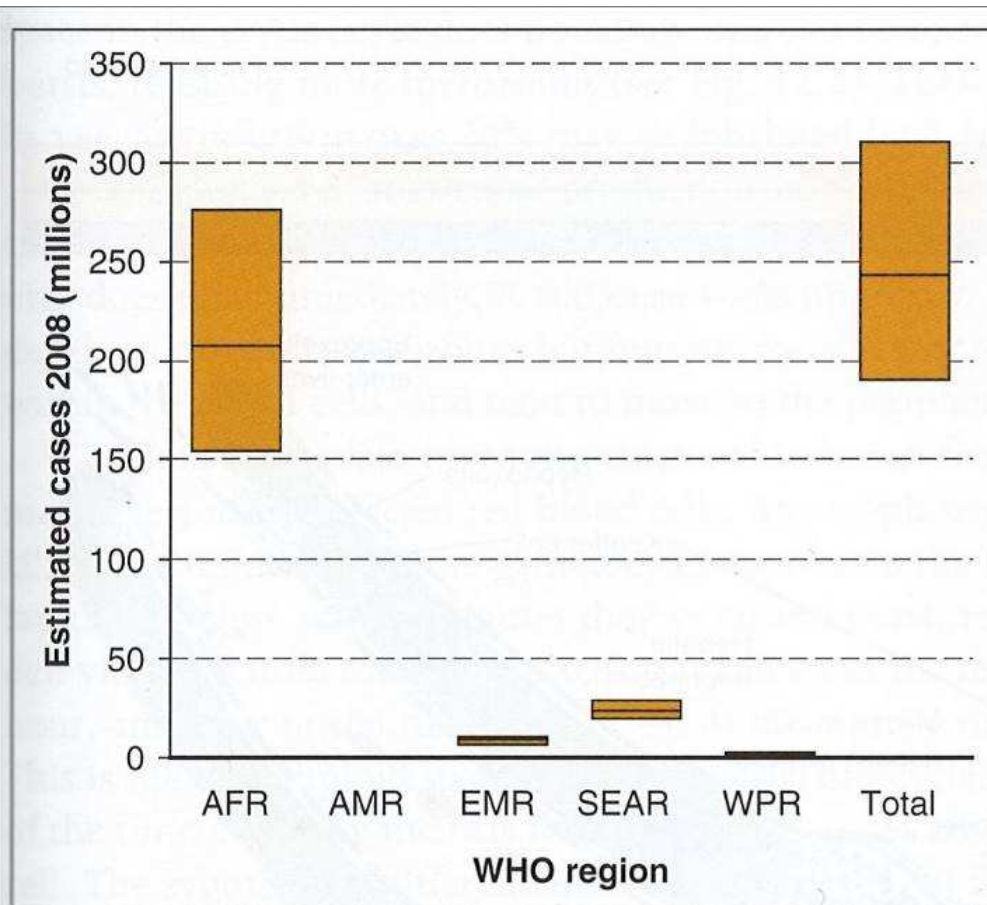


# Roční míra mortality působená malárií od roku 1900

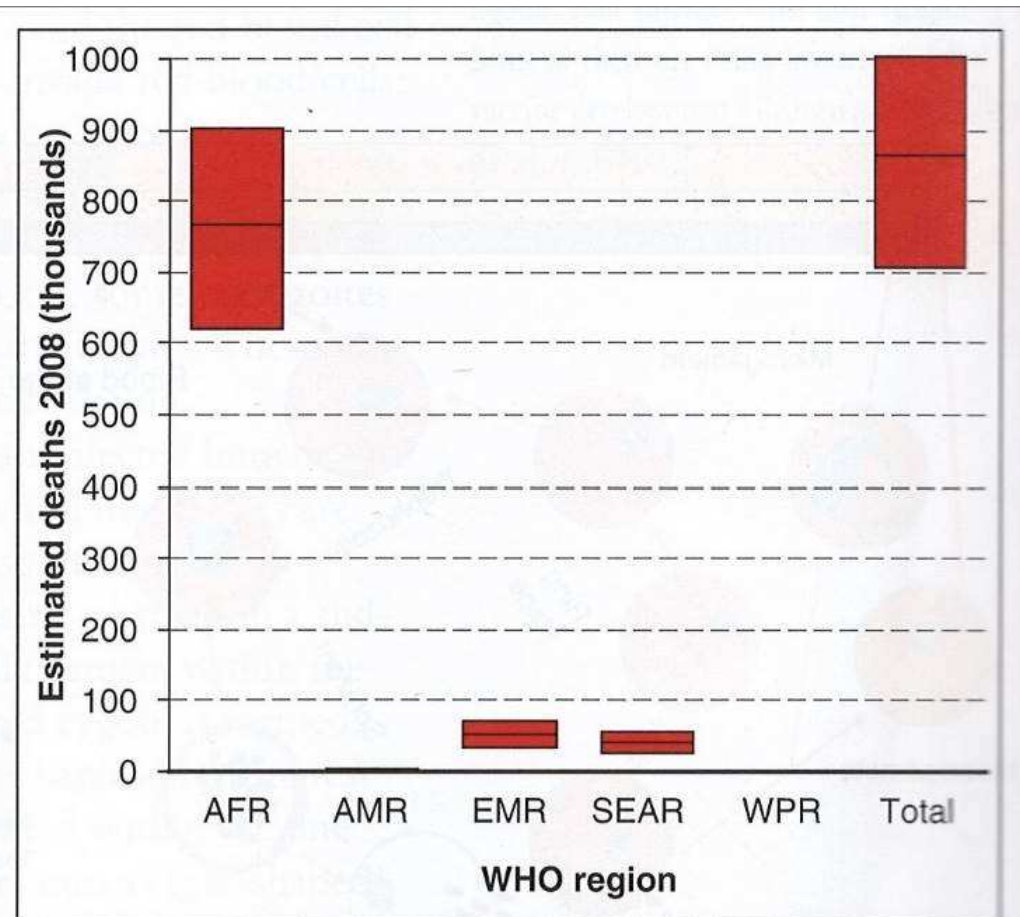




# Odhadovaný počet případů malárie (a) a úmrtí (b) v roce 2008 (WHO)



(a)



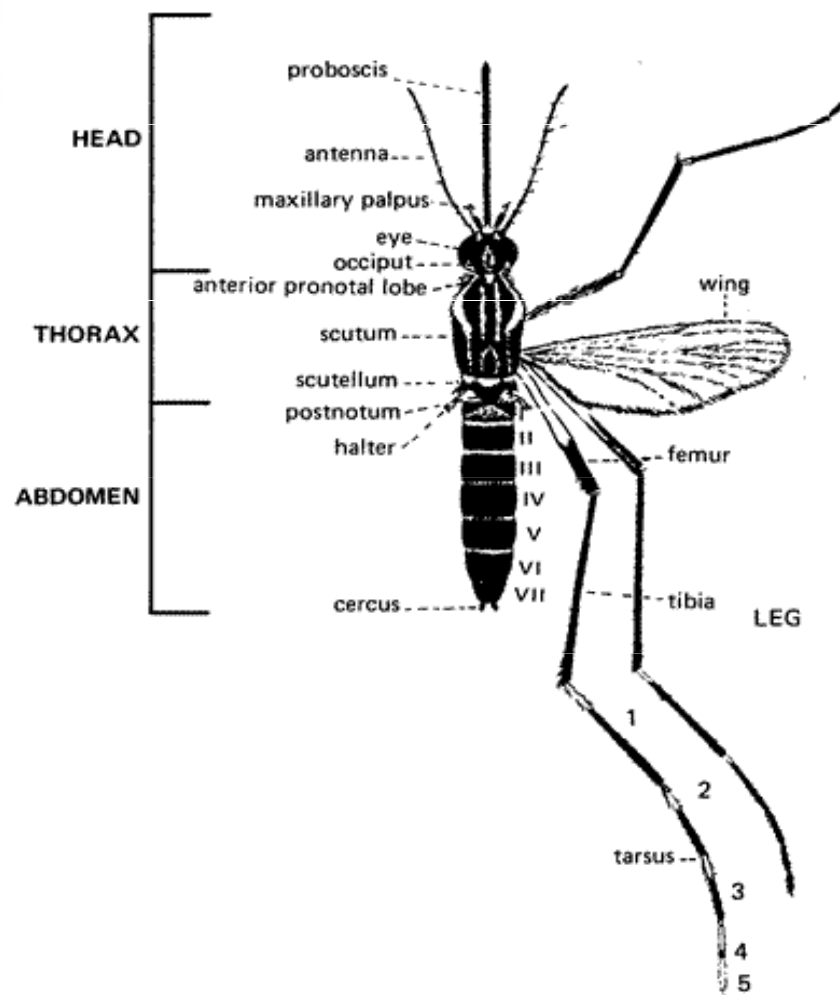
(b)

# Plasmodium - malárie

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

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

**Původci:** rod **Plasmodium**



# Co je původce malárie ?

- Malárie je horečnaté onemocnění přenášené z člověka na člověka štípnutím od **infikované samičky komára** rodu *Anopheles*. Tito komáři obvykle útočí přibližně od soumraku do úsvitu.
- Poté, co se infekce dostane do lidského těla, cestuje do jater, kde se množí a proniká do červených krvinek. Uvnitř červených krvinek se parazité množí, dokud krvinky neprasknou, čímž se do krevního toku uvolní ještě více parazitů.
- Existují čtyři hlavní druhy parazita způsobujícího malárii: **Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium vivax a Plasmodium ovale**. *P. falciparum* je hlavní příčinou těžké malárie a úmrtí v důsledku nemoci.



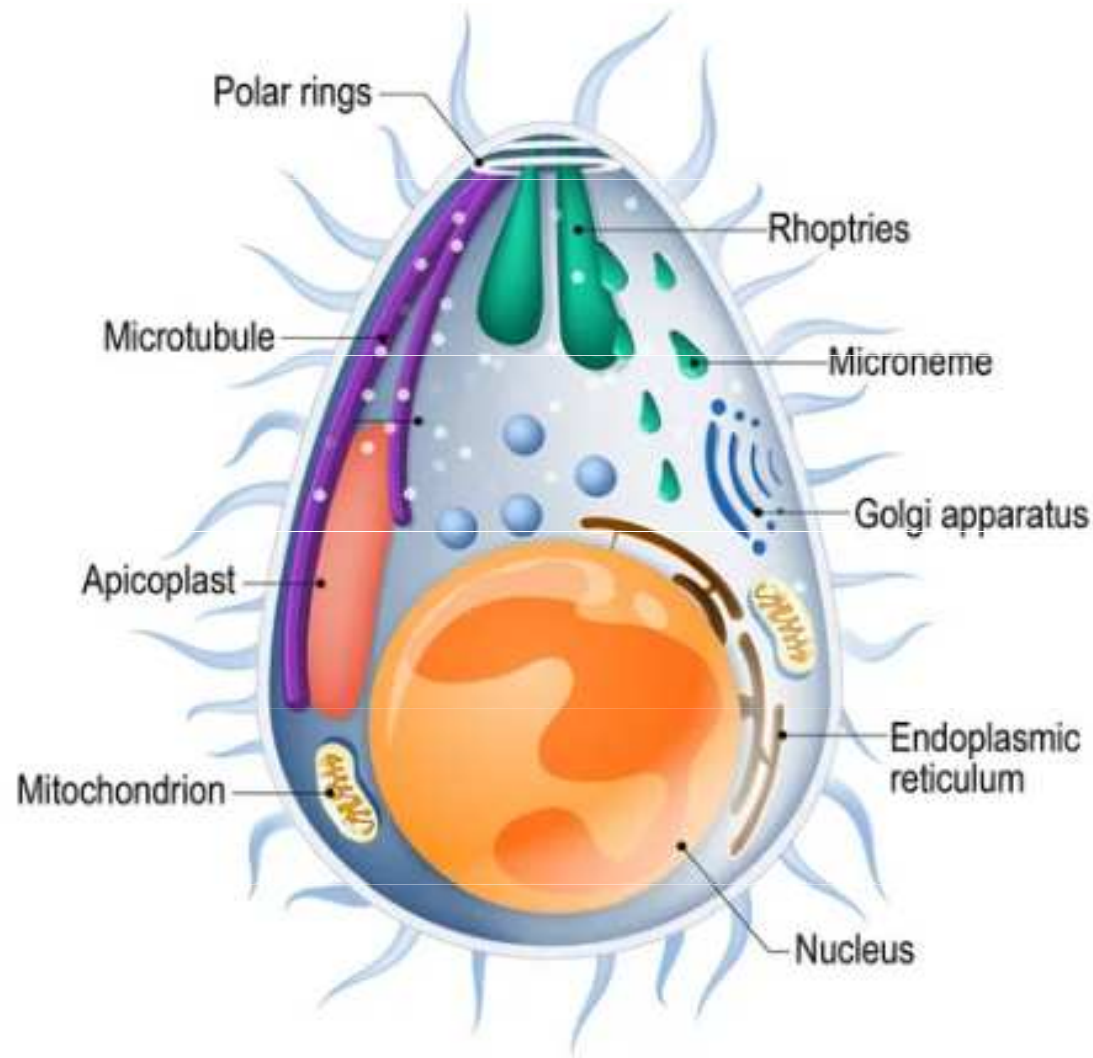
## Hostitelé

Člověk je napadán především 4 druhy malárie:

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

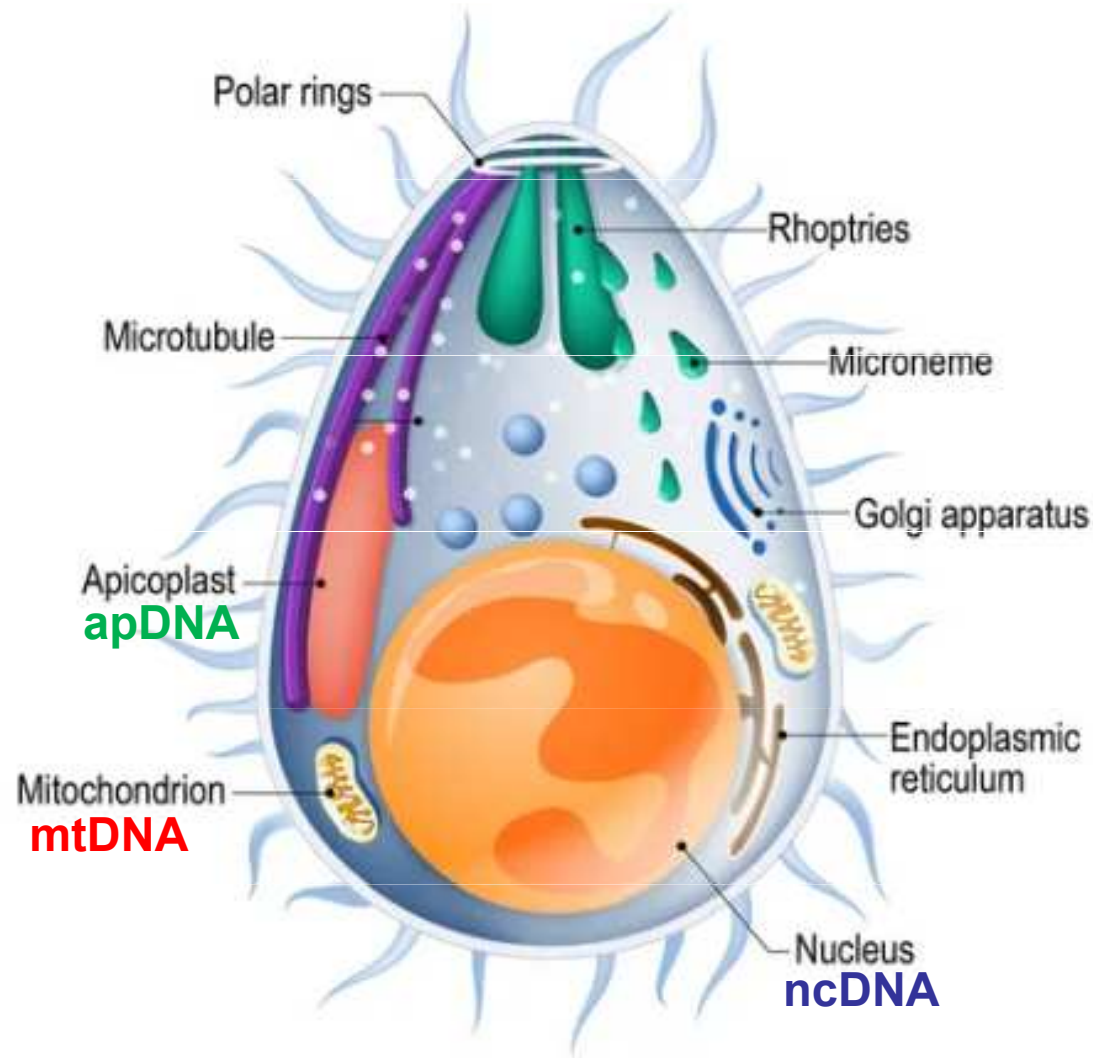


# Apicomplexa – trophozoit (Plasmodium)

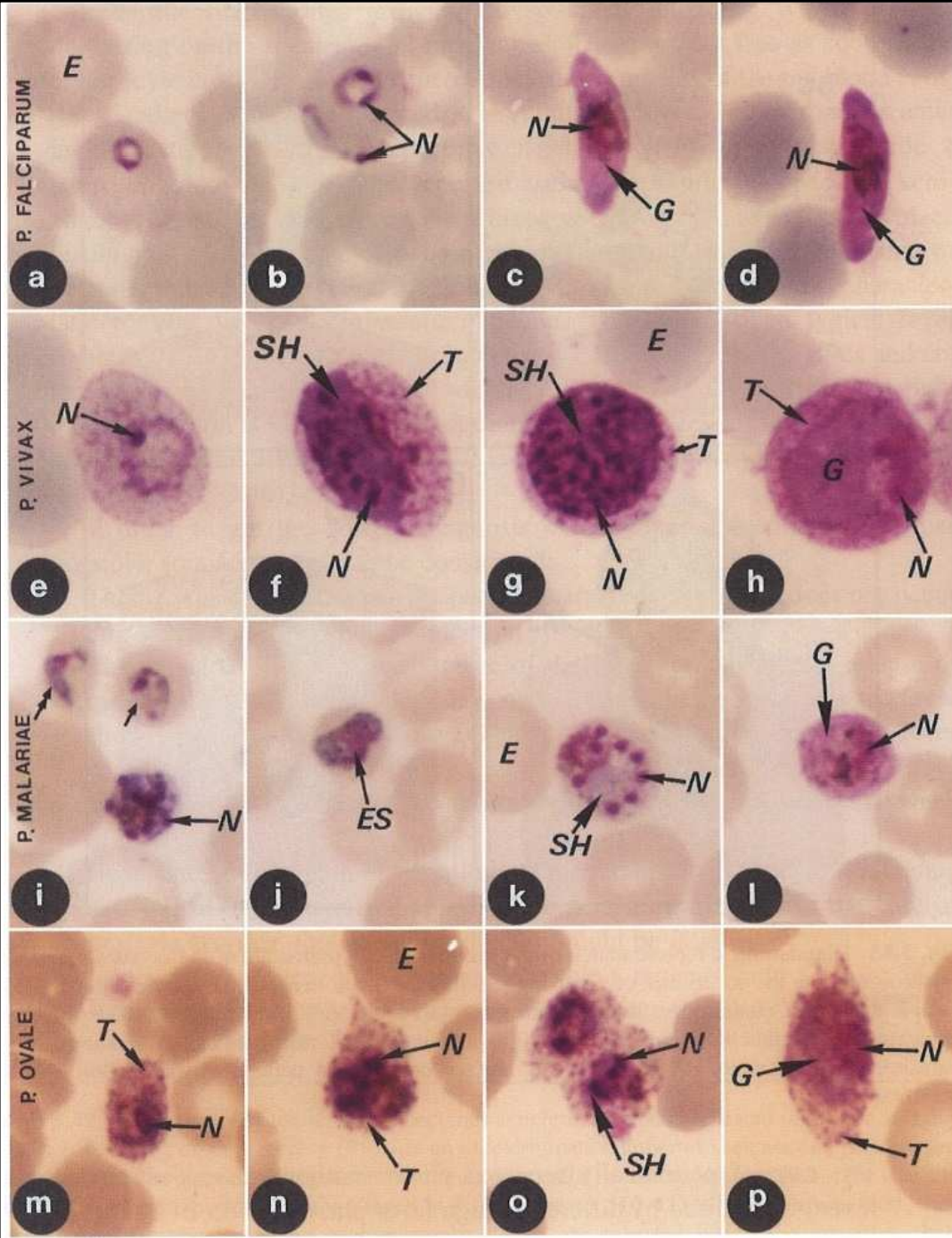


# Apicomplexa – trofozoit (Plasmodium)

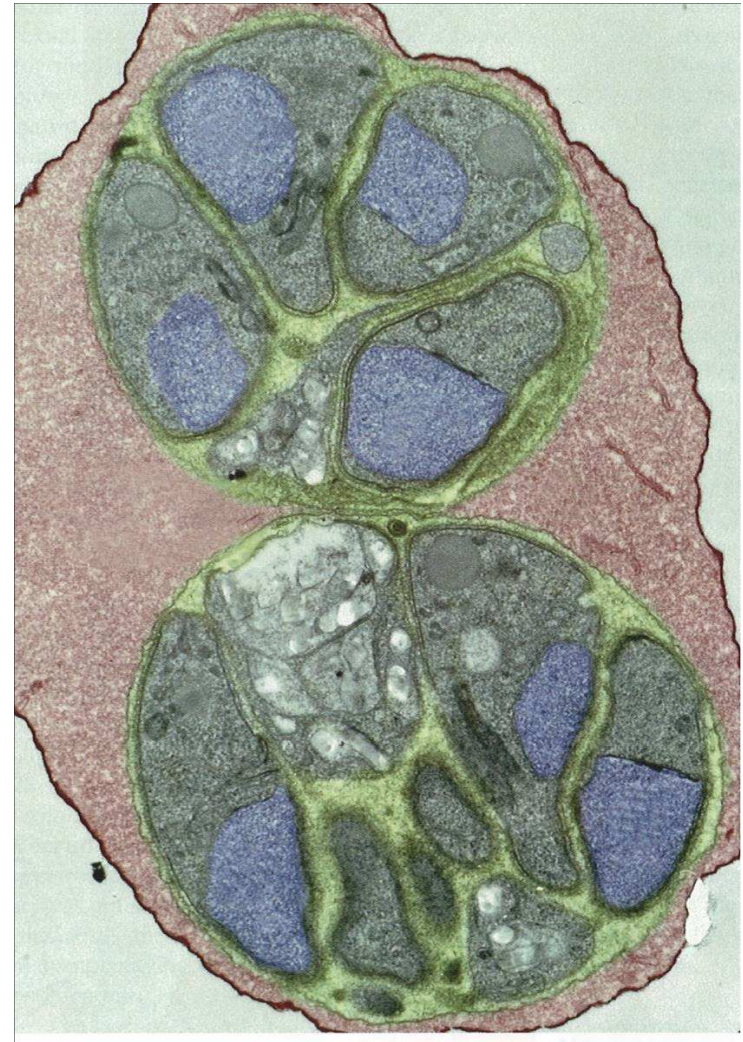
## Malária – 3 genomy







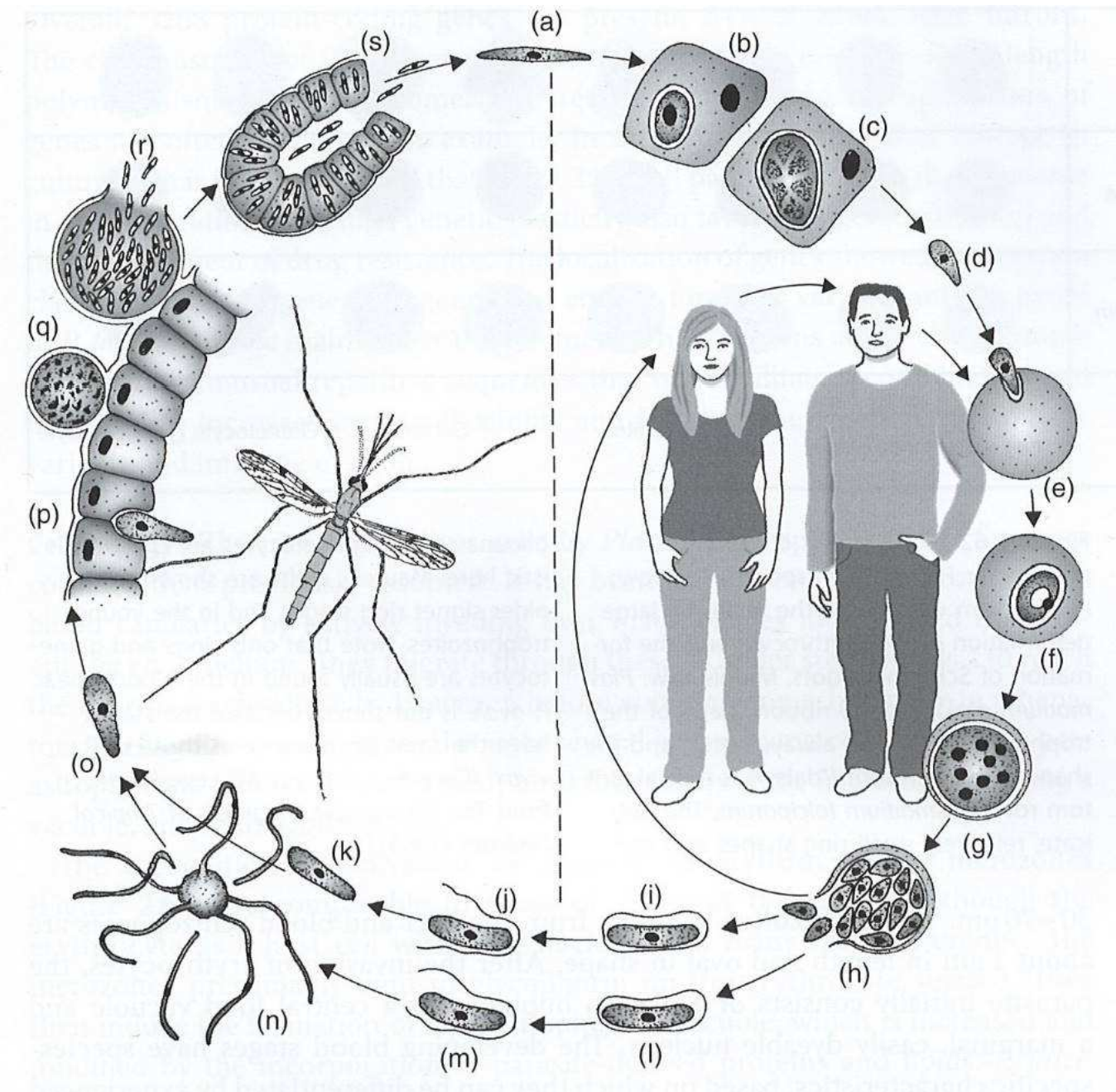
Mikrofoto 4 druhů malárie člověka (vlevo)  
 TEM foto 2 schizontů Plasmodium falciparum vyvíjecích se v parazitoforní vakuole v erythrocytu (vpravo)



**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



# Životní cyklus *Plasmodium falciparum*



# Životní cyklus malárie

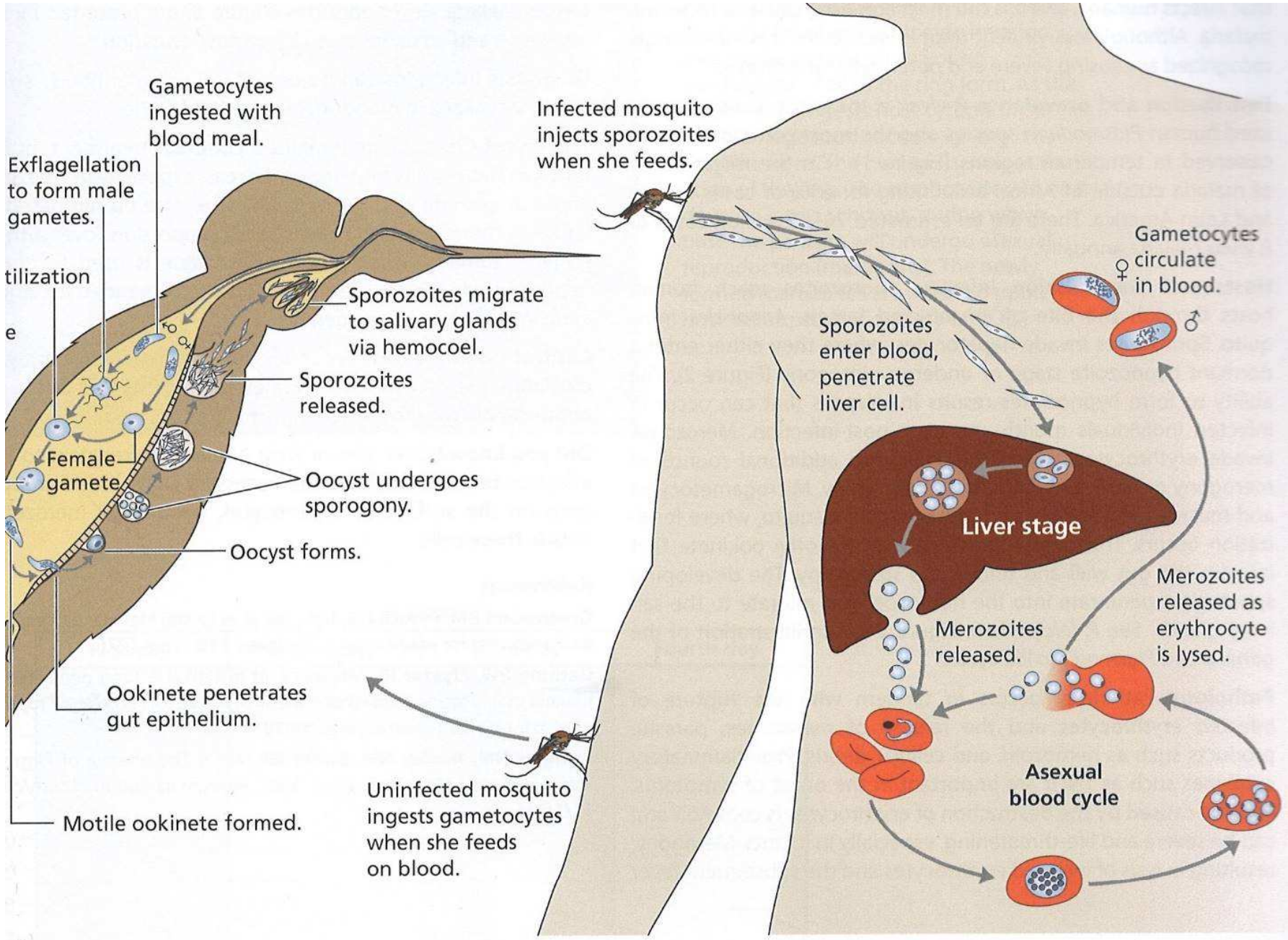
- Původce malárie je přenášen na lidského hostitele, když na něm saje infikovaná samička komára rodu **Anopheles** a vbodnutí do něj inokuluje malé množství **sporozoitů**.
- Tito sporozoiti záhy doputují do jater, kde napadají **hepatocyty**, ve kterých se nepohlavně replikují v jaterní schizonty.
- Asi **po 7 dnech** vývoje v játrech, se z každého hepatocytu uvolní asi **40 000 merozoitů**, kteří vstupují do periferního krevního oběhu.
- Jakmile jsou tyto **merozoiti v krevním řečišti**, napadají cirkulující červené krvinky a iniciují opakovaný **cyklus asexuální replikace** parazita.
- V **průběhu 48 hodin** parazit se tímto způsobem parazit replikuje (**schigonie**) do **8 – 32 dceřiných merozoitů** ve stadium schizontů.
- V tomto okamžiku infikované **červené krvinky praskají** a uvolní tyto **merozoity do oběhu**.



# Životní cyklus malárie

- Tím začíná další kolo asexuální replikace. Zralí asexuální paraziti **adherují k vaskulatuře různých orgánů**, což jim umožňuje se vyhnout vychytávání/odfiltrování slezinou (clearance).
- Během každého cyklu se malá část parazitů **mění na sexuální stádia (gametocyty)** a pokračují v dalším vývojem pohlavní částí cyklu.
- Tito paraziti opouštějí krevní řečiště a **vnikají do extravaskulárního prostoru kostní dřeně**, kde gametocyty dozrávají a postupně v průběhu 8 až 10 dnů procházejí stádii označovanými **I- V** (tzv. **gametocytogeneze**).
- **Ve fázi V** samčí a samičí **gametocyty vstupují zpět do krevního řečiště** a jsou nasávány komáry, v jejichž střevě pokračují v dalším vývoji.
- **Ve středním střevě komára** se samčí gametocyt **dělí na 8 bičíkatých mikrogamet (exflagelace)** zatímco samičí se vyvíjí v *jedinou makrogametu*.
- Nastává oplodnění makrogamety a vzniká **pohyblivá zytota**, která podléhá meioze – **ookineta**. Ta proniká stěnou střeva komára a **vytváří oocystu**, ve které se paraziti opět **nepohlavně replikují** a vytvářejí několik tisíc **sporotoitů (sporogonie)**.
- Tito sporozoiti po prasknutí oosysty **migrují do slinných žláz komára** a při sání jsou **inokulováni do krevního oběhu** člověka. Asexuální paraziti v červených krvinkách jsou označeni světle **žlutě**, sexuální paraziti **zeleně**.

# Životní cyklus *Plasmodium falciparum*



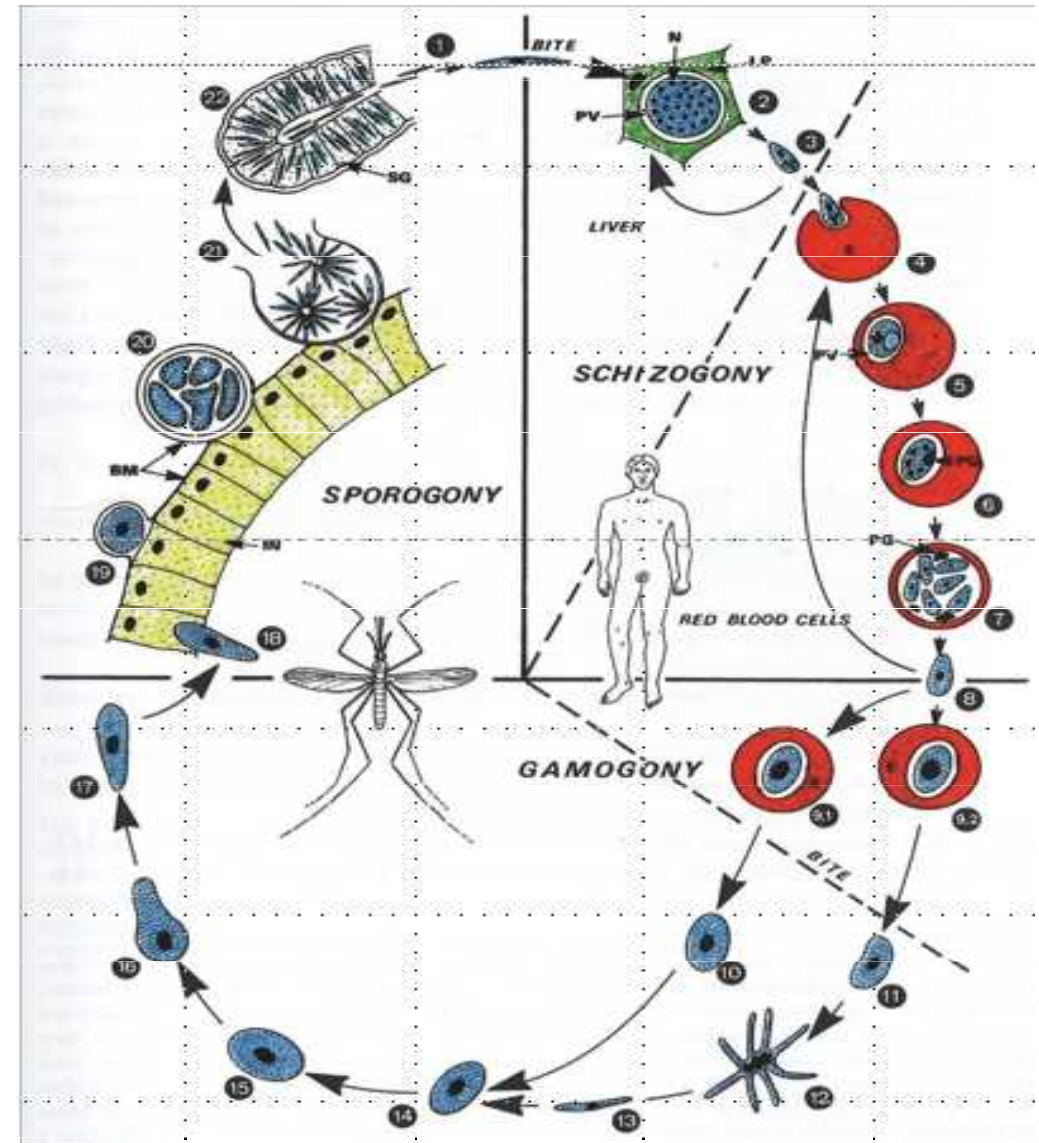
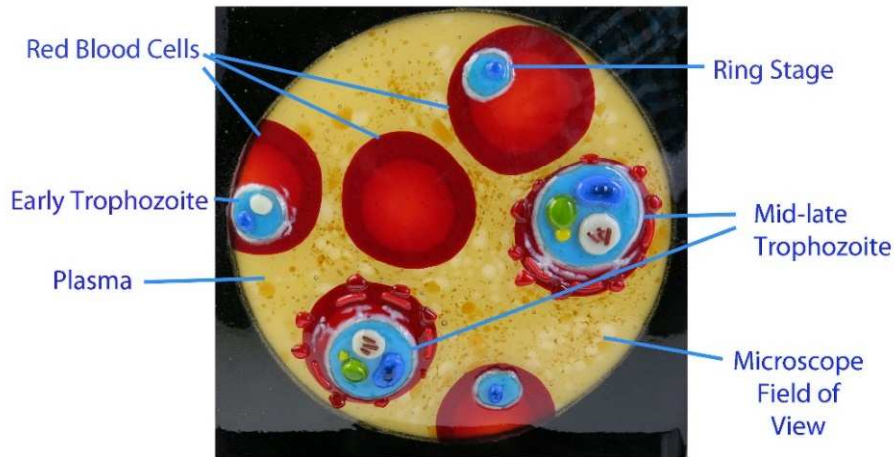
# Životní cyklus

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 stadia (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

Malaria Blood Smear:  
*Plasmodium falciparum* infecting Human Blood



# 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.

# Krevní stádia patogenních zástupců rodu *Plasmodium*

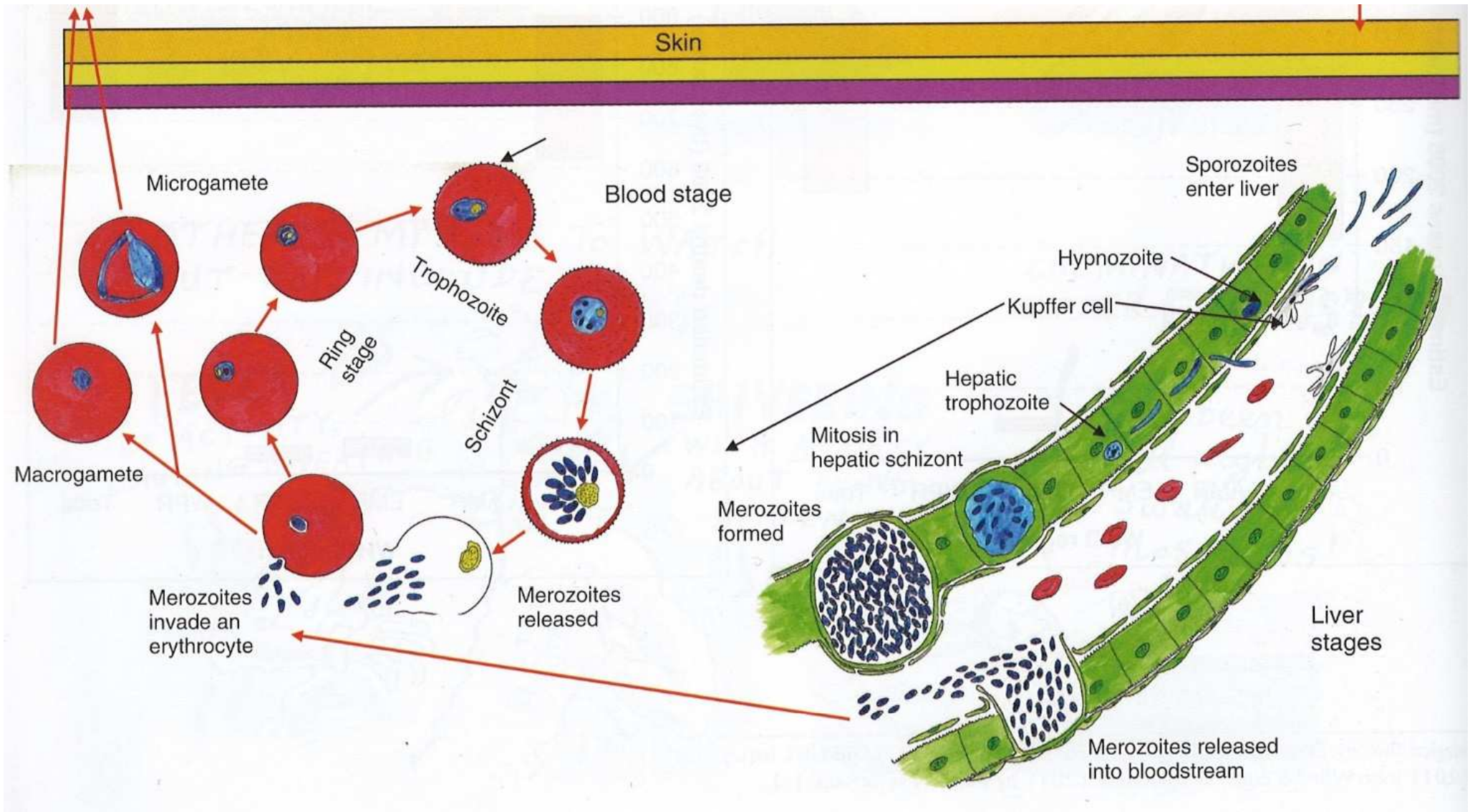
	I							
<i>P. vivax</i>								
<i>P. malariae</i>								
<i>P. falciparum</i>								
	Mladé prstýnkové stádium	Starší prstýnkové stádium	Trofozoit	Schizont	♀♂	Gamtoocy	Gametocyt	



# Vývojová stádia malárie v človeku

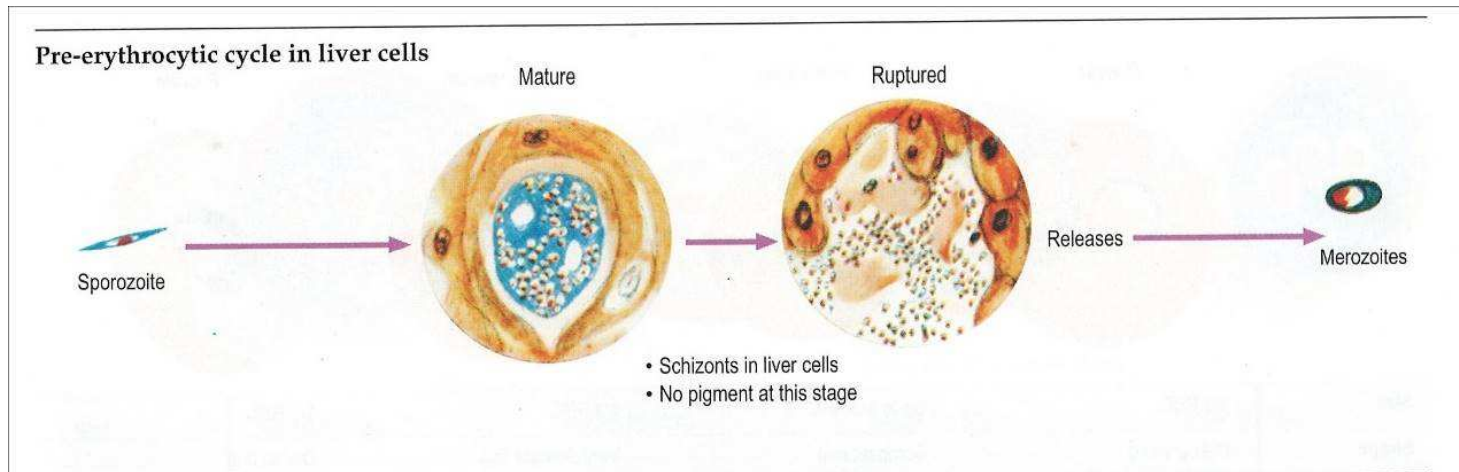
do komára

z komára



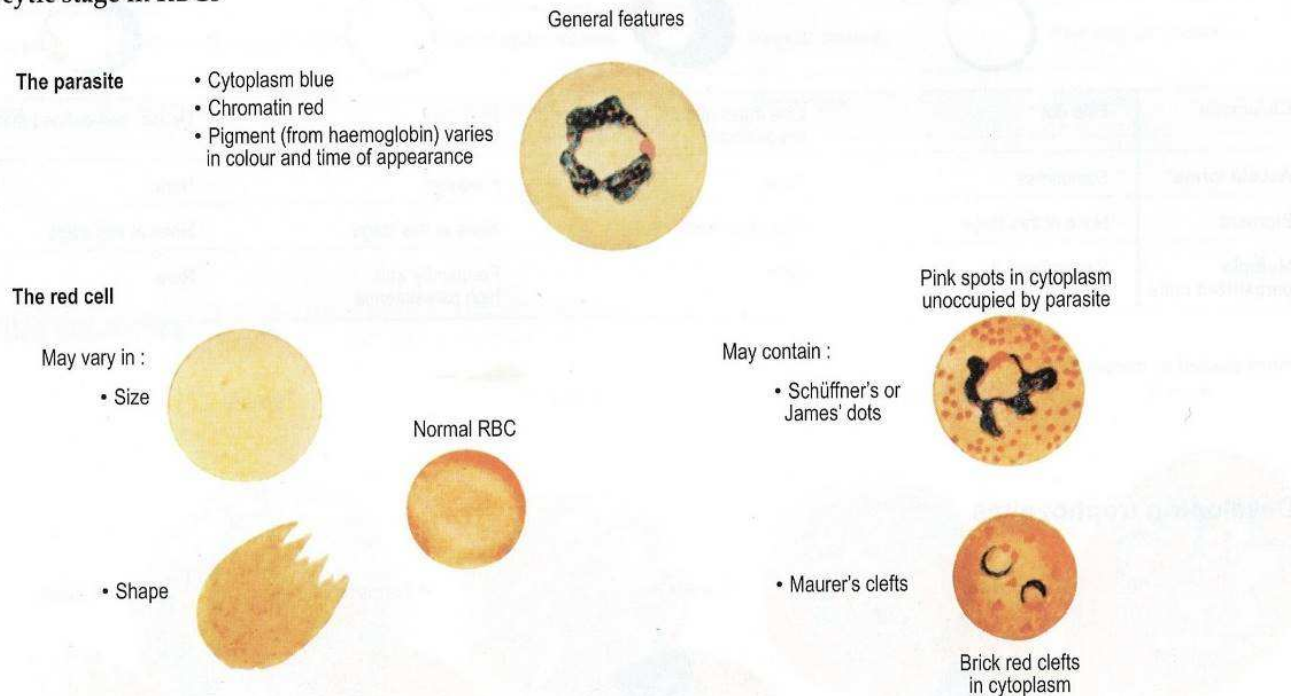
Jaterní buňky značeny zeleně, krvinky červeně a malárie modře, Hypnozoiti vznikajú pouze u *Plasmodium vivax*; *Plasmodium falciparum* vytváří tzv „knobs“

# Malárie – asexuální cyklus - schizogonie



V játrech

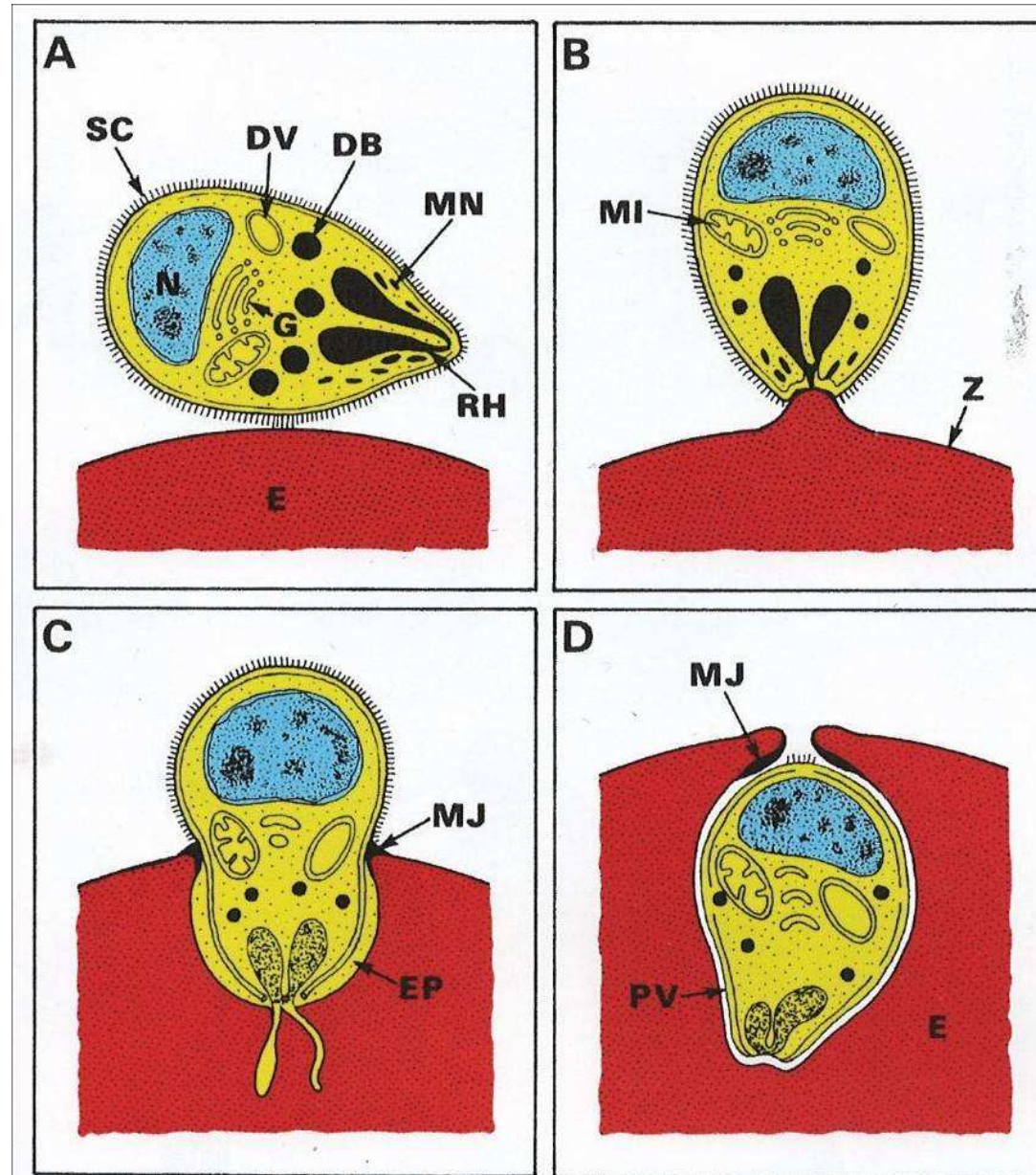
## Erythrocytic stage in RBCs



V erythrocytech

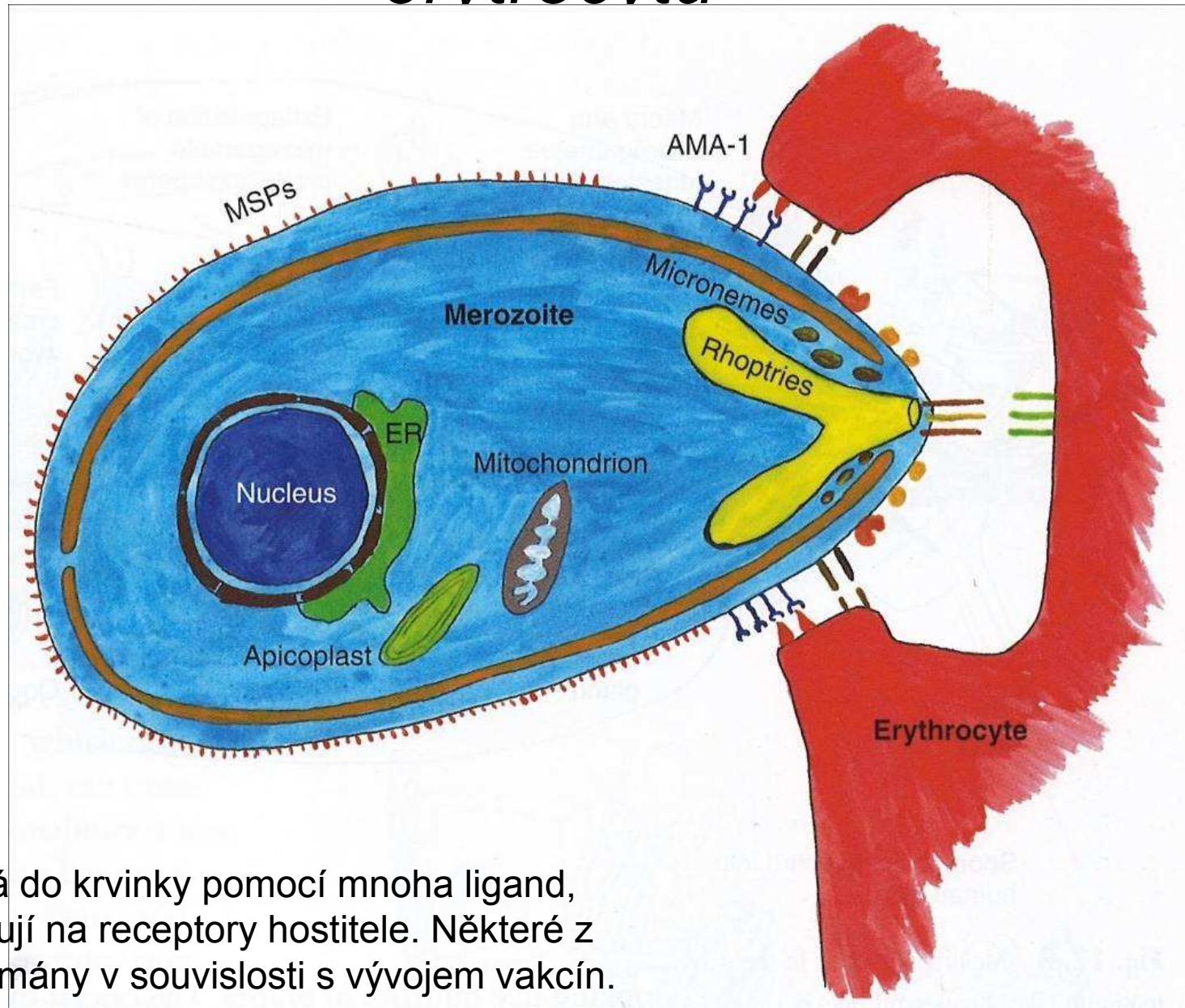


# Diagram penetrace *Plasmodium falciparum* do erythrocytu





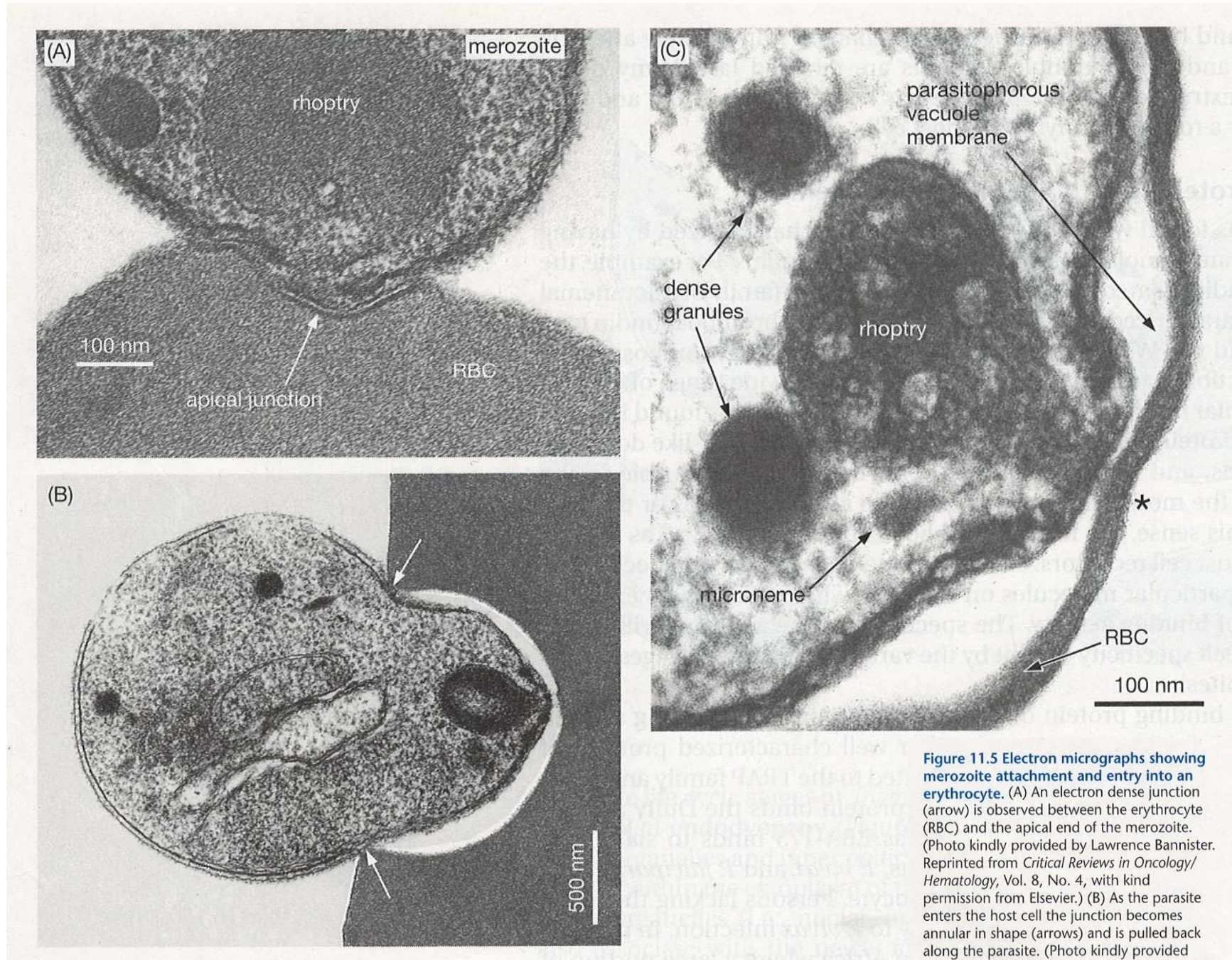
# Invaze merozoita *Plasmodium falciparum* do erytrocytu



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



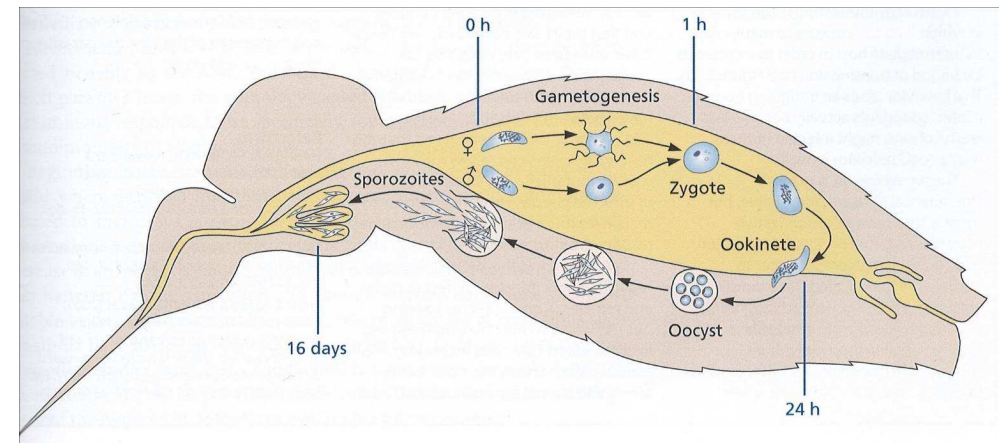
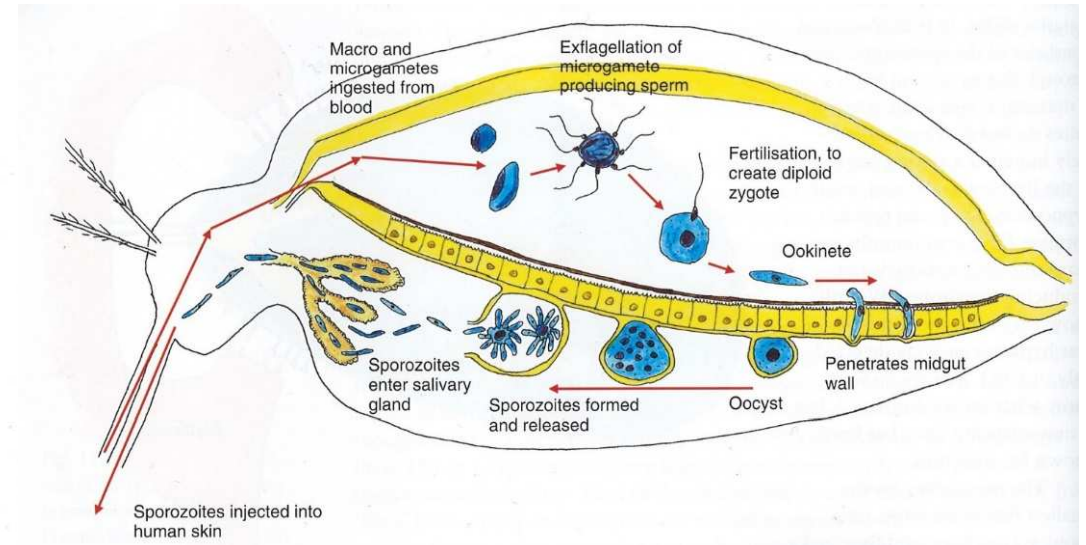
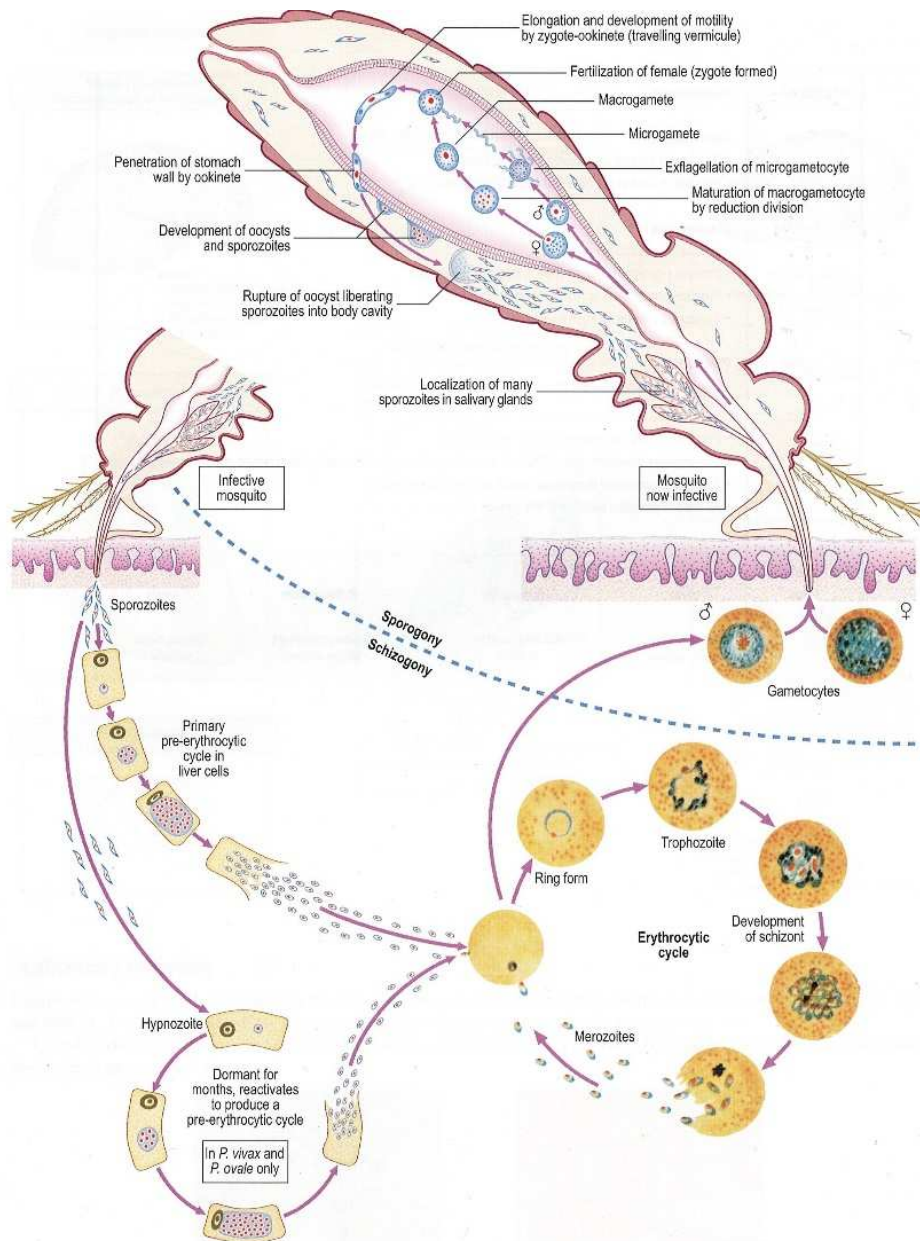
# Schéma průniku merozoita do erythrocytu



**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

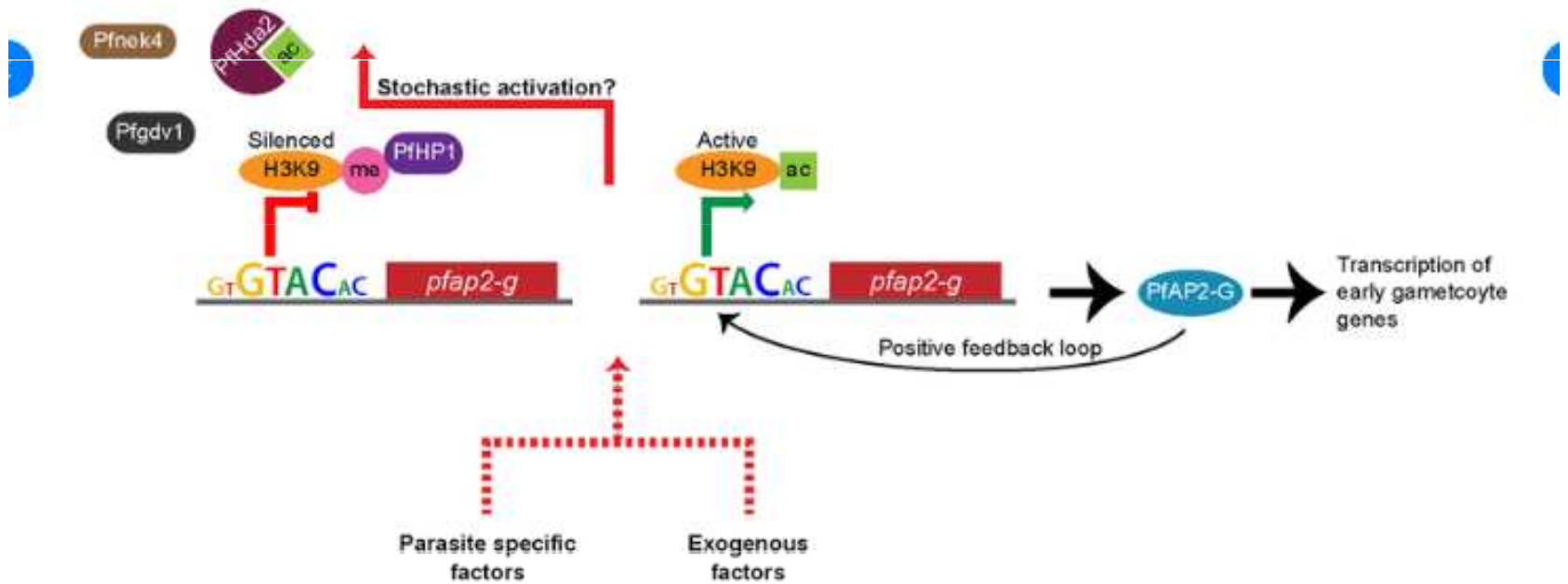
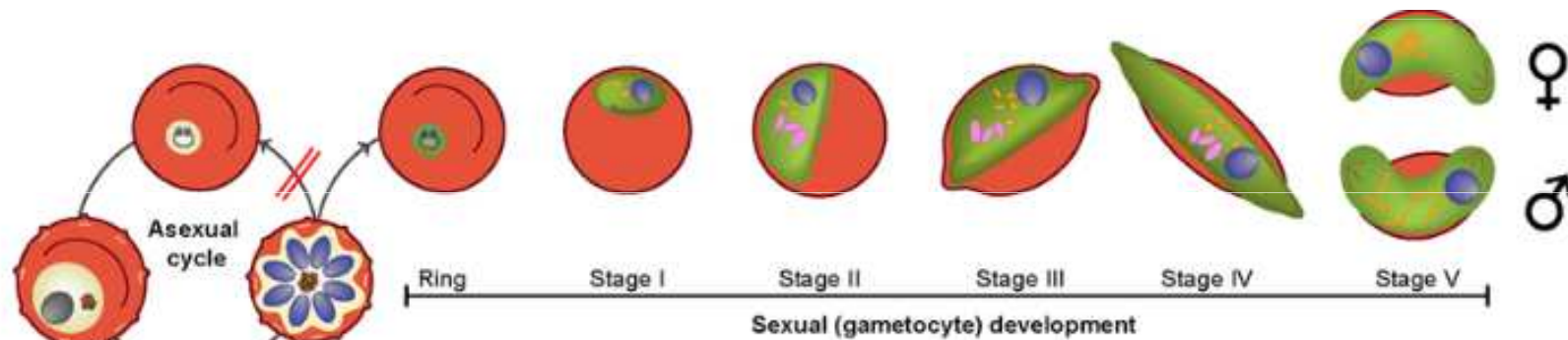


# Část životního cyklu malárie v komárovi

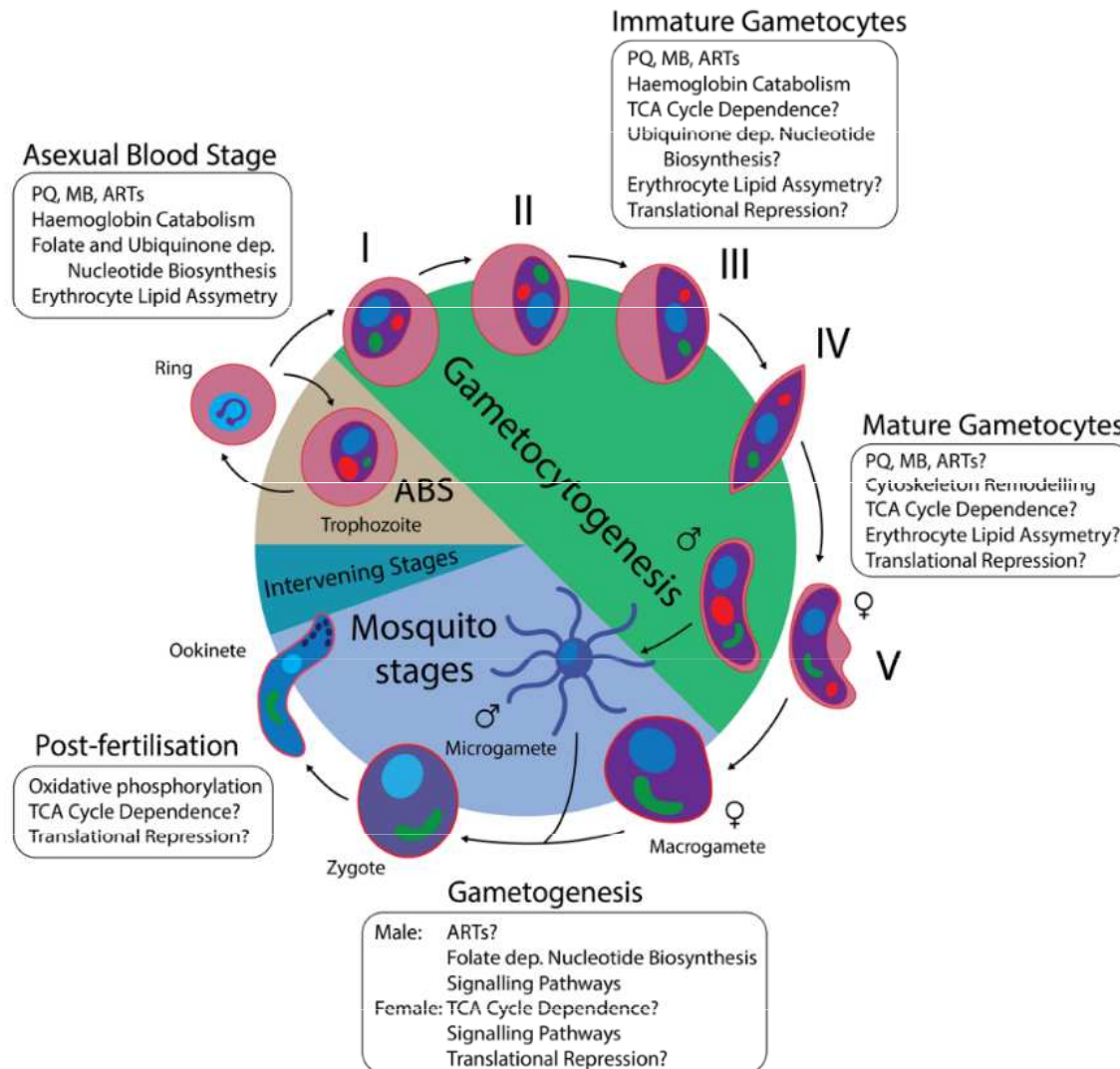




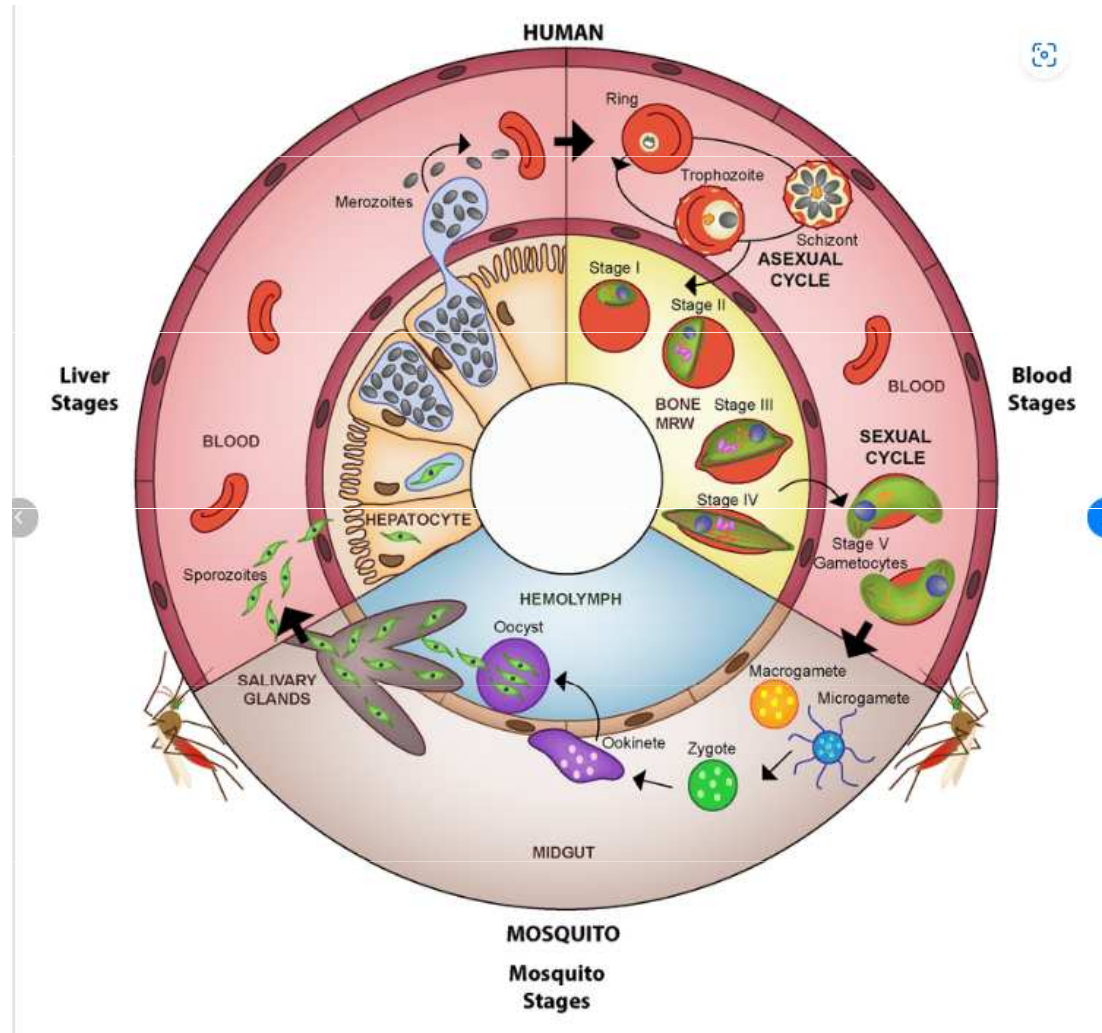
# Fáze pohlavního vývoje malárie v komárovi



# Gametocytogeneze – klíčová část životního cyklu malárie

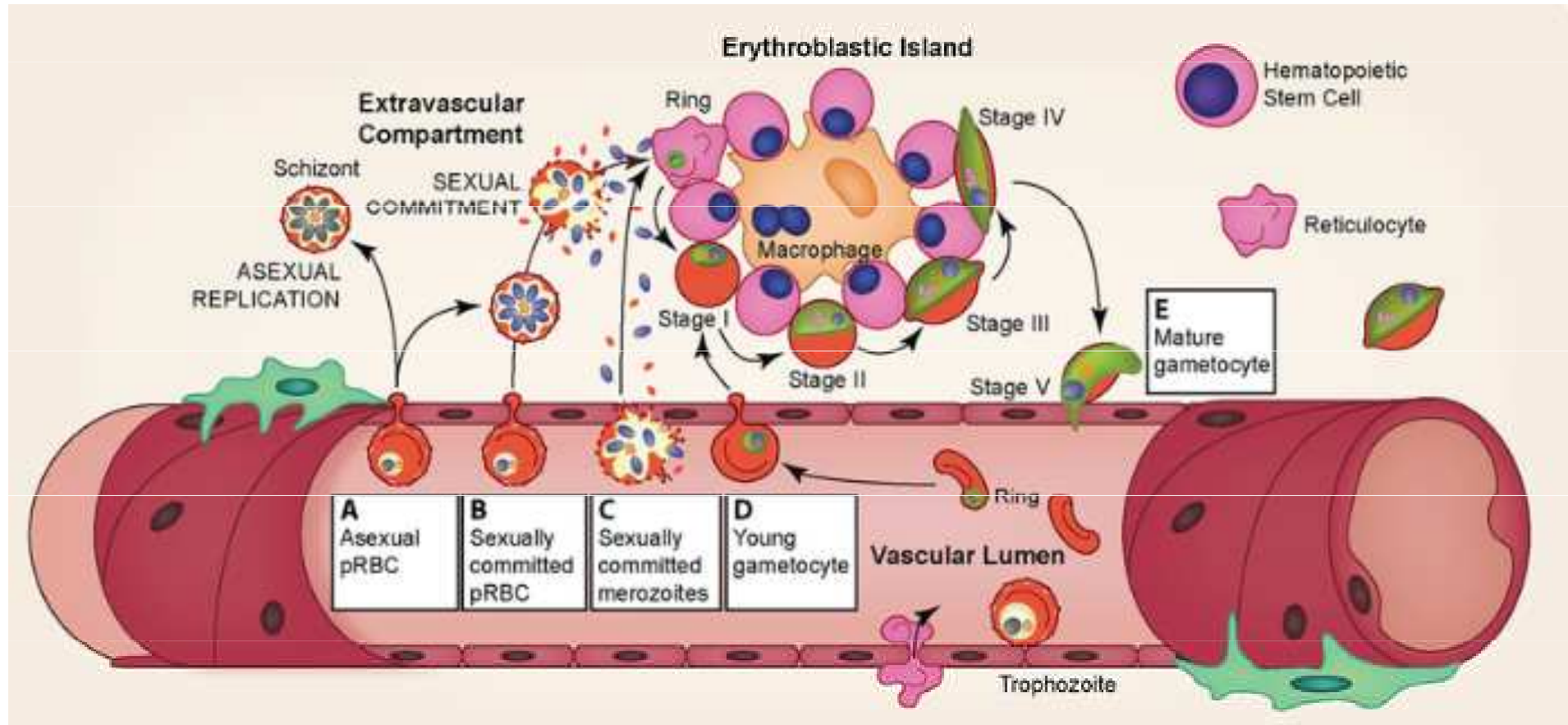


# Životní cyklus malárie



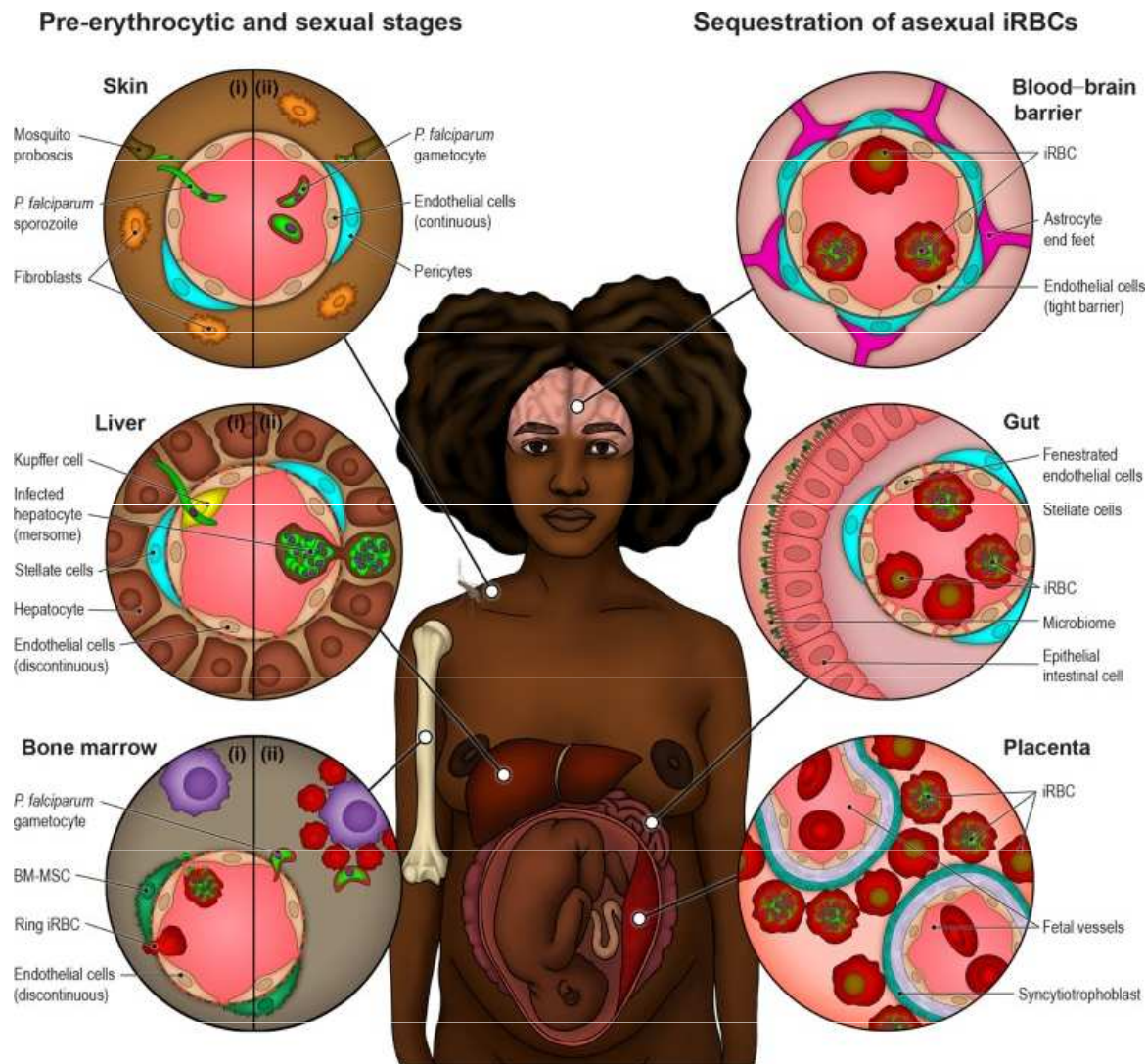


# Sekvestrace gametocytů v kostní dřeni

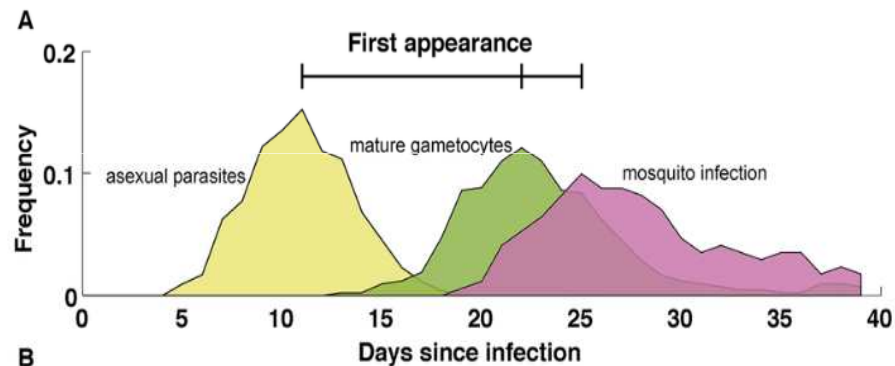


- A – fáze I – asexuální RBC, ulpívají na endotelu kostní dřeně, extravaskularizace  
B – fáze II – vznik sexuální stádie v RBC, schizogonie v extravaskulárním prostoru  
C – fáze III – vznikají sexuálně „motivovaní“ merozoiti, „erythroblastický ostrov“  
D – mladé gametocyty dozrávají v extravaskulárním prostoru kostní dřeně  
E – zralé gametocyty opouštějí extravaskulární kompartment a vrací se do oběhu

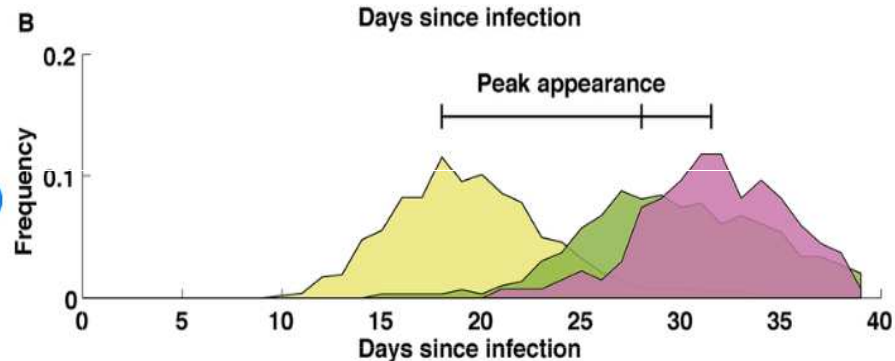
# Sekvestrace gametocytů jako součást životního cyklu *Plasmodium falciparum*



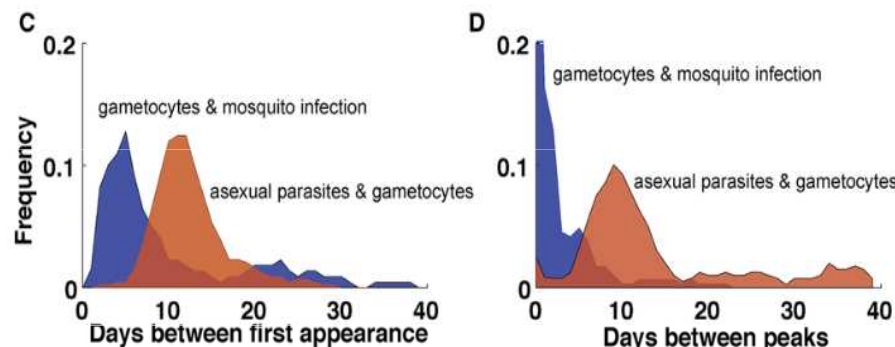
# Dynamika *P. falciparum* u pacientů léčených malárií



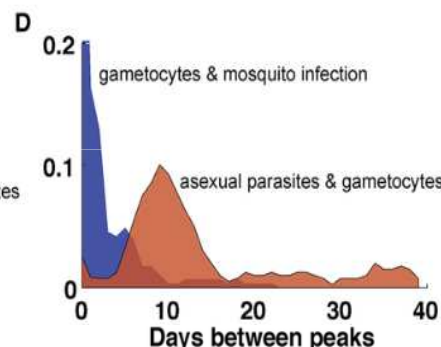
(A) První výskyt parazitémie (**světle žlutá**) se obvykle objevuje **11 den po kousnutí** komárem, zatímco gametocytémie (**zelená**) vzniká o 11 dnů později v důsledku prodlouženého vývoje a tzv. **sekvestrací gametocytů *Plasmodium falciparum***. Komáři (**růžová**) se nakazí nejprve 3 dny po výskytu gametocytů.



(B) Načasování vrcholů křivek parazitémie (**žlutá**), gametocytémie (**zelená**) a infekce komárem (**růžová**) je podobné jako u jejich prvního výskytu, ale jsou **cca o týden zpožděny**.



(C) Doba mezi prvním výskytem patentní parazitémie a gametocytémií (**červená**) je cca 11 dnů, přičemž některé **infekce se objevují až 20 dnů** před pozorováním patentní parazitémie po prodělané parazitémii.



(D) Období mezi vrcholem nepohlavní parazitémie a gametocytémií (**červeně**) je podobné situaci jako období mezi počátečními výskyty viz.(D).

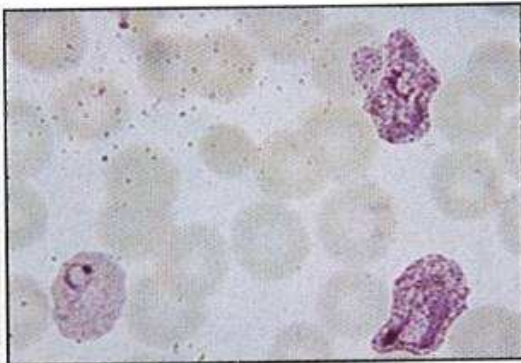


# Jak vypadá malárie - srovnání krevních stádií zástupců malárie člověka

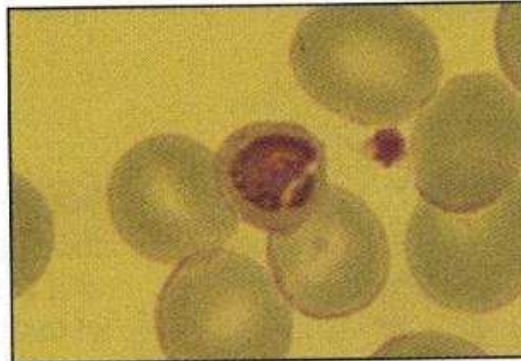
	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Ring stage				
Trophozoite				
Schizont				
Segmenter				
Microgametocytes				
Gametocytes				
Macrogametocytes				

Sequestered

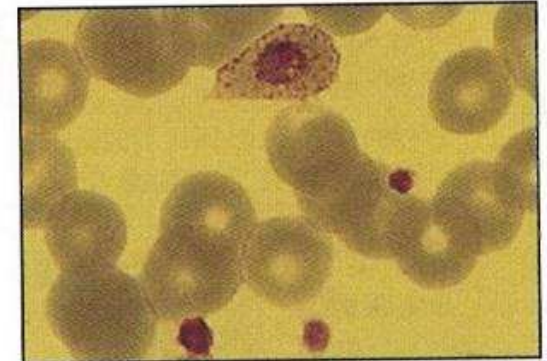
# Srovnání morfologie v mikroskopu



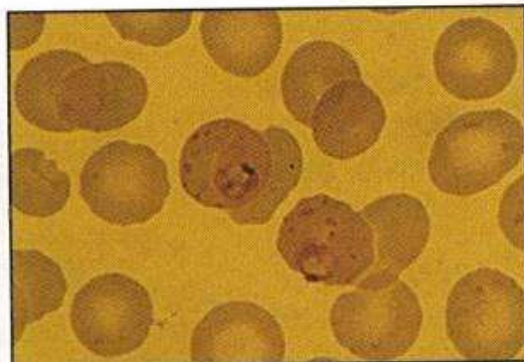
*P. vivax* trophozoites



*P. malariae*: late trophozoite



*P. ovale* trophozoite



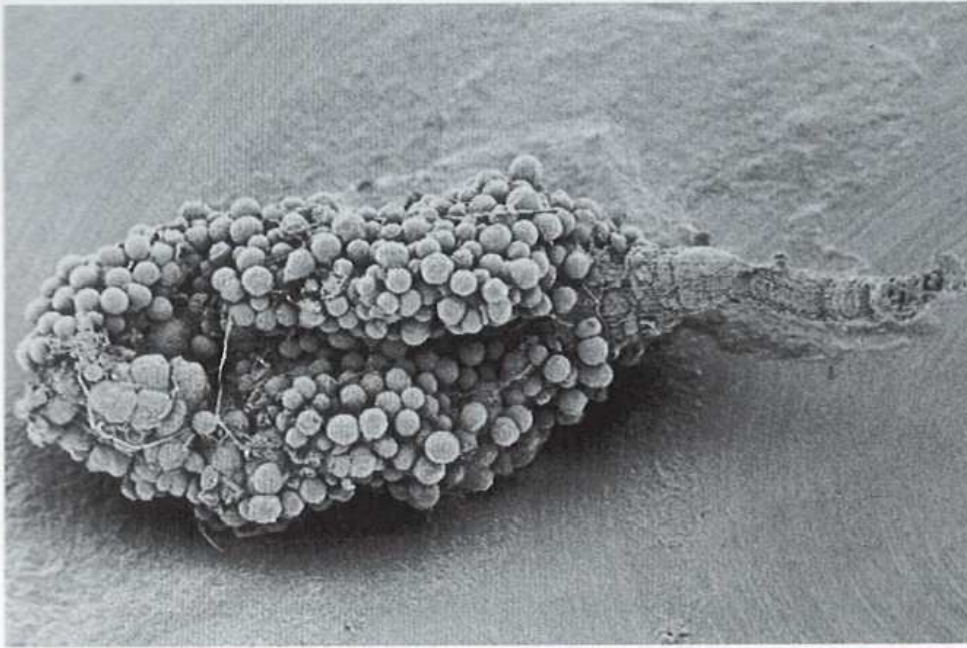
*P. falciparum* trophozoites



*P. falciparum* gametocyte

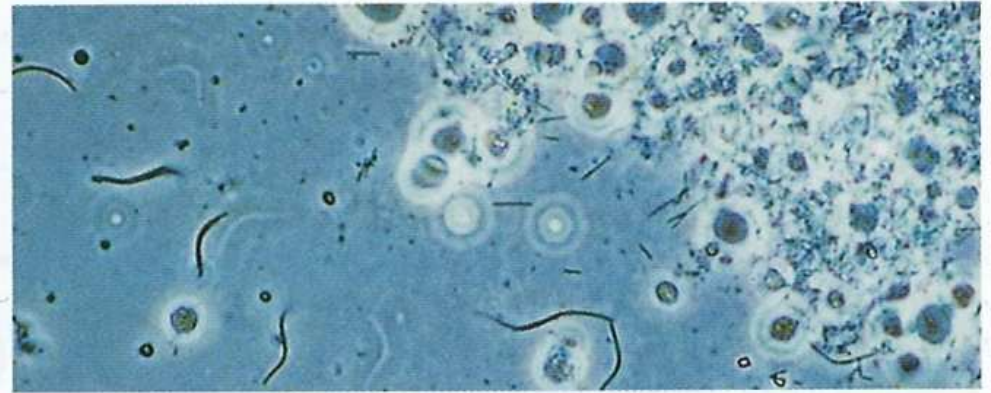


# Vývojová stádia malárie



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

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

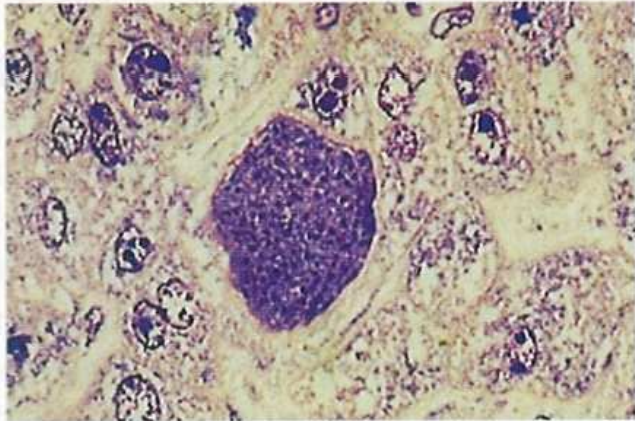


**112 Living infective sporozoites**

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. ( $\times 370$ )

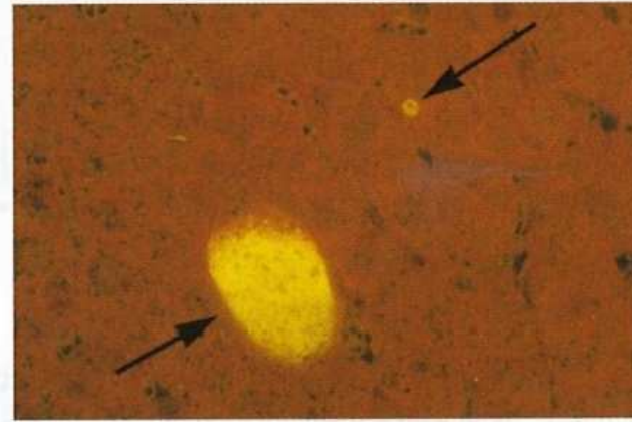


# Vývojová stádia malárie



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

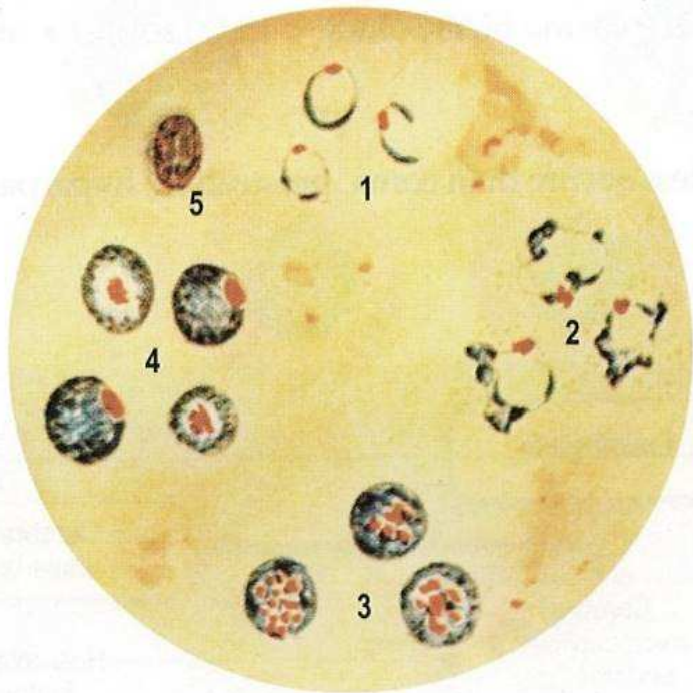
Within 30 minutes, the sporozoites enter the parenchymal cells of the host's liver where they may form large pre-erythrocytic (PE) 'tissue' schizonts or, in *P. vivax* and *P. ovale*, hypnozoites (see **114** and **115**). The PE schizonts mature in 6–14 days according to the species, before liberating 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*. ( $\times 270$ )

# Schéma vizualizace v mikroskopu – *Plasmodium vivax*



1. Prstýnkové stádium, často prasklé
2. Trofozoiti výrazně nepravidelná cytoplasma
3. Schizonti, mnoho (v průměru 16) malých merozoitů
4. Gametocyty, kompaktní paraziti s pohlavními rysy
5. Bílá krvinka



# Plasmodium vivax

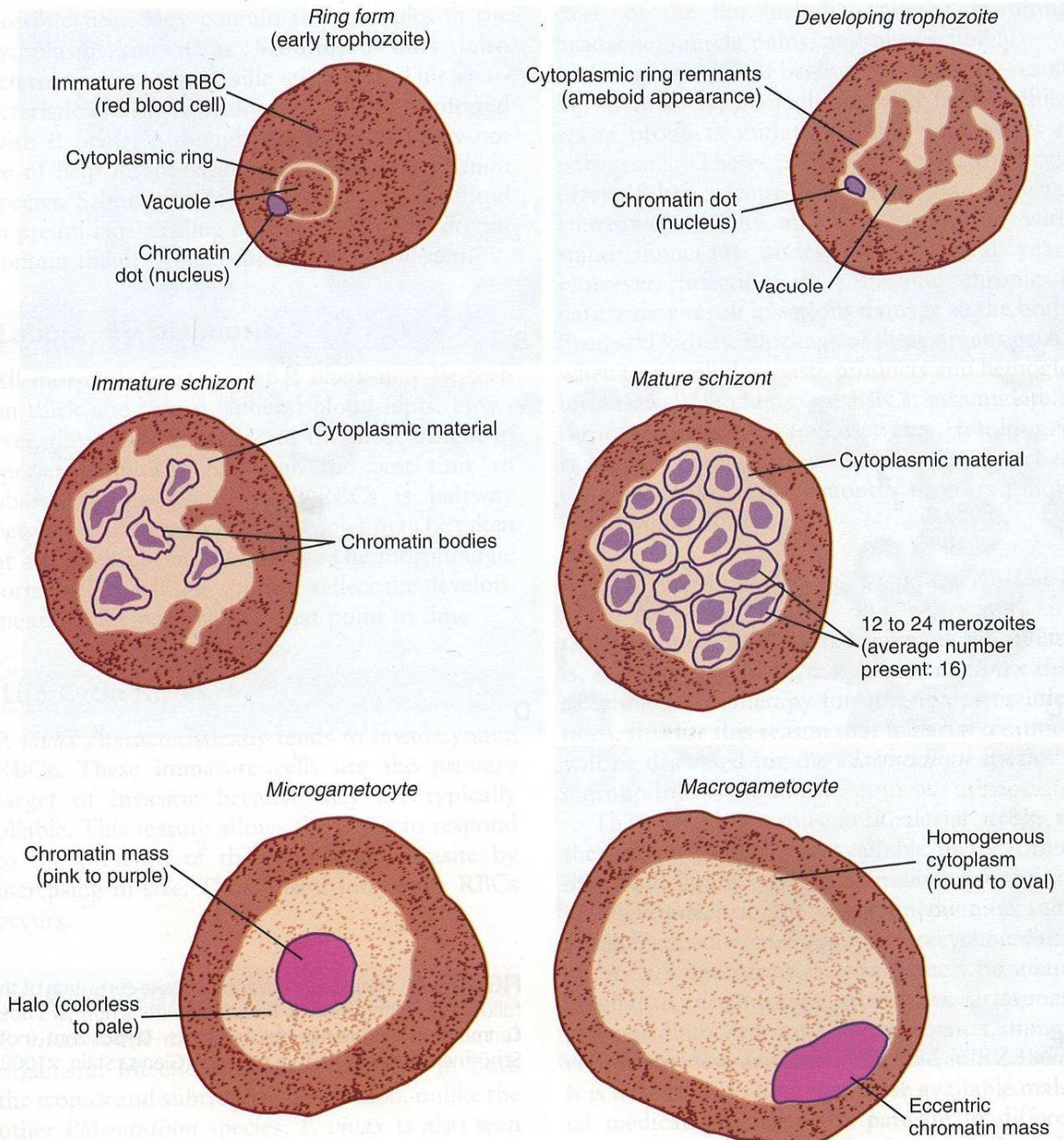


FIGURE 6-2 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium vivax*.

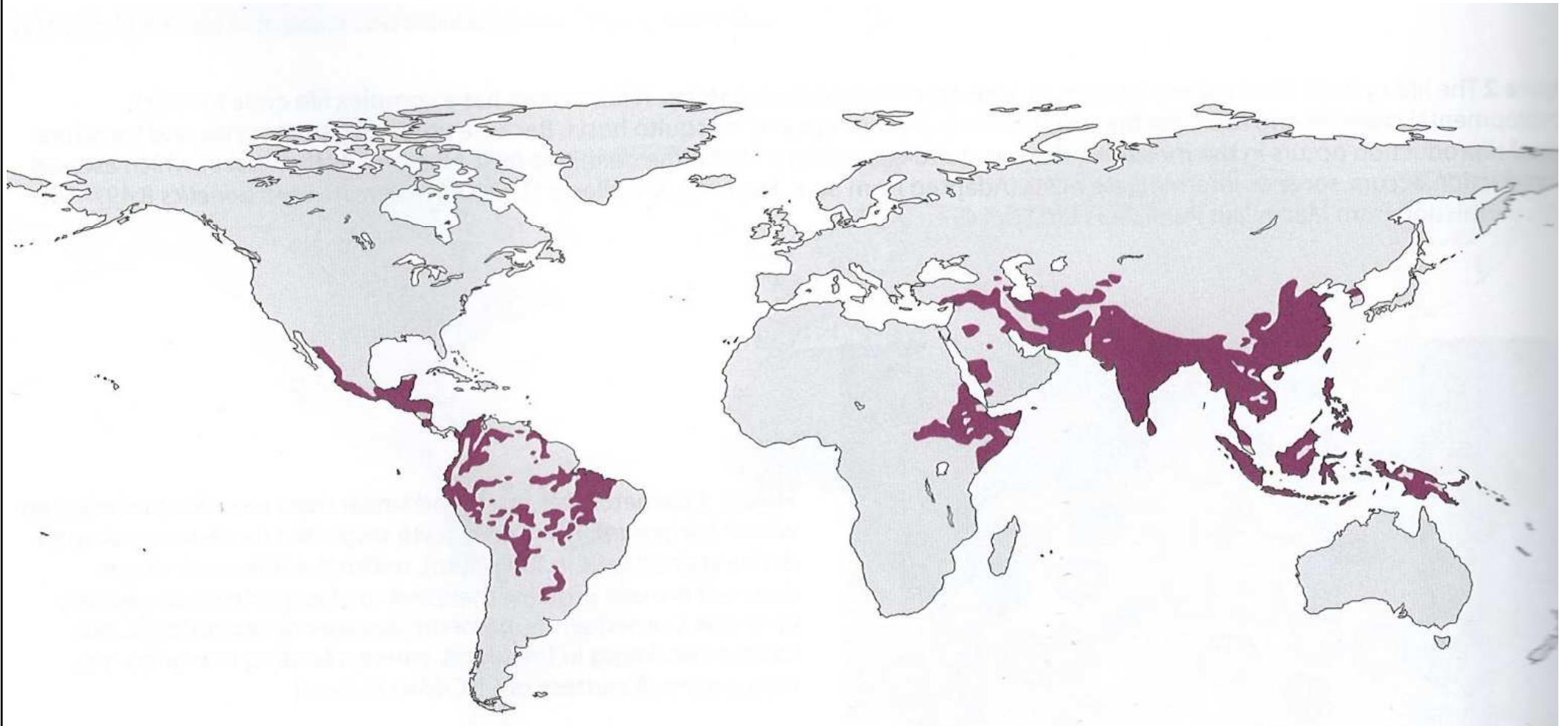
TABLE 6-2 *Plasmodium vivax*: Typical Characteristics at a Glance

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

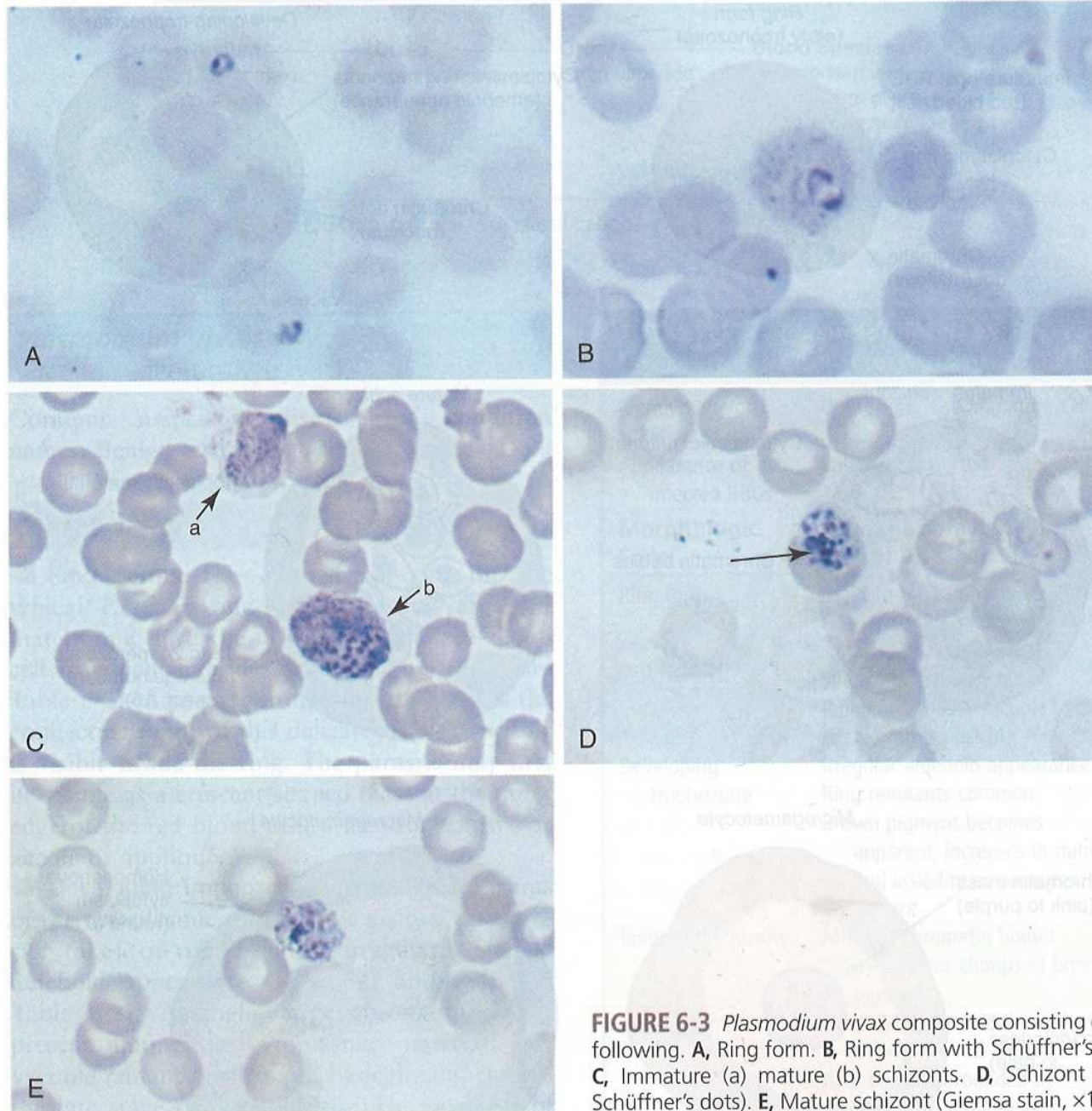
\*All morphologic forms may also contain Schüffner's dots.



# Distribuce malárie *Plasmodium vivax* v roce 2005

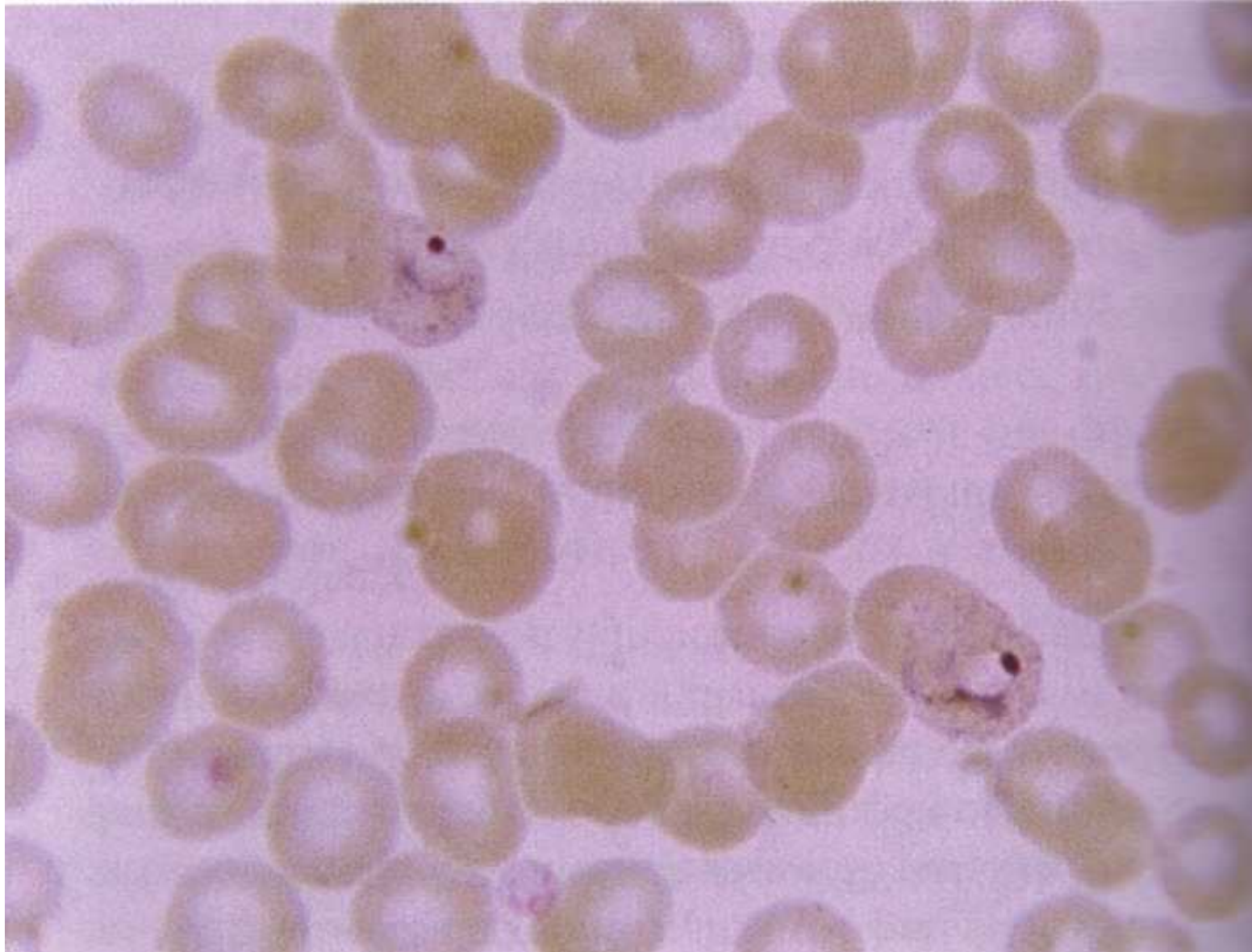


# Plasmodium vivax



**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,  $\times 1000$ ).

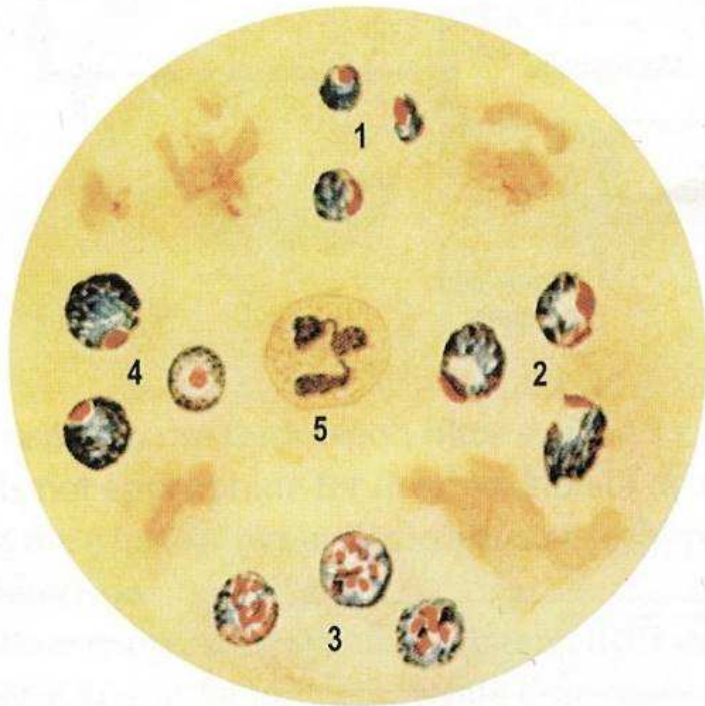
# Plasmodium vivax – ring stadium







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



1. Prstýnkové stádium, kompaktní kroužky
2. Trofozoiti, pevná pravidelná cytoplasma
3. Schizonti, několik málo (prům 8) velkých merozoitů
4. Gametocyty, velmi obtížně se odlišuje od *P. vivax*
5. Bílá krvinka



# Plasmodium malariae

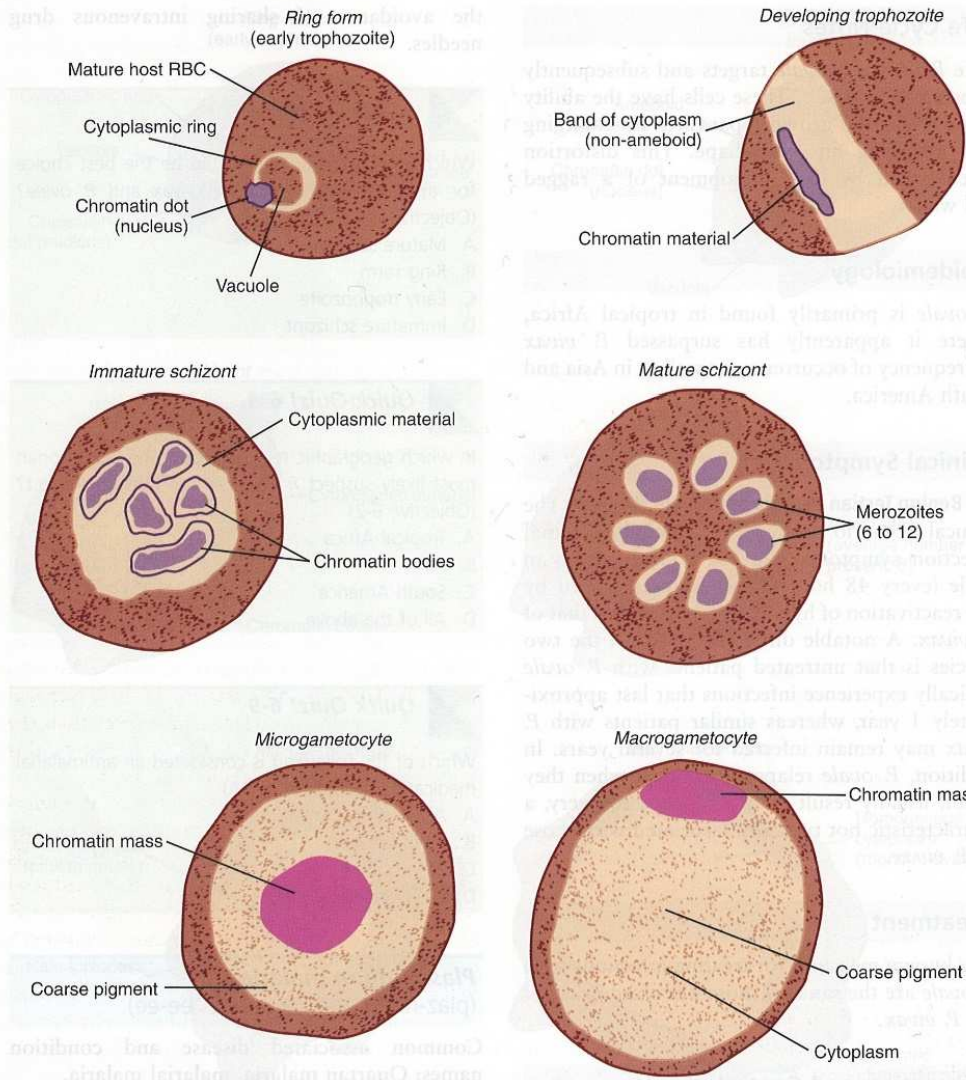


FIGURE 6-5 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium malariae*.

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

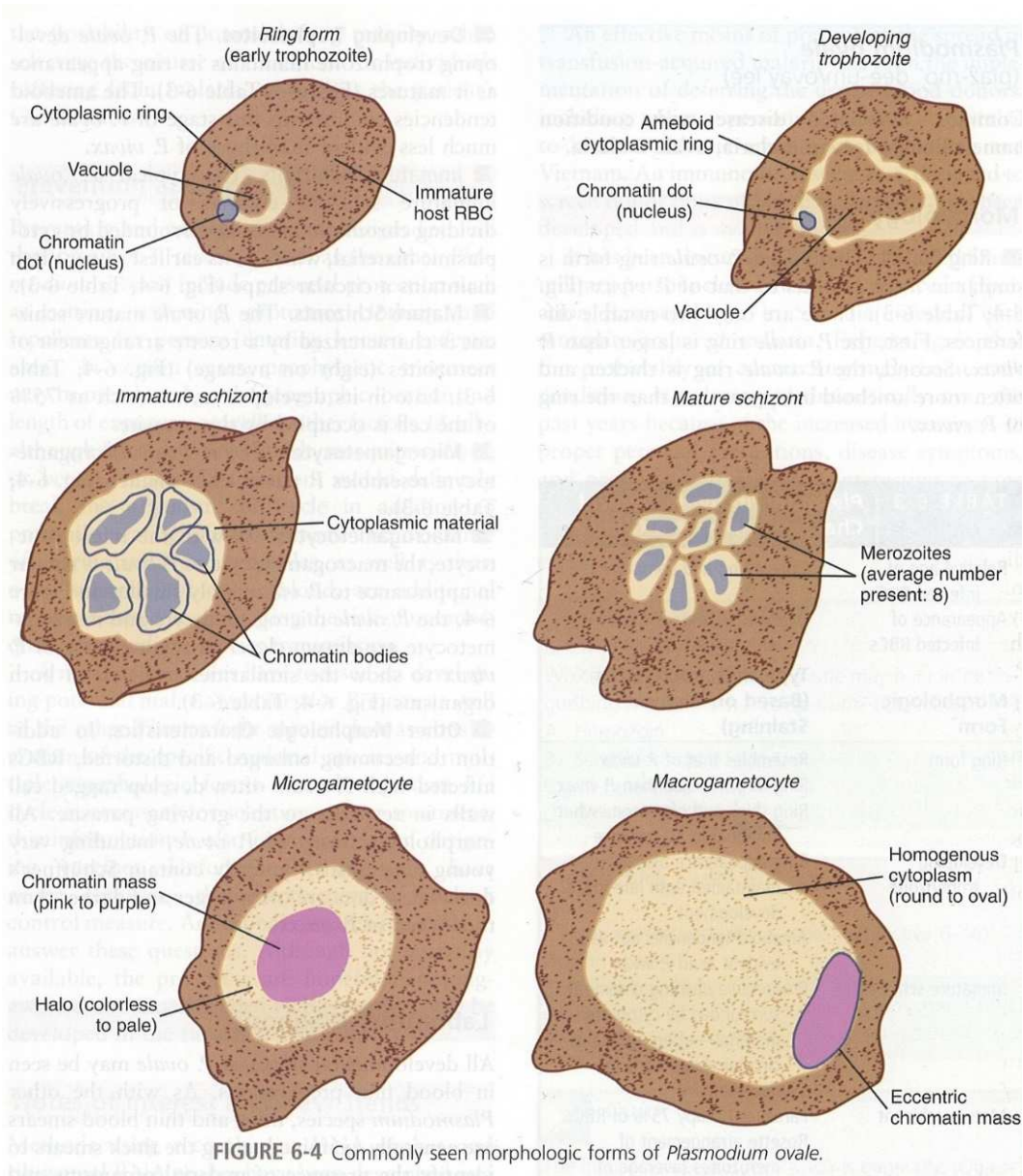


FIGURE 6-4 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium ovale*.

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. Prstýnková stádium, jemné kroužky často rozlomení trofozoiti (s vakuolizovanou cytoplasmou) a schizonty vzácně přítomné v periferní krvi
2. Gametocyty, formování samčího a samičího pohlaví
3. Bílá krvinka



# Plasmodium falciparum

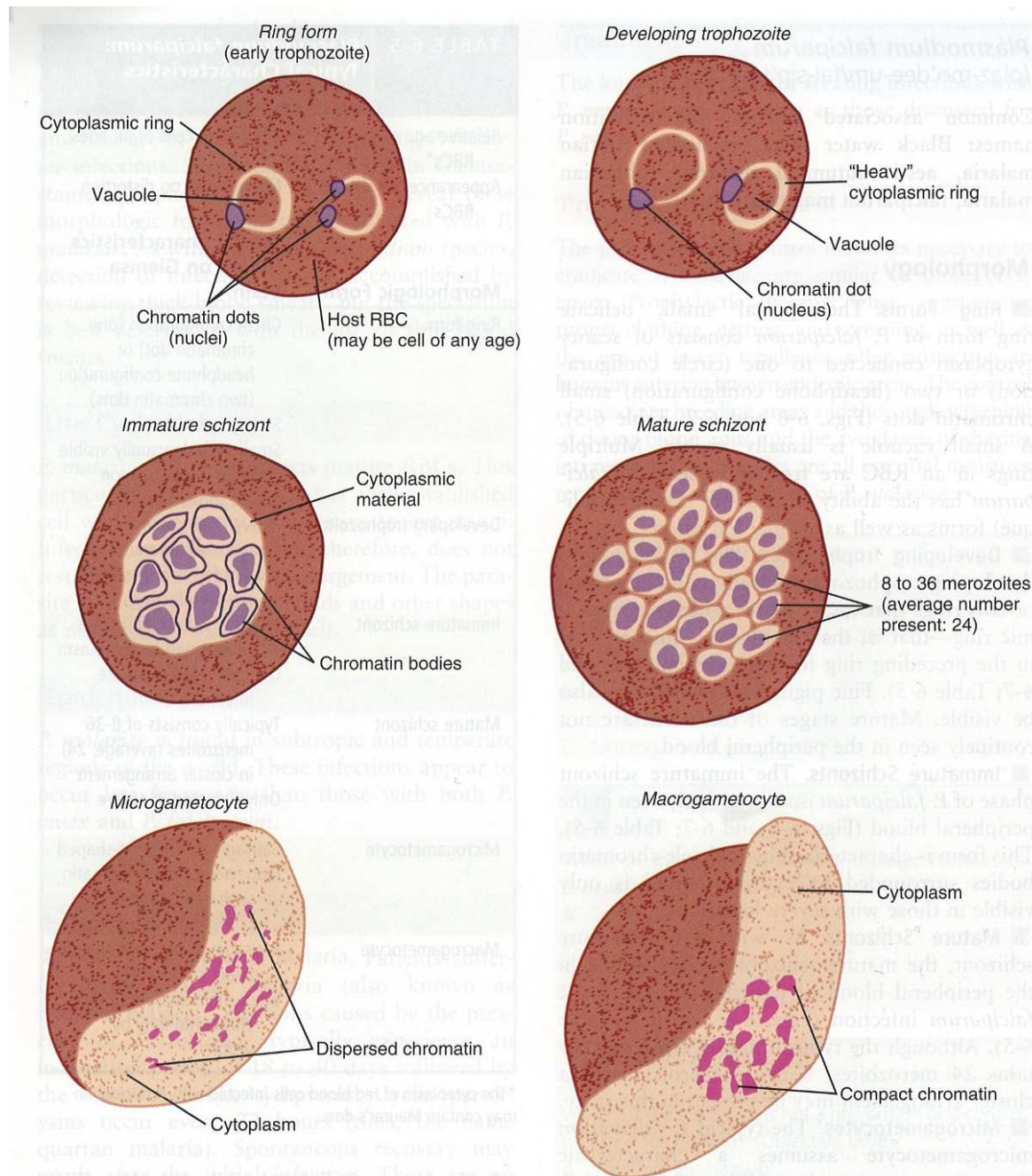


FIGURE 6-6 Commonly seen morphologic forms of *Plasmodium falciparum*.

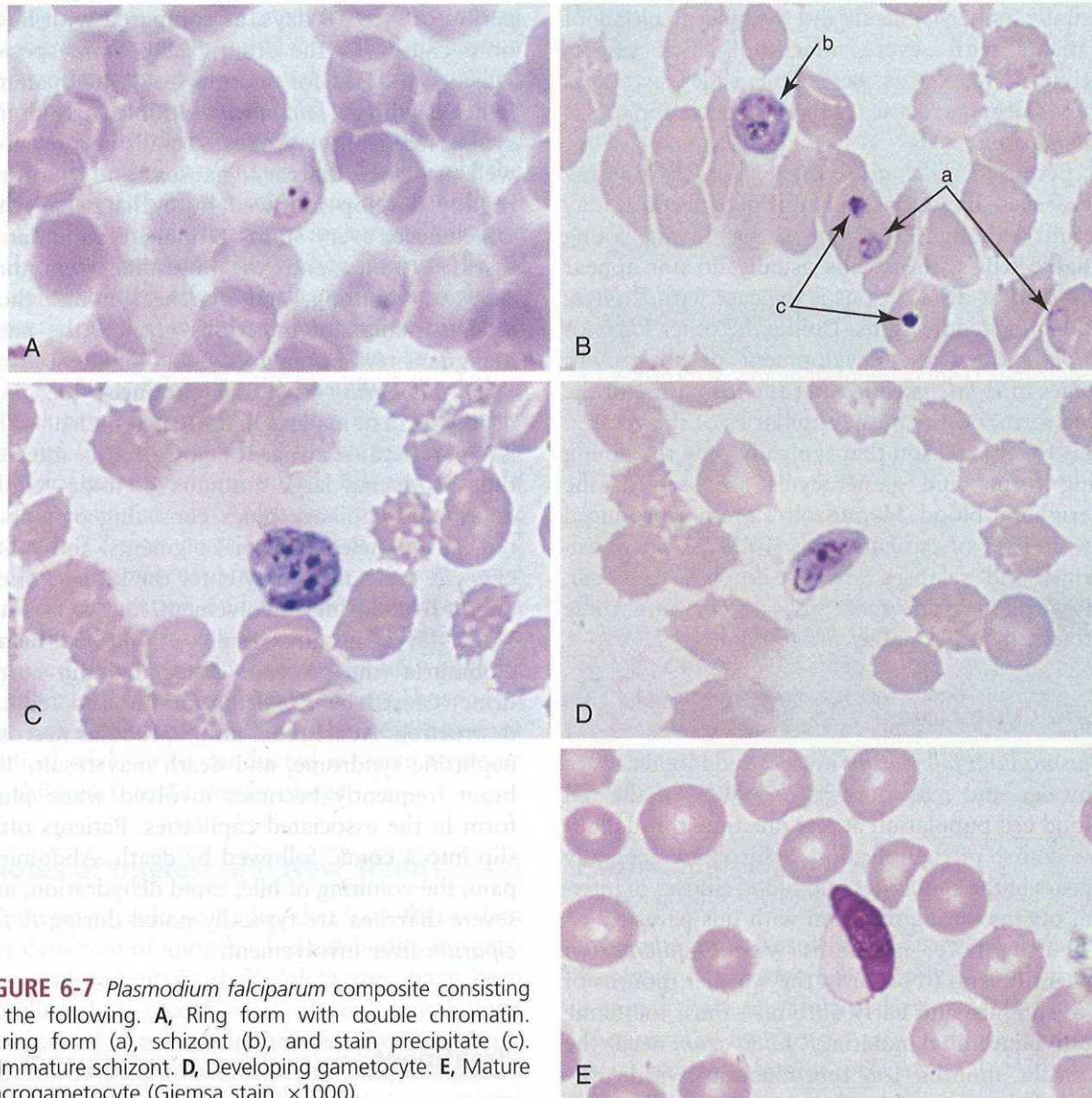
TABLE 6-5 *Plasmodium falciparum*:  
Typical Characteristics  
at a Glance

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

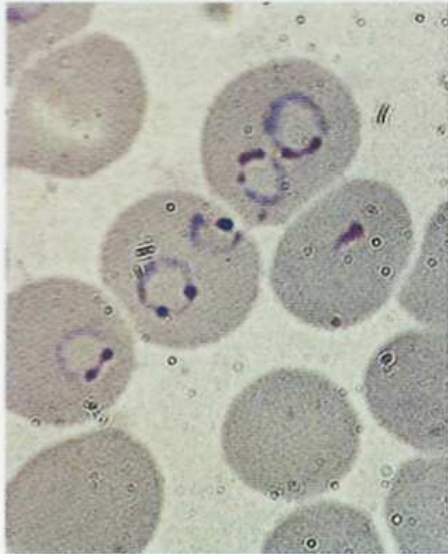


**FIGURE 6-7** *Plasmodium falciparum* composite consisting of the following. **A**, Ring form with double chromatin. **B**, ring form (a), schizont (b), and stain precipitate (c). **C**, Immature schizont. **D**, Developing gametocyte. **E**, Mature macrogametocyte (Giemsa stain,  $\times 1000$ ).

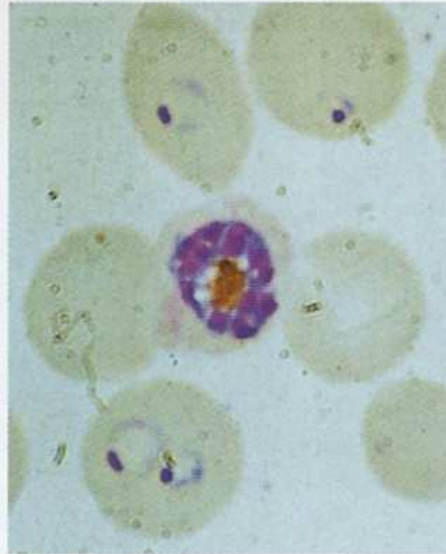


# Vývojová stádia *Plasmodium falciparum*

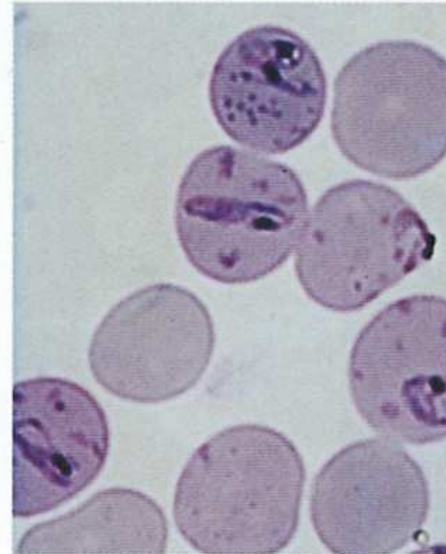
## *Plasmodium falciparum*



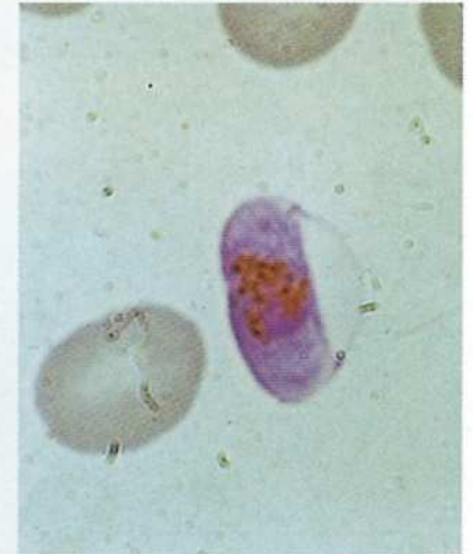
125



126



127



128

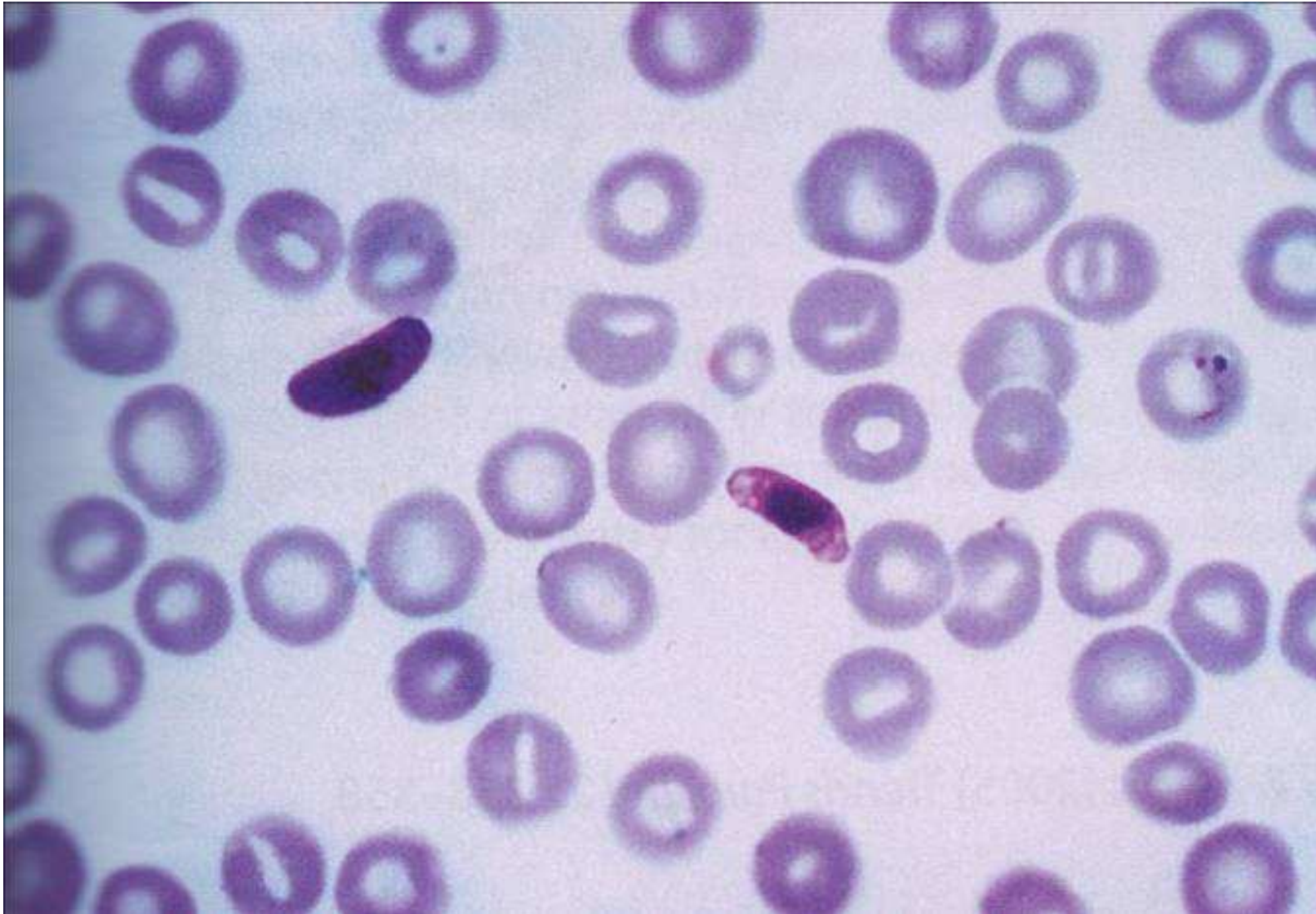


129

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

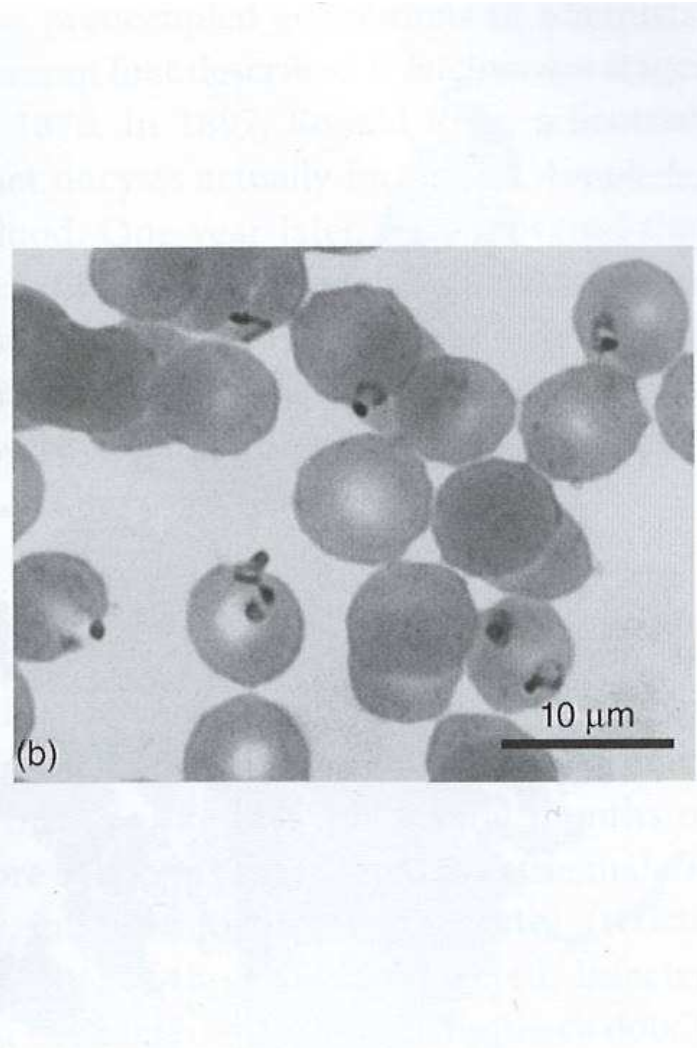
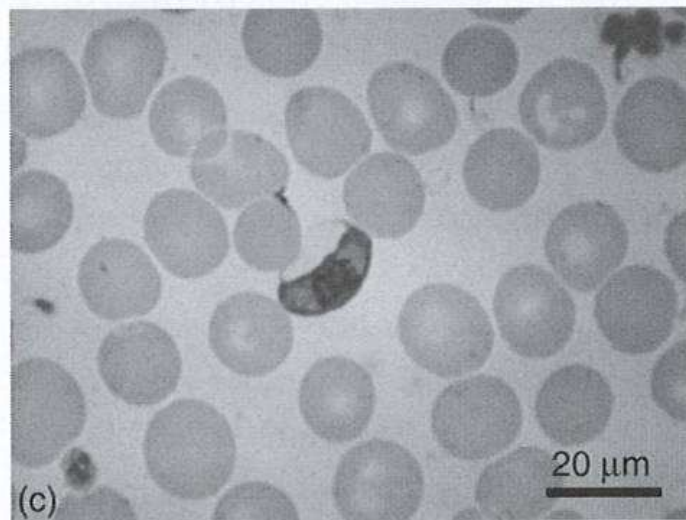
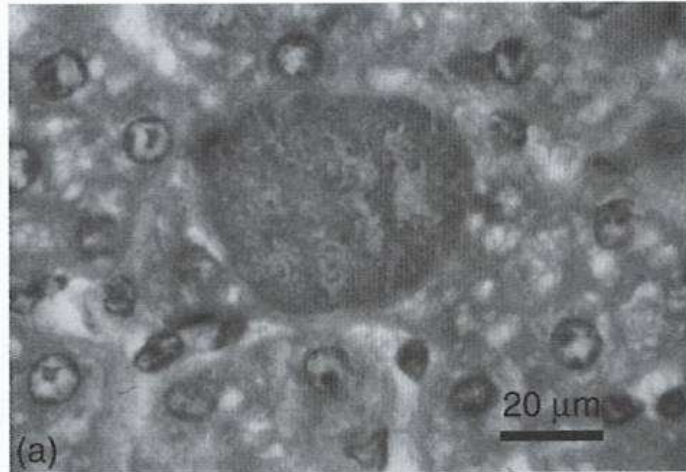
Fine rings (125) predominate, with mature trophozoites and schizonts (126) appearing uncommonly in the peripheral circulation because parasites bind (cytoadhere) to the post capillary venules of the internal organs. Host cells are not enlarged. Basophilic clefts and spots of irregular shape and size (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





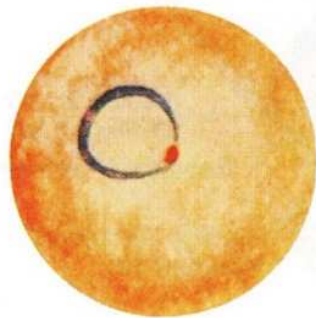
# Stádia *Plasmodium falciparum*



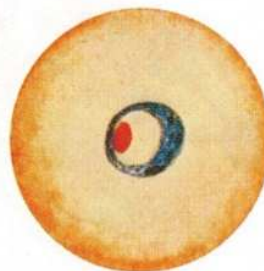
(a) Jaterní schizont, (b) fáze prstýnku „ring“ (c) gametocyt v krevním roztěru

# Srovnávací morfologie – „ring forms“ (prstýnkové stádium) - časní trofozoiti

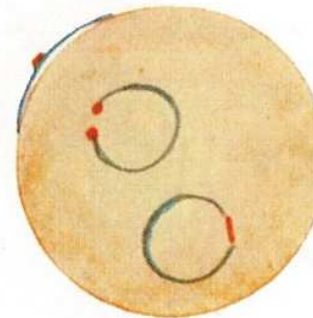
*P. vivax*



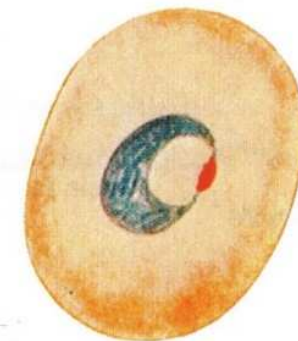
*P. malariae*



*P. falciparum*



*P. ovale*



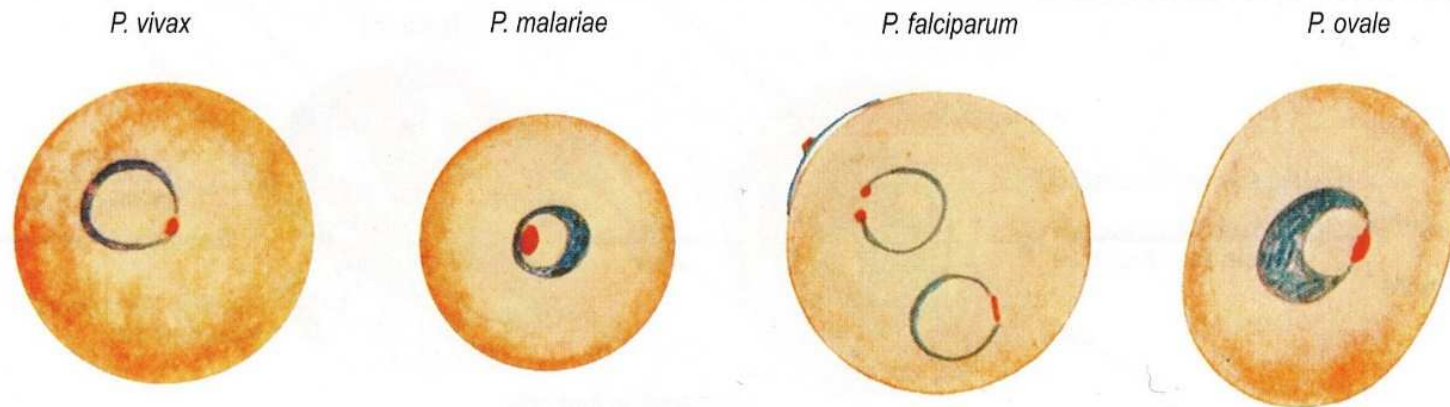
<b>Size</b>	1/3 RBC	Up to 1/3 RBC	1/3 RBC	1/3 RBC
<b>Shape</b>	Delicate ring	Compact ring	Very delicate ring	Dense ring



<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

# Srovnávací morfologie – vyvíjející se trofozoiti – prstýnkové stádium



<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



# Srovnávací morfologie – nezralí schizonti

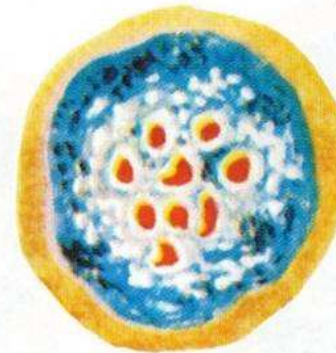
*P. vivax*



*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

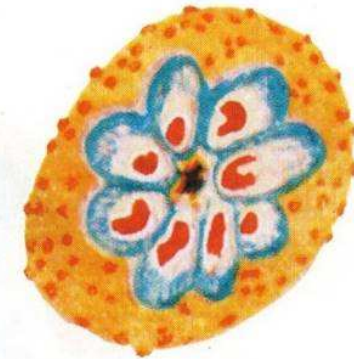
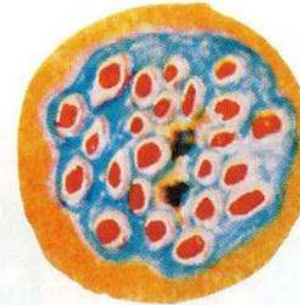
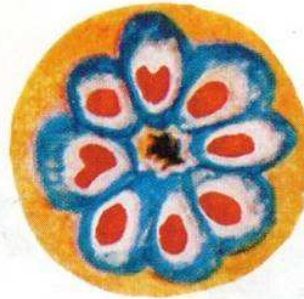
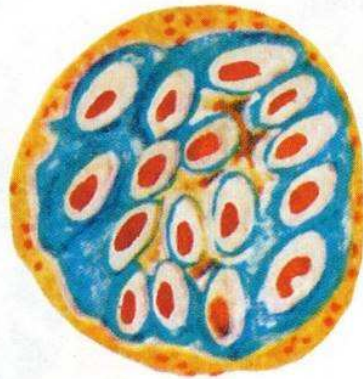
# Srovnávací morfologie – zralí schizonti

*P. vivax*

*P. malariae*

*P. falciparum*

*P. ovale*

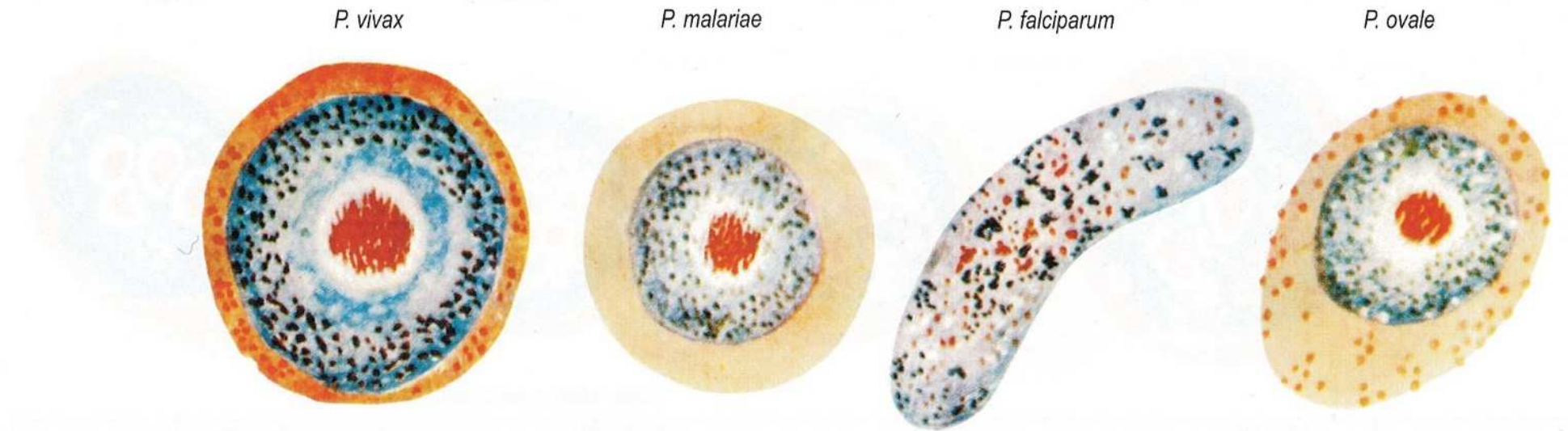


(rarely seen in peripheral blood)

<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)



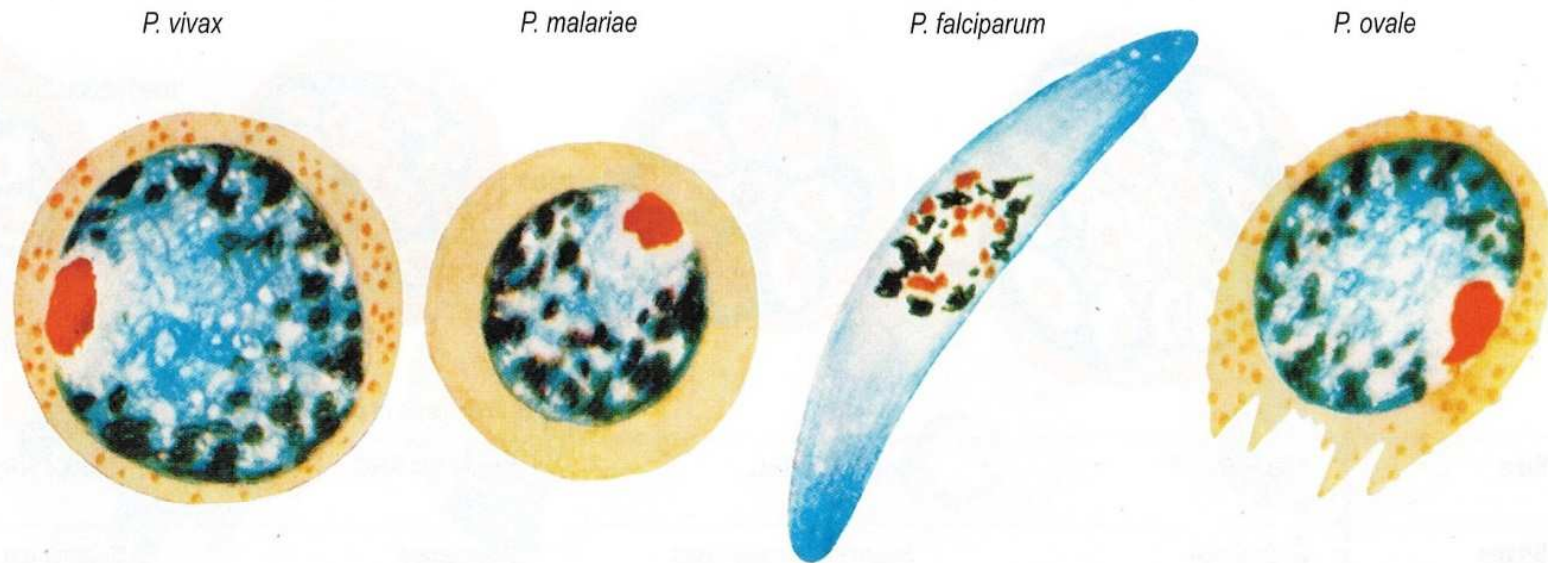
# Srovnávací morfologie – mikrogametocyty (samčí)



<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>



# Srovnávací morfologie – makrogametocyty (samičí)

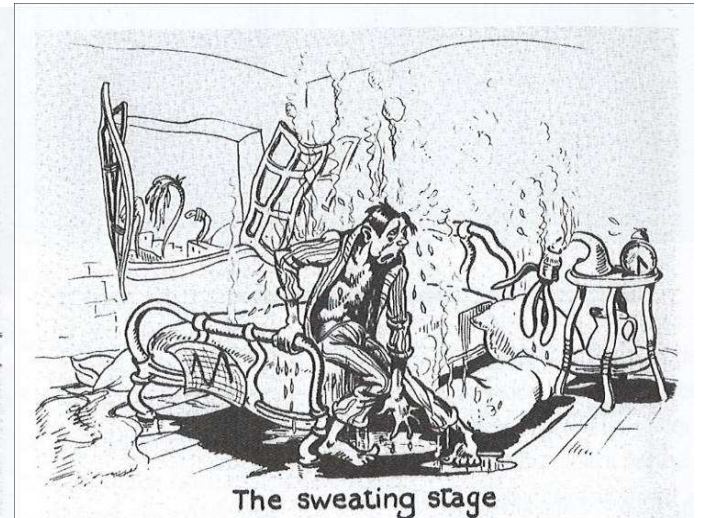
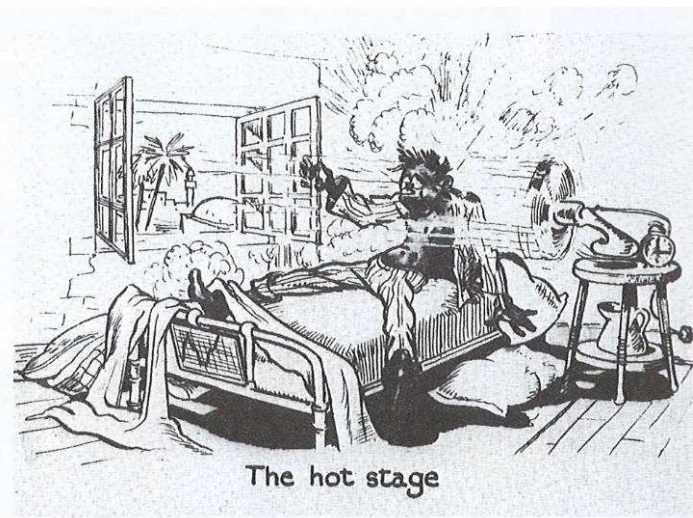
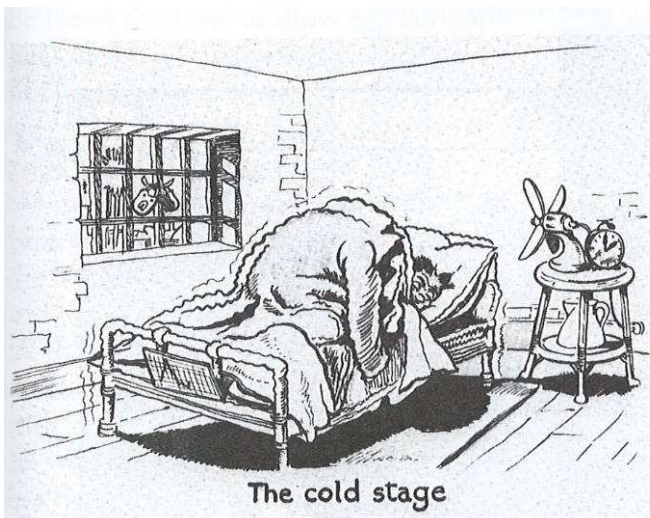


<b>Time of appearance</b>	3–5 days	7–14 days	7–12 days	12–14 days
<b>Number in bloodstream</b>	Many	Scanty	Many	Scanty
<b>Size</b>	3/4 fills RBC	1/2 to 2/3 fills RBC	Larger than RBC	1/2 to 2/3 fills RBC
<b>Shape</b>	Round or oval compact	Round compact	Crescentic-sharply rounded or pointed ends	Round 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>

# Jaké jsou symptomy malárie

Malárie začíná podobně jako chřipková onemocnění, první **symptomy se objevují 9–14 dní od infekce**. Mezi příznaky patří **horečka** (mohou se rozvinout **typické cykly horečky, záchvatů zimnice a silného pocení**), bolesti kloubů, bolest hlavy, časté zvracení, křeče a kóma.

Pokud se malárie **neléčí**, může se vyvinout **v těžkou formu** a nakažené usmrtit. **K úmrtí na malárii** dochází v důsledku poškození mozku (**mozková malárie**) nebo **poškození životně důležitých orgánů**. Pokles počtu červených krvinek může způsobit anémii.

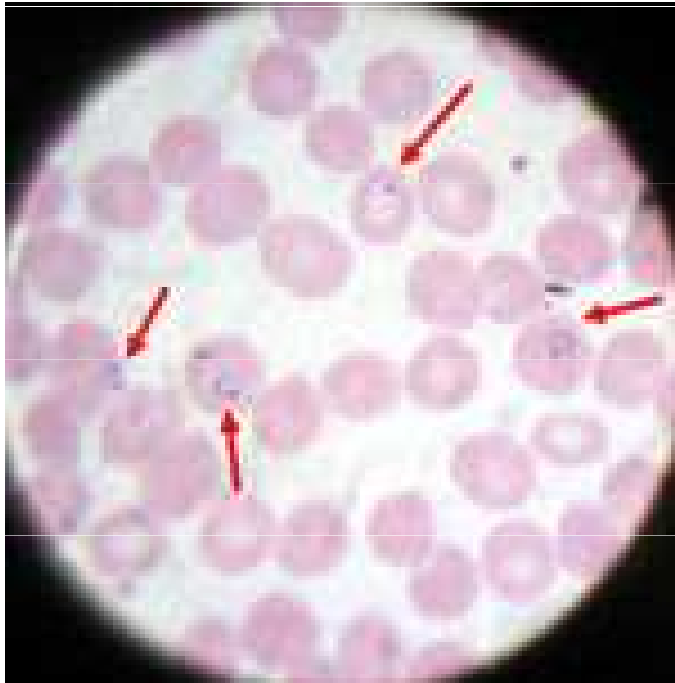




## Klinické projevy malárie

## 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





# 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

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

# Symptoms of Malaria

## Central

- Headache

## Systemic

- Fever

## Muscular

- Fatigue
- Pain

## Back

- Pain

## Skin

- Chills
- Sweating

## Respiratory

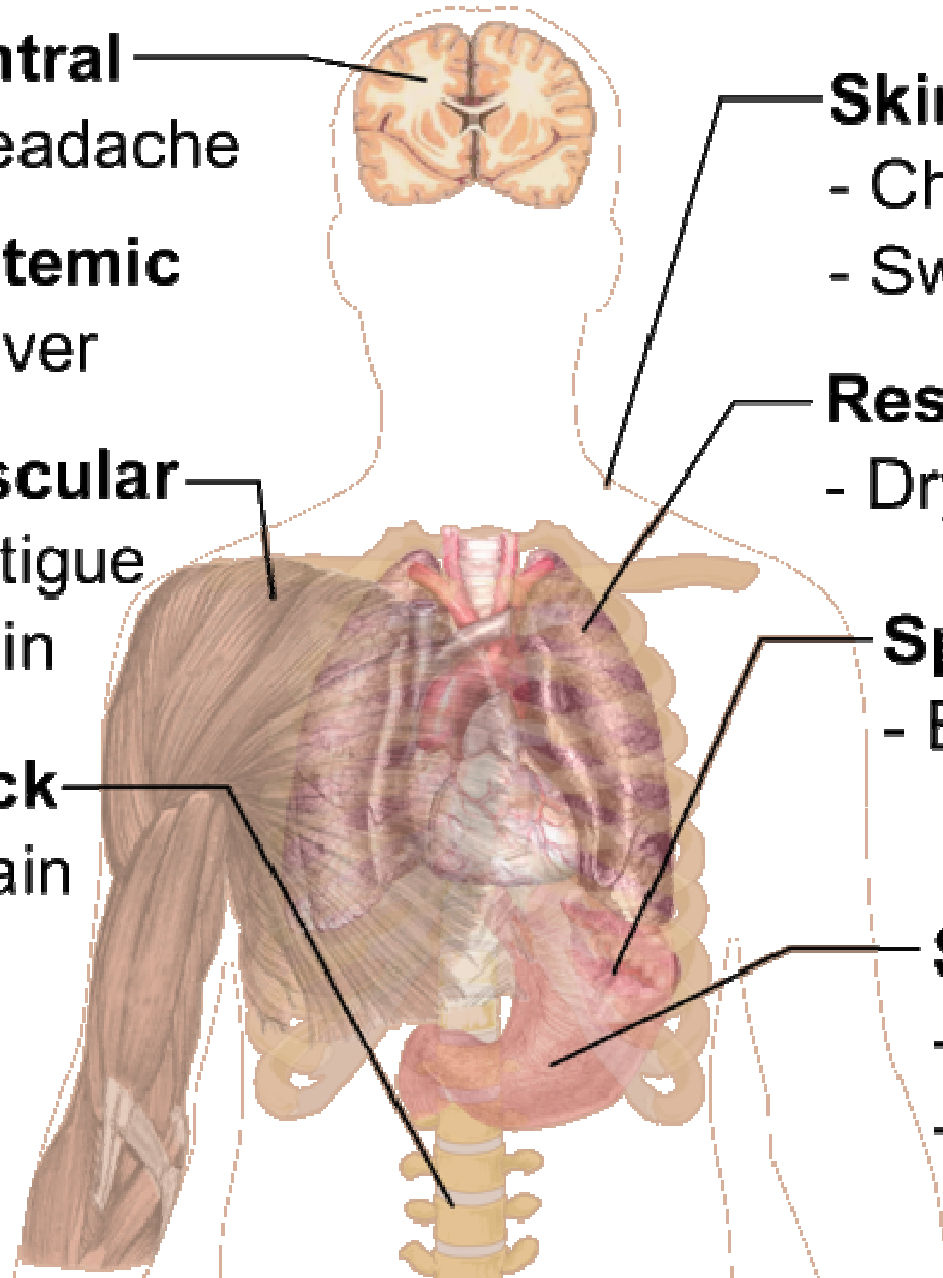
- Dry cough

## Spleen

- Enlarge-  
ment

## Stomach

- Nausea
- Vomiting





# Klinické příznaky

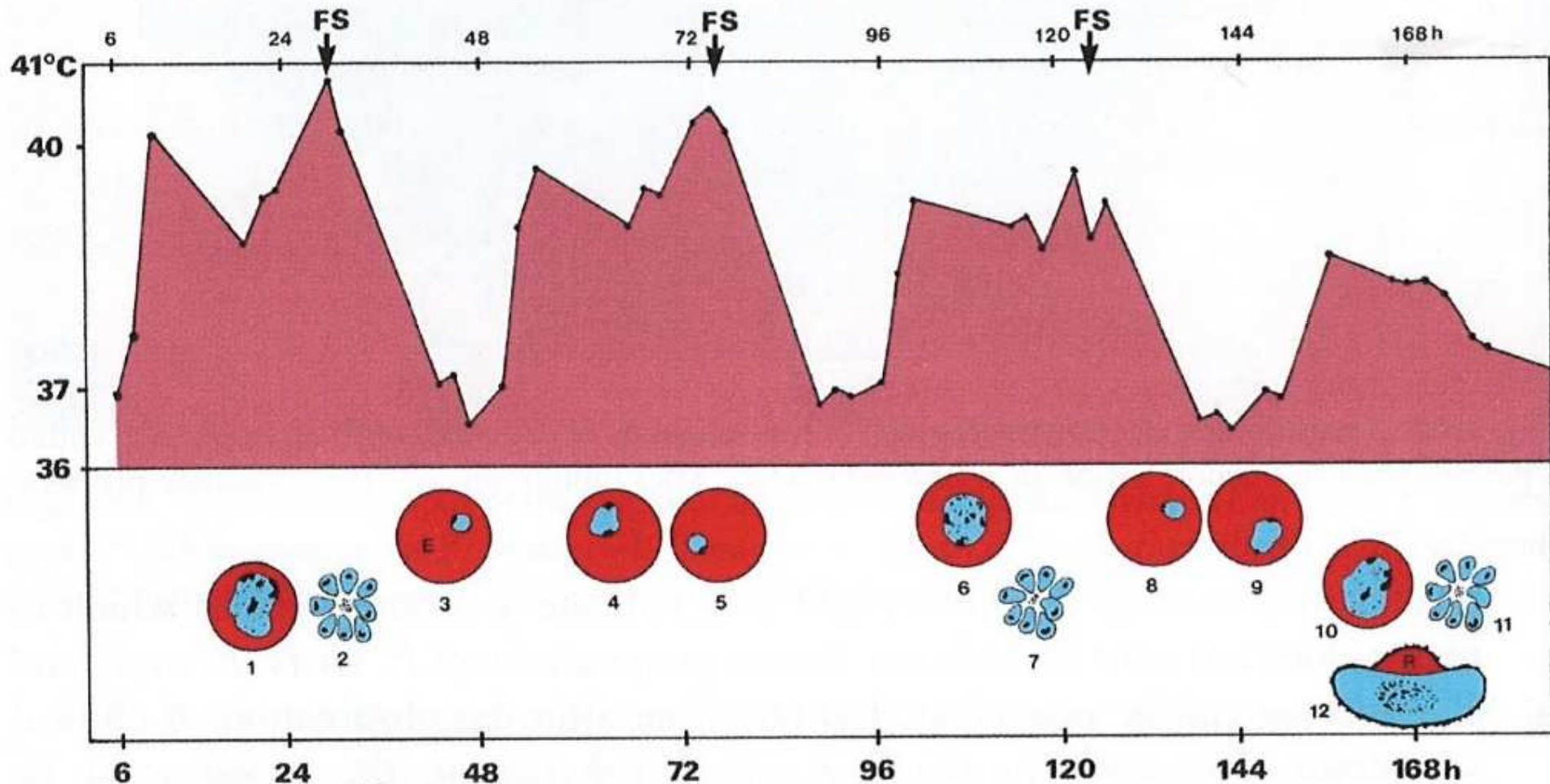
- Inkubační doba: 7-14 dní (*P. malariae* 7-30 dní); opožděné ataky *P. vivax* i po 6-12 měsících.
- Prepatentní perioda: 6-16 dní. Člověk infekční u *P. malariae* do 3 let, do 1-2 let u *P. vivax* a ne déle než rok u *P. falciparum*.
- ***P. vivax, P. malariae, P. ovale***: nevolnost, narůstající horečka, cyklická třesavka s prudkým nárůstem teploty. Relapsy do 5 let, u *P. malariae* i po 50 letech.
- ***P. falciparum***: horečka, kašel, průjem, dýchací potíže, bolesti hlavy, ikterus, šok, selhání ledvin, encefalopatie, cerebrální edém, kóma a smrt. Case fatality rate přes 10 %

# Exoerythrocytární schizogonie a prepatentní a inkubační perioda

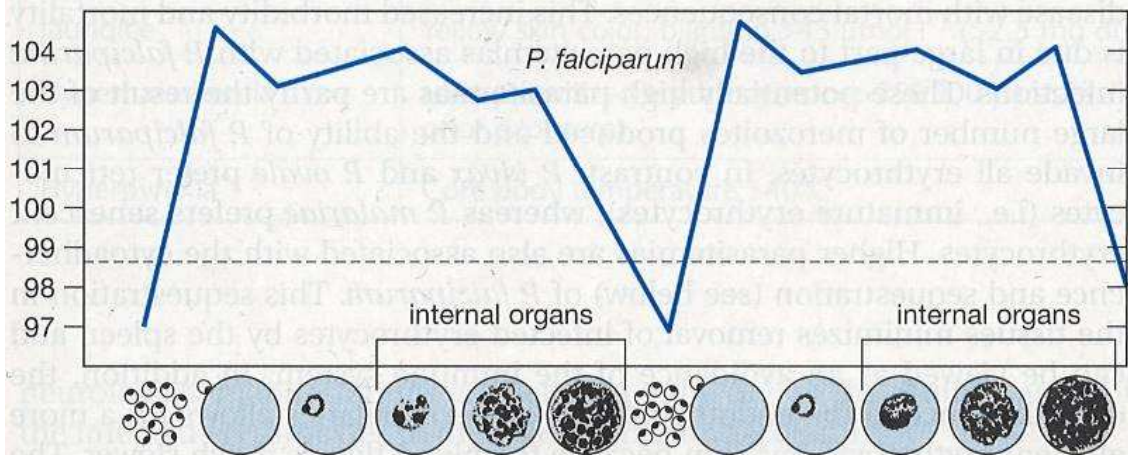
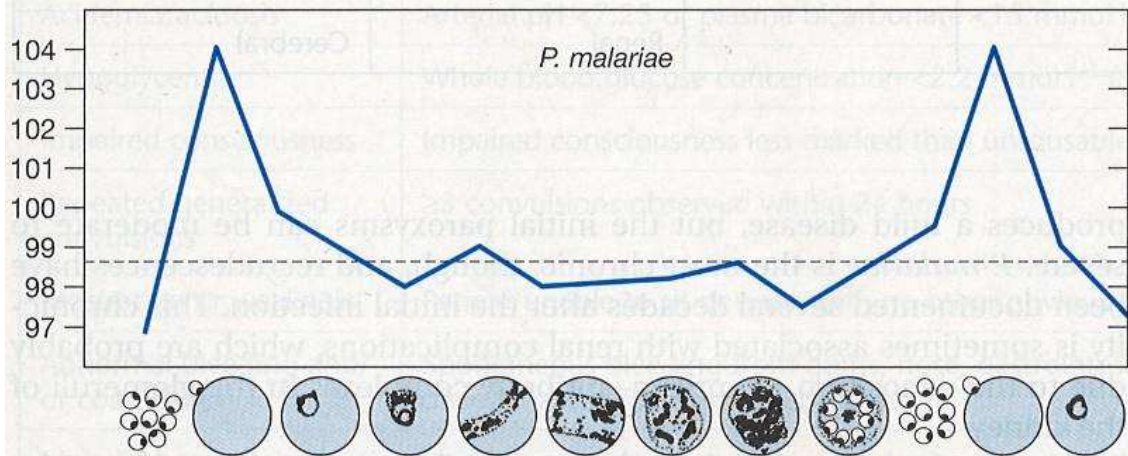
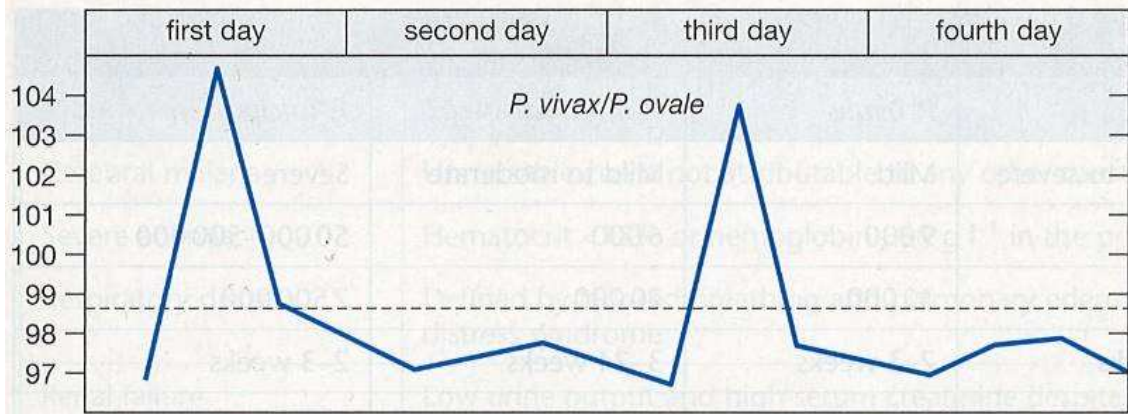
**Table 15.3 Exoerythrocytic schizogony and prepatent and incubation periods**

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

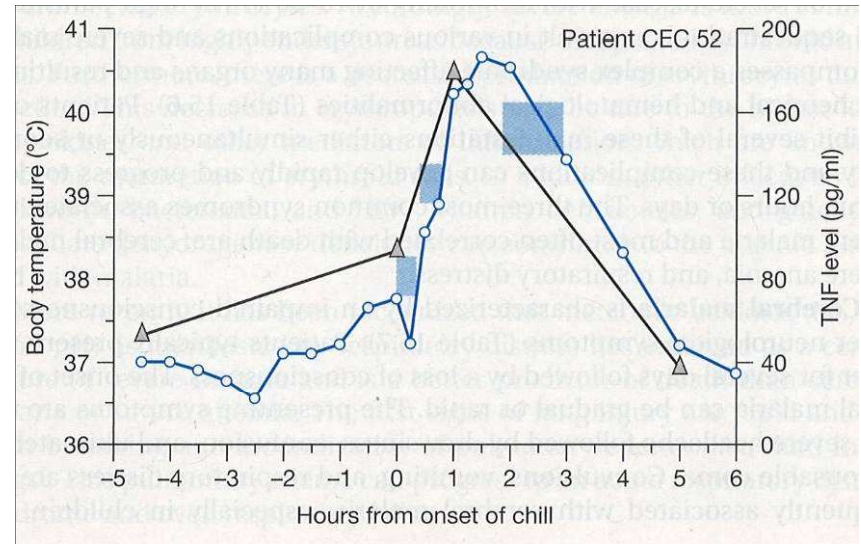
# Diagram teplotní křivky horečky vyvolané *Plasmodium falciparum* v krvi







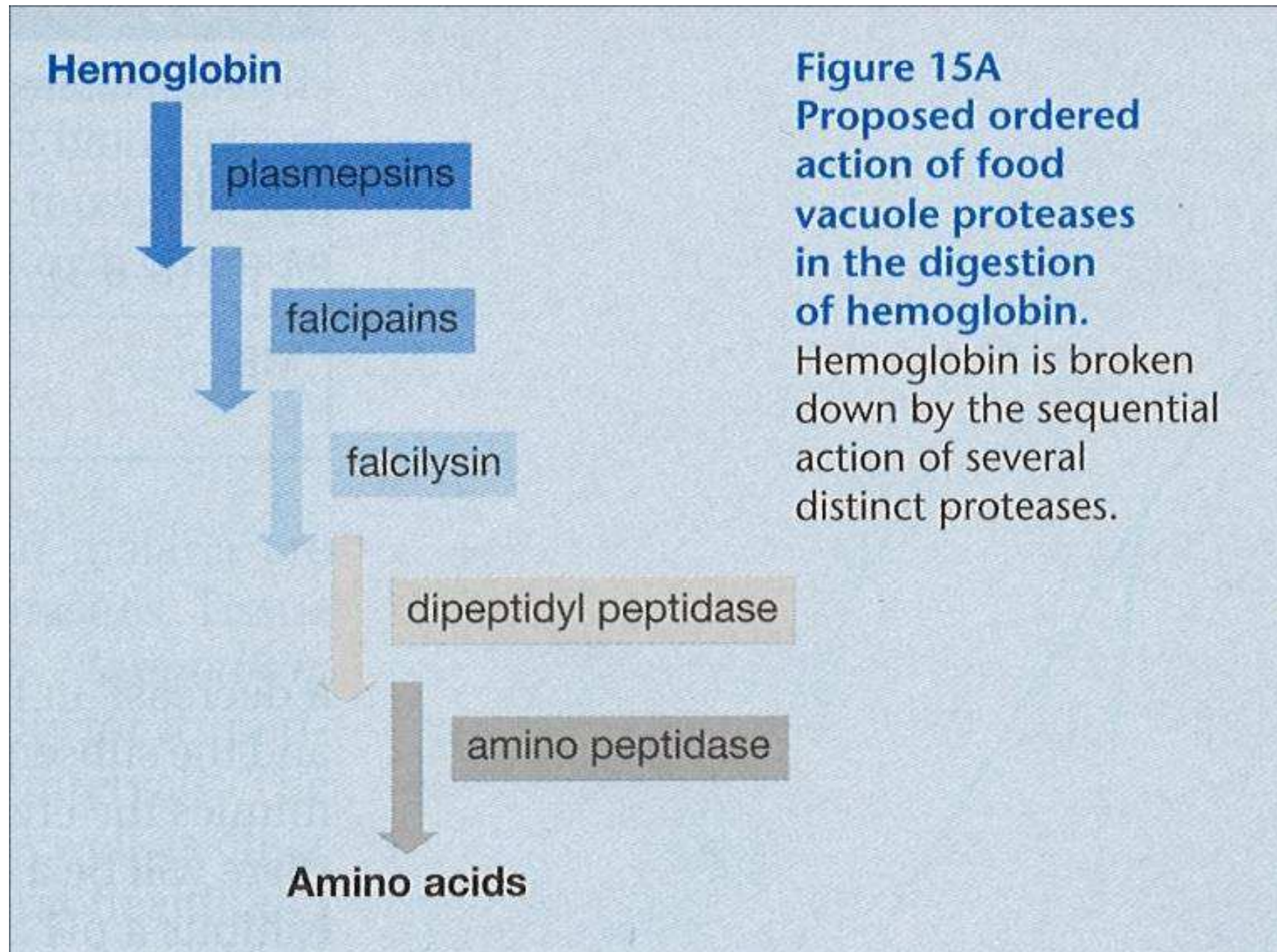
Typické průběhy teplot (horeček) v relaci ke stádiím schizogonie malarických plasmodií



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

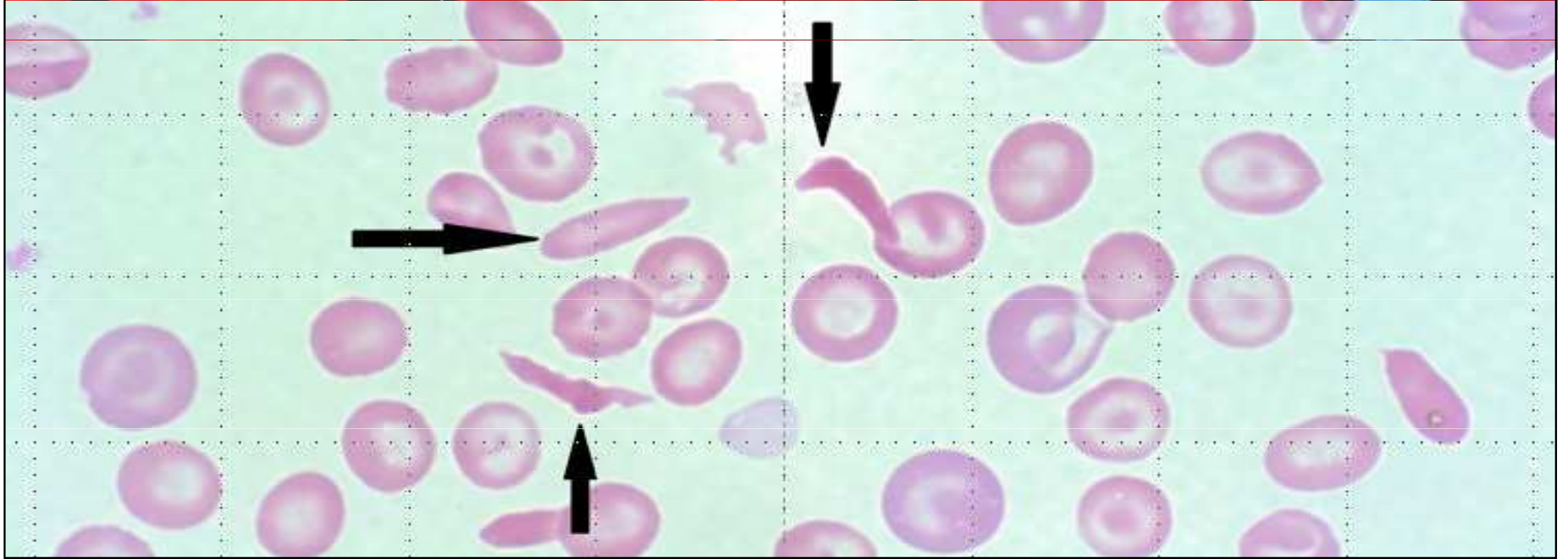


# Sekvence akcí při trávení hemoglobinu



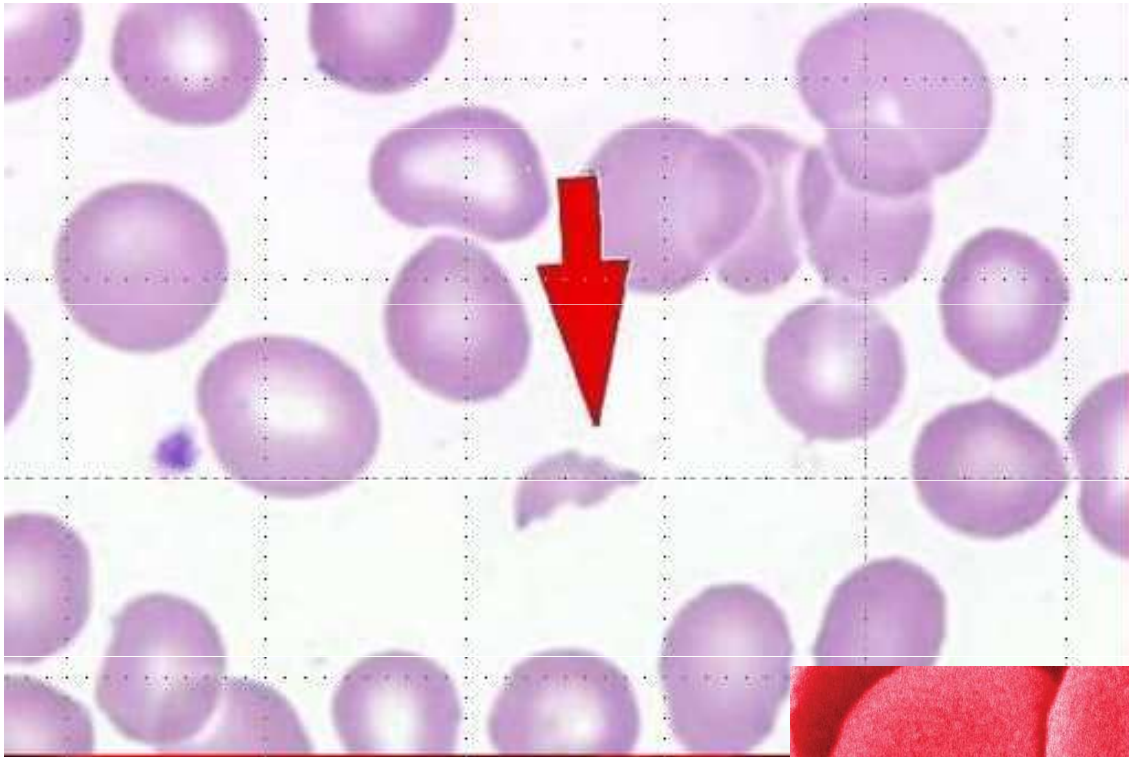


# Srpková anémia





# Srpková anémie



Normal Red Blood Cell



Sickle Cell

KidsHealth® All rights reserved.

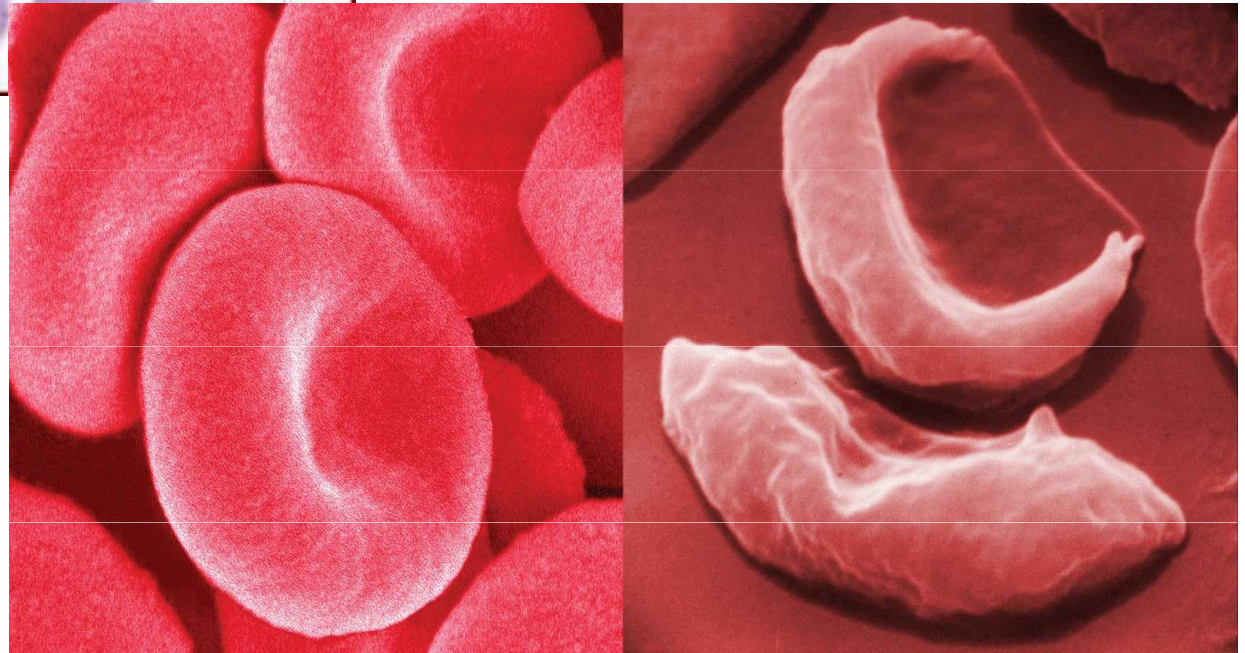
## Sickle cell anemia



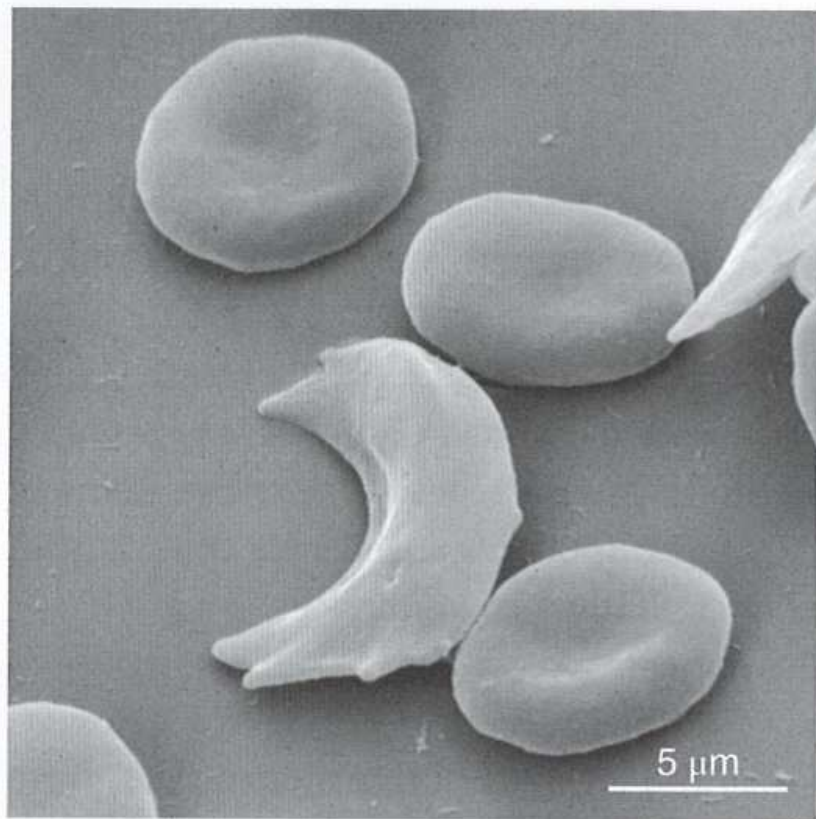
Normal red blood cells



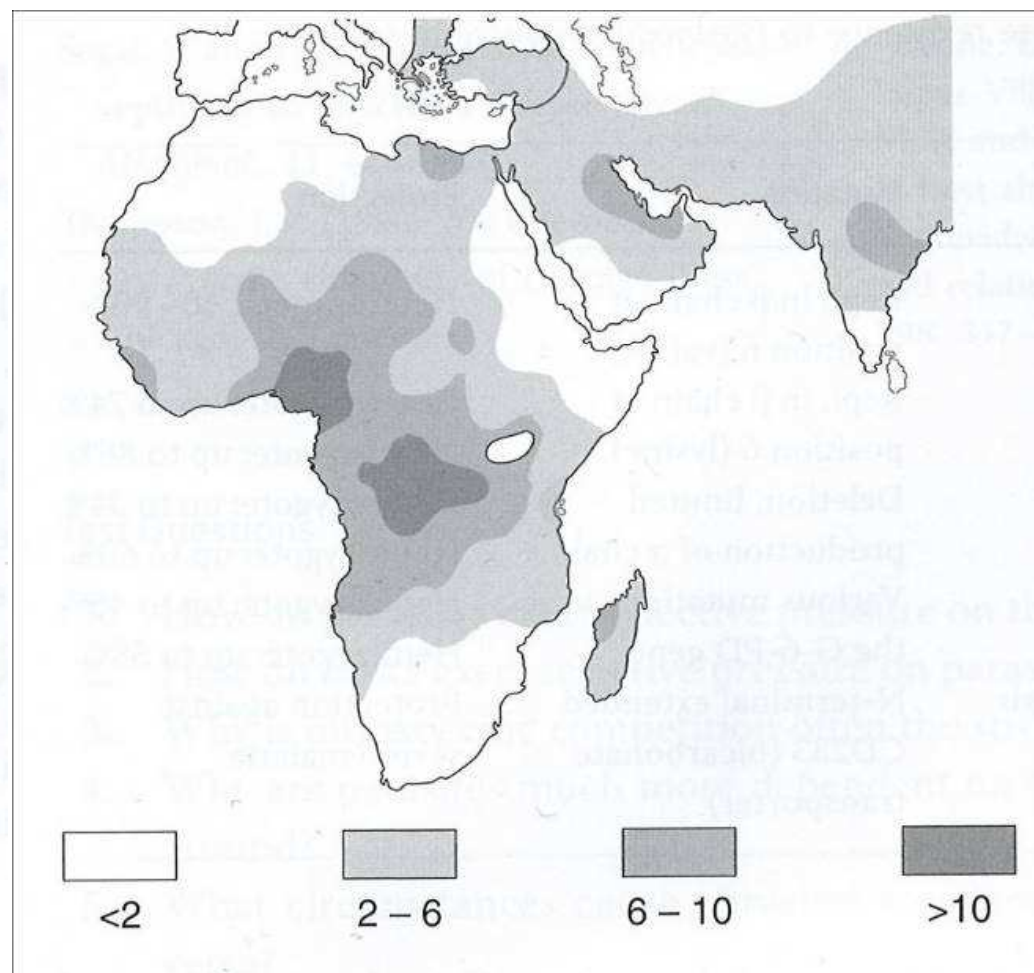
Sickle cell anemia



# Malárie a srpková anémie



Erytrocyt se srpkovou anémií



Frekvence HbS alel (v%), distribuce srpkové anémie šířením *Plasmodium falciparum*

# Srpkovitá anémie I

- Srpkovitá anémie je vrozené onemocnění patřící do skupiny **hemoglobinopatií**. Je charakterizována **tvorbou abnormálního hemoglobinu S** (Hb S nebo Hgb S). Hemoglobin je specializovaný železo obsahující protein, který se nachází v červených krvinkách (erytrocytech). Úkolem hemoglobinu je, že roznáší kyslík z plic do všech částí organismu, do všech tělesných tkání a buněk.
- **Hemoglobin je tvořen hemem** (část molekuly obsahující železo) a **globinovými řetězci** (bílkovinná část). Globinové řetězce jsou tvořeny aminokyselinami, stavebními kameny všech proteinů. Existuje několik typů globinových řetězců - alfa, beta, delta a gama.
- Hemoglobin zdravého člověka se skládá z:
  - Hemoglobin A** (Hb A): tvoří 95-98 % hemoglobinu dospělých.
  - Hemoglobin A2** (Hb A2): tvoří 2-3 % hemoglobinu dospělých.
  - Hemoglobin F** (HbF, fetální hemoglobin): tvoří 1-2 % hemoglobinu dospělých, Krátce po porodu je postupně nahrazován hemoglobinem A (HbA).



# Srpková anémie

Disorders of RBC  
SIZE

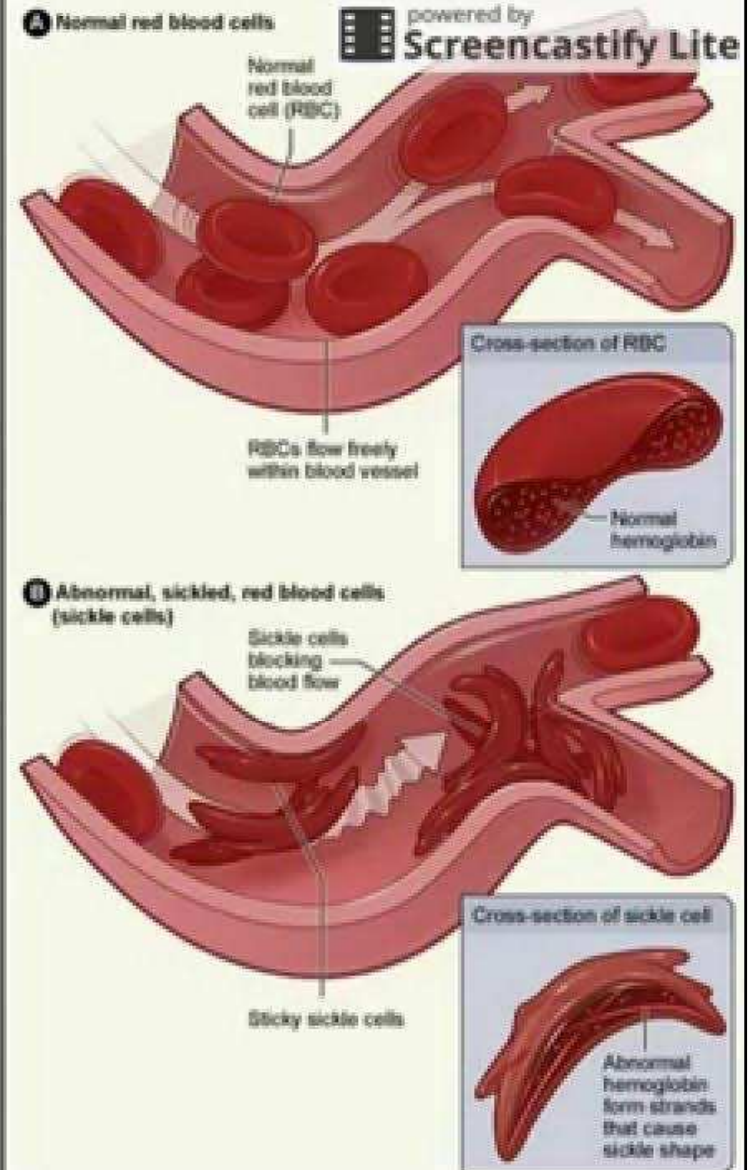
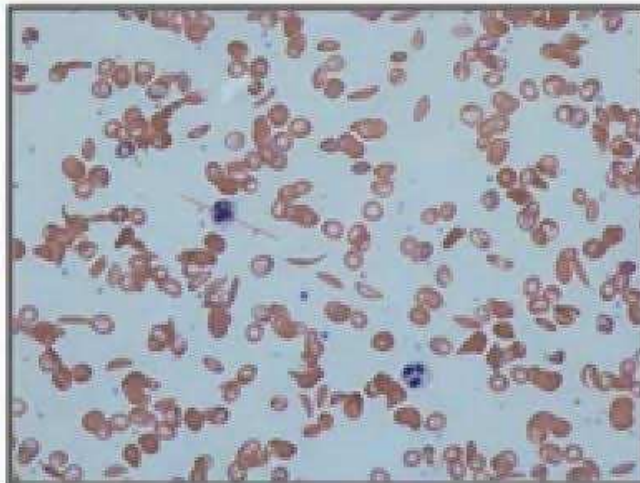
Disorders of RBC  
COLOR

Disorders of RBC  
SHAPE

Disorders of RBC  
DISTRIBUTION

Miscellaneous  
Disorders of RBC

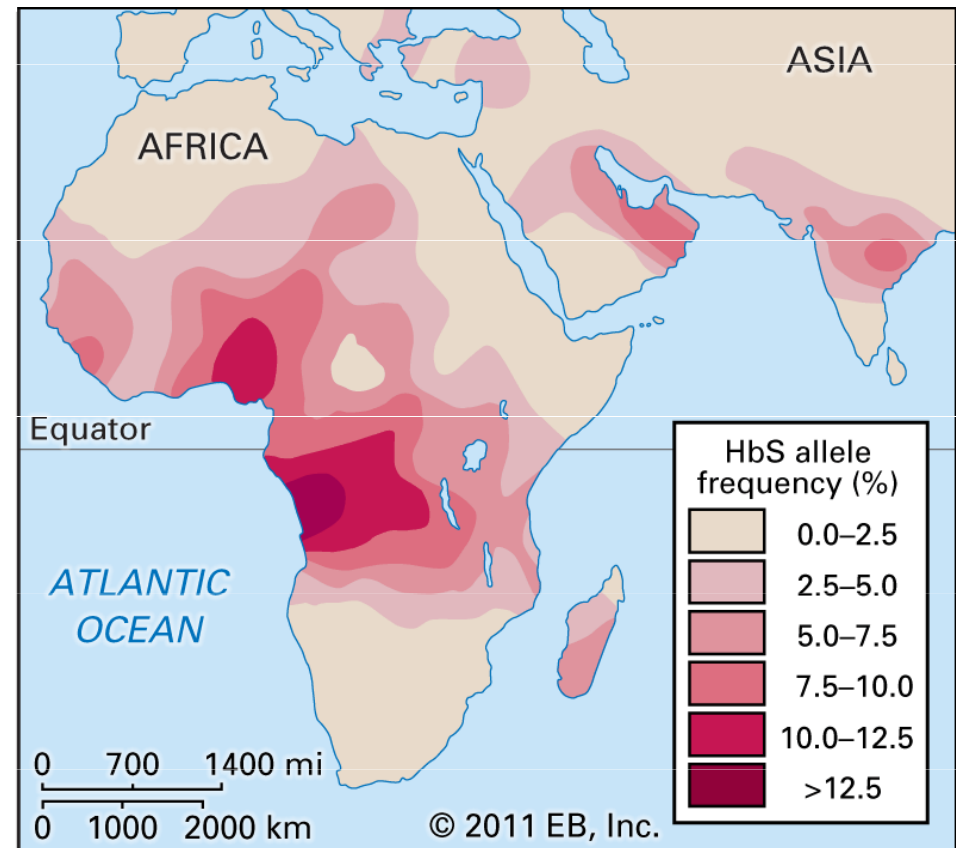
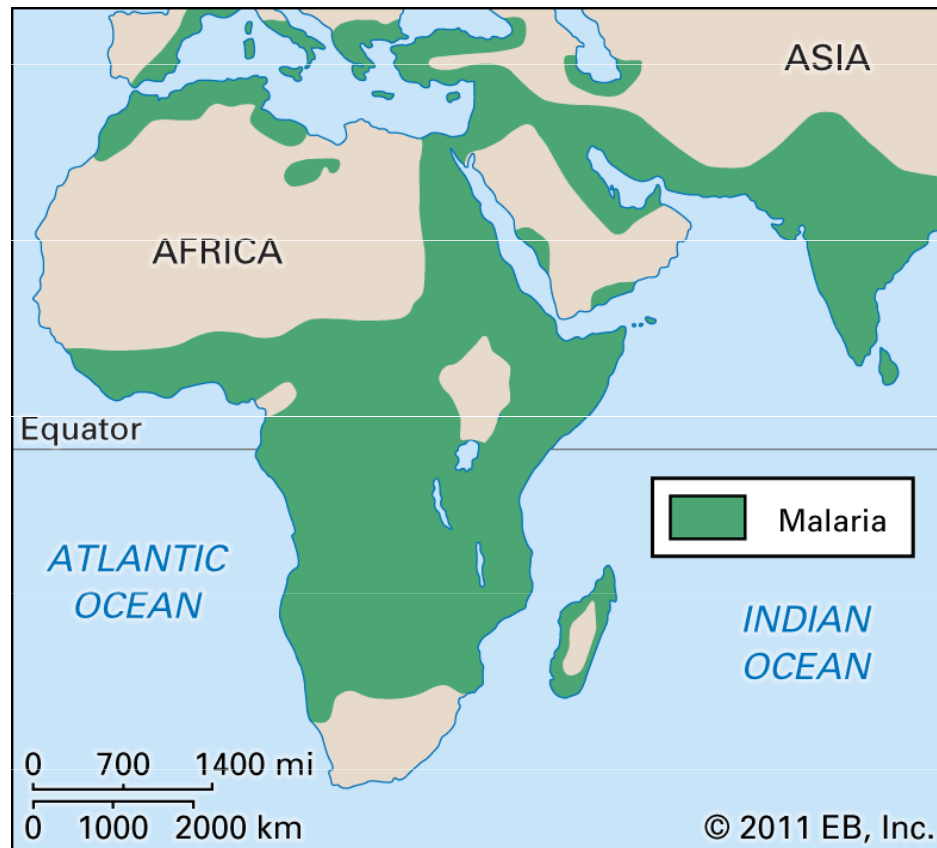
- Fragmenty červených krvinek spojeny se srpkovou anémií.
- Molekuly hemoglobinu s bodovou mutací mění kyselinu glutamovou na valin.
- Polymerizace Hb při nízkém pH a nízkém O<sub>2</sub> a vysoké teplotě.



# Srpková anémie II

- **Hemoglobinopatie** – hemoglobiny jiné než Hb F a Hb A a A<sub>2</sub> – vznikají v důsledku **mutací genů kódujících hemoglobin**. Byly zjištěny a popsány stovky druhů hemoglobinopatií, Mezi nejčastěji se vyskytující hemoglobinopatie patří ty způsobené mutací beta globinových řetězců - HbS, H C, Hb D a Hb E.
- Člověk, který je nositelem jednoho zdravého genu a jednoho genu **Hb S (heterozygot)** je nazýván **přenašečem** (v anglické literatuře označován jako Sickle cell trait). **Přenašeč srpkovité anémie produkuje okolo 20-40 % hemoglobinu S a také dostatečné množství hemoglobinu A (přibližně 60 %)**, takže prakticky nemá žádné zdravotní obtíže. Poškozený gen pak může být nepozorovaně předán do další generace (dětem).
- Nositel dvou mutovaných genů – Hb S – je nazýván **homozygot**. Není schopen produkovat normální hemoglobin A, **tvorí v 80–100 % pouze Hb S** a má klinické projevy **srpkovité anémie**.

# Porovnání rozšíření srpkové anémie a malárie v Africe



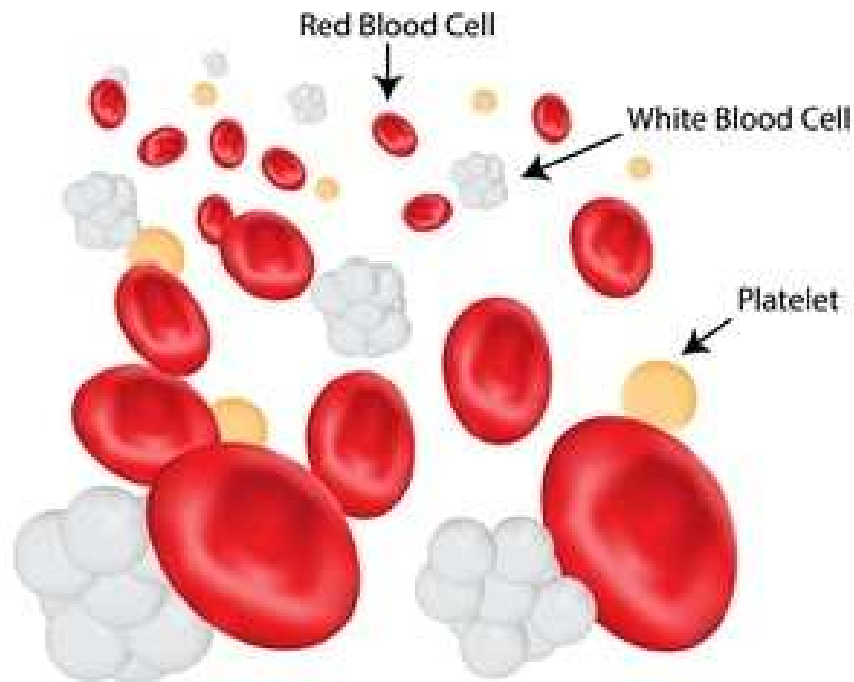


# Srpkovitá anémie II

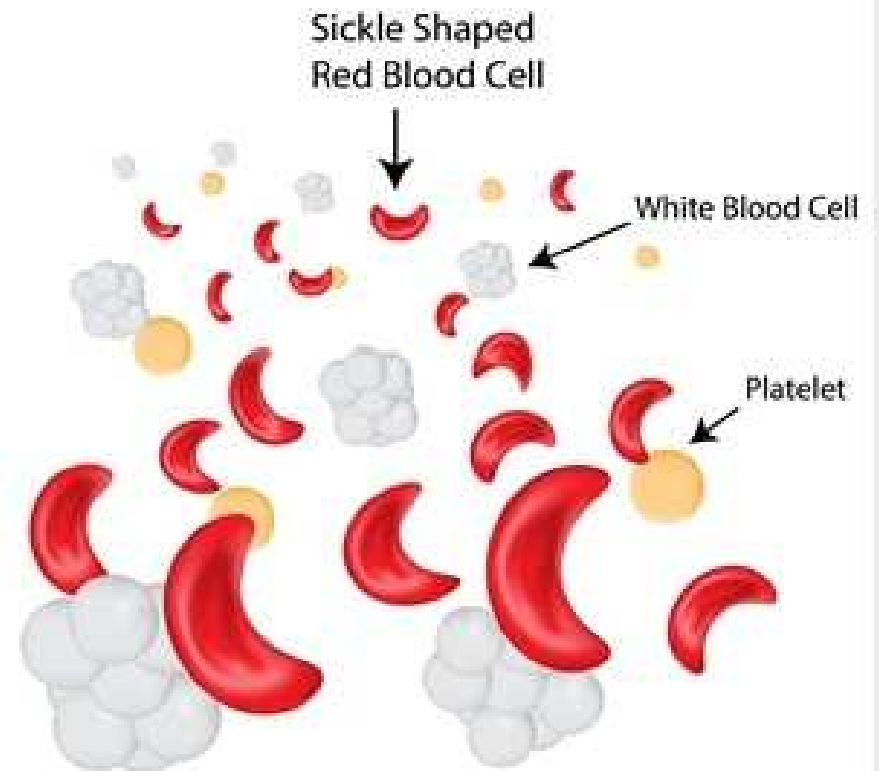
- Příznaky a komplikace srpkovité anémie se také mohou projevit u lidí, kteří mají jeden gen pro srpkovitou anémii a jeden mutovaný gen pro jiný druh hemoglobinopatie (dvojitý heterozygot) – např. hemoglobin C a talasémii. Lidé se dvěma geny Hb S (SS) a ti s jedním genem HbS a jedním genem hemoglobinopatie (SC, S beta talasémie, SD, SoArab) jsou skupinou nazývanou v anglické literatuře Sickle cell disease.
- **Mutace hemoglobinu S** vede k tvorbě méně rozpustného (tekutého) hemoglobinu. Po uvolnění kyslíku ve tkáních **dochází k polymerizaci hemoglobinu a následné změně tvaru erytrocytu z diskovitého na typický srpkovitý**. Tento srpkovitý tvar **omezuje hladký průchod erytrocytu tělem, erytrocyty se mohou shlukovat a ucpávat drobné cévy a tím vést k poškození tkání**. Když tyto srpkovité erytrocyty **doputují do plic, jsou vystaveny kyslíku a mohou změnit svůj tvar zpět na diskovitý**. Opakované srpkovatění vede k poškození erytrocytu a srpkovitý tvar se stává trvalý.

# Srpková anémie

**Normal**



**Sickle Cell Anemia**



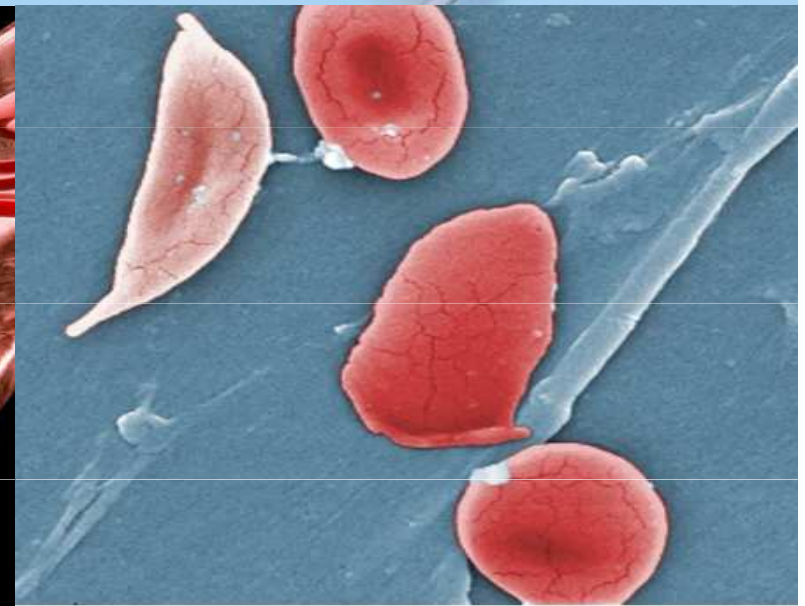
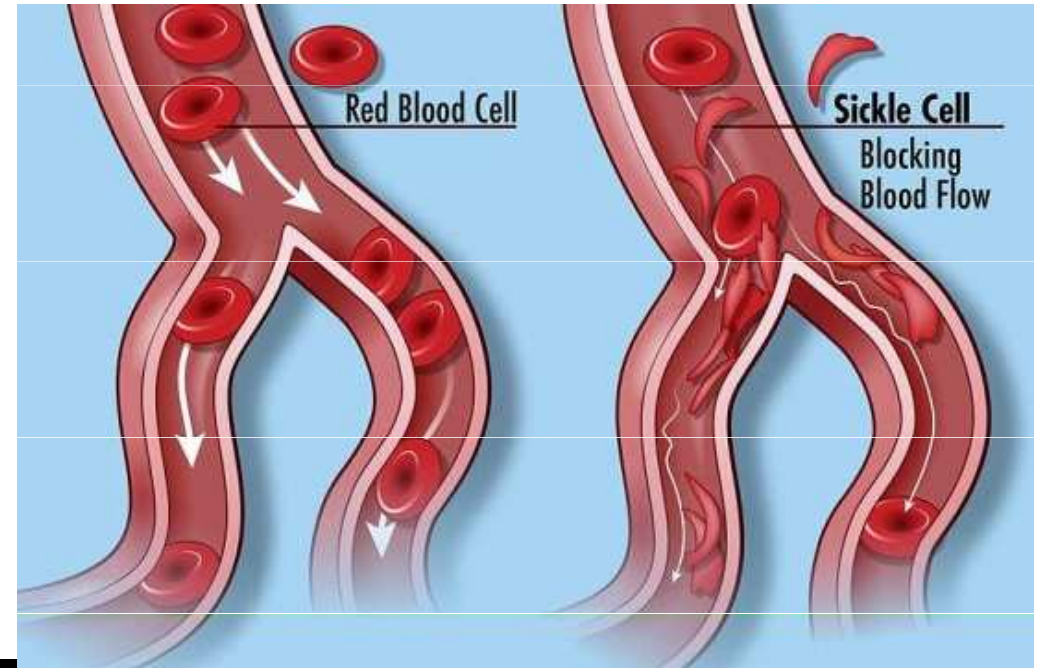
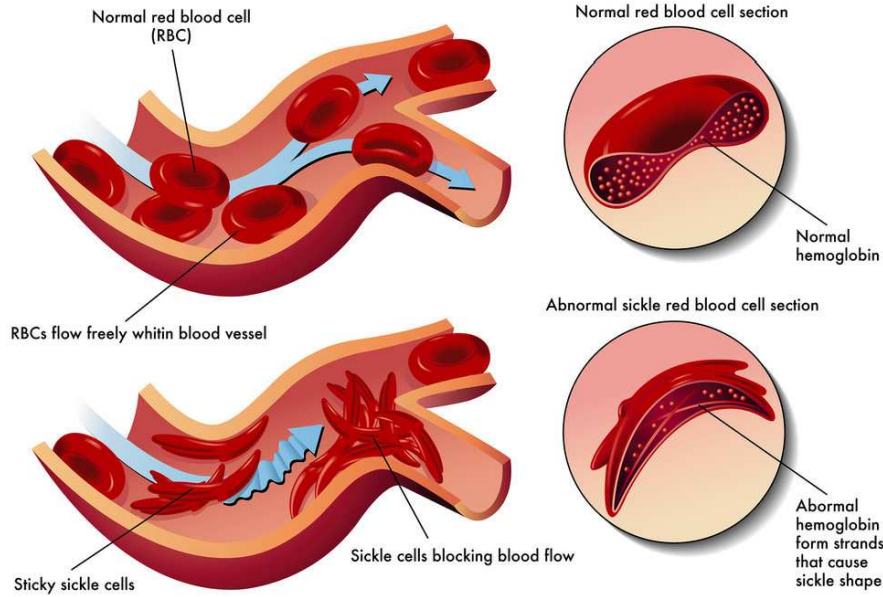
# Srpková anémie IV

- **Srpkovité erythrocyty** mají celkově **kratší životnost - cca 10–20 dní oproti 120 dnům** délky života normálních erythrocytů. Aby organismus nahradil ztráty, musí produkovat více erythrocytů a také rychleji. Do krevního oběhu se pak **dostávají i méně zralé erythrocyty, retikulocyty (retikulocytóza)**. Pokud **tělo není schopno** zvýšit tvorbu erythrocytů, **prohloubí se anémie**. Tato anémie patří do skupiny hemolytických anémií. Erythrocyty jsou oproti normálním erythrocytům menší (mikrocytóza).
- **Výskyt srpkovité anémie se značně překrývá s oblastí výskytu malárie. Heterozygotní nosičství** totiž poskytuje značnou výhodu – jedinci jsou **odolnější vůči nákaze malárií**.

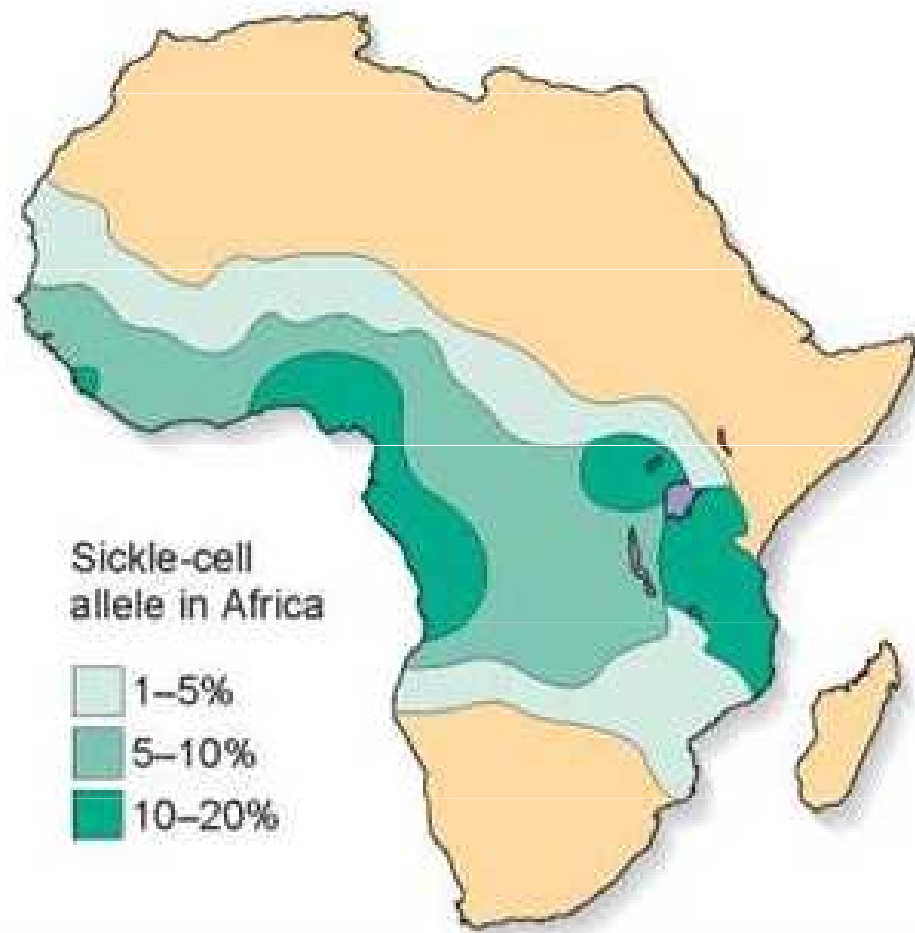


# Srpková anémie

## Sickle-Cell Anemia



# Porovnání rozšíření srpkové anémie a druhu *P. falciparum*



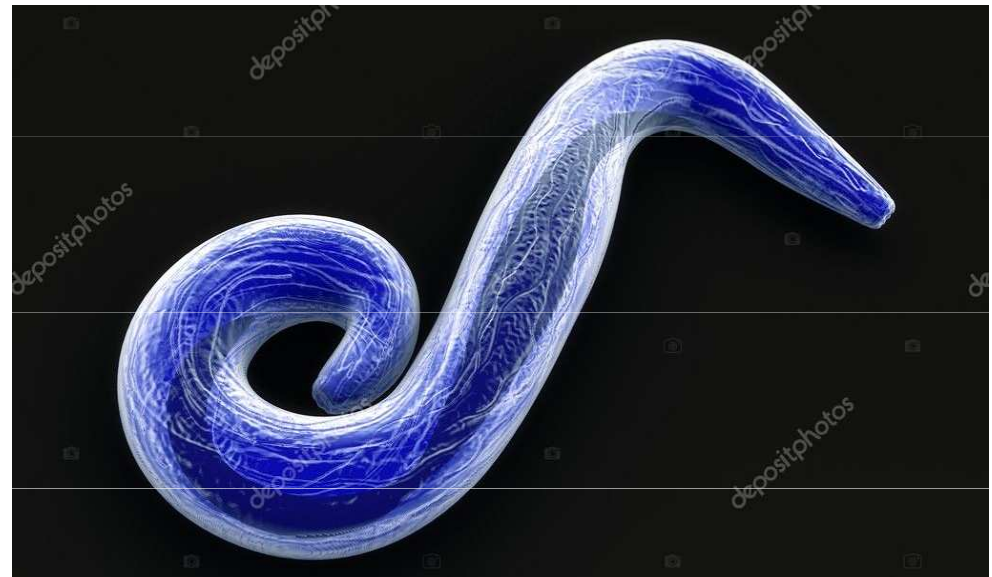
Proč je *Plasmodium falciparum* nejvíce  
nebezpečné ?

Co je cerebrální forma malárie ?



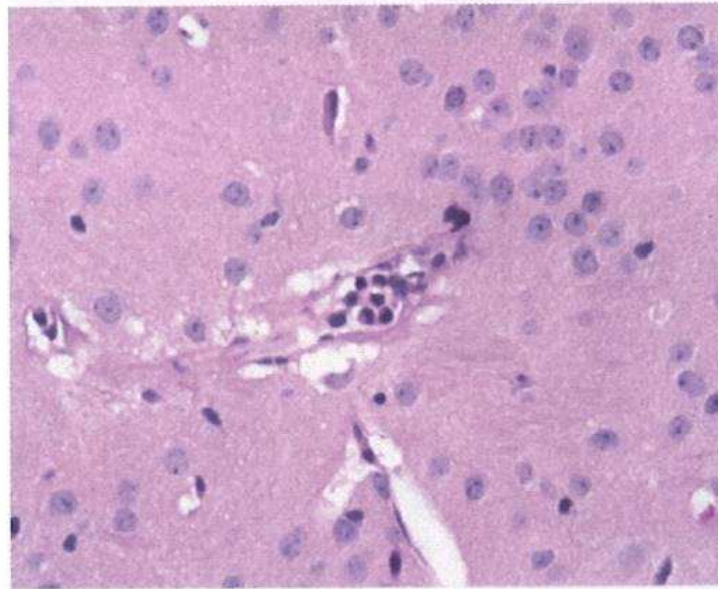
# Plasmodium falciparum

***Plasmodium falciparum*** (česky někdy **zimnička tropická**) je vnitrobuněčný parazitický prvok. Jedná se o původce tropické malárie, která má podle Světové zdravotnické **organizace WHO ročně** na svědomí **více než 400 000 lidských životů** především v oblastech Asie, jihovýchodní Afriky a Amazonie. Plasmodium bylo objeveno 6. listopadu 1880 francouzským lékařem Alphonsem Laveranem ve městě Constantine (Alžírsko) při studiu krevních preparátů vojáků z cizineckých legií. Jedná se o nejvíce patogenní zimničku člověka.

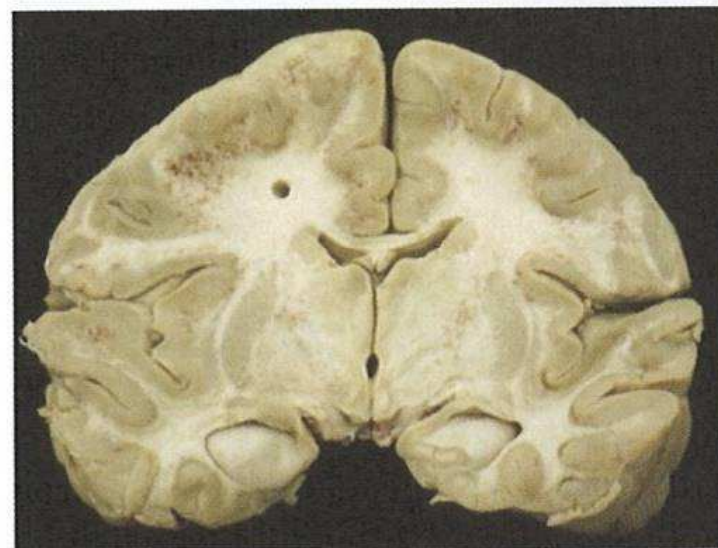


# Cerebrální malárie

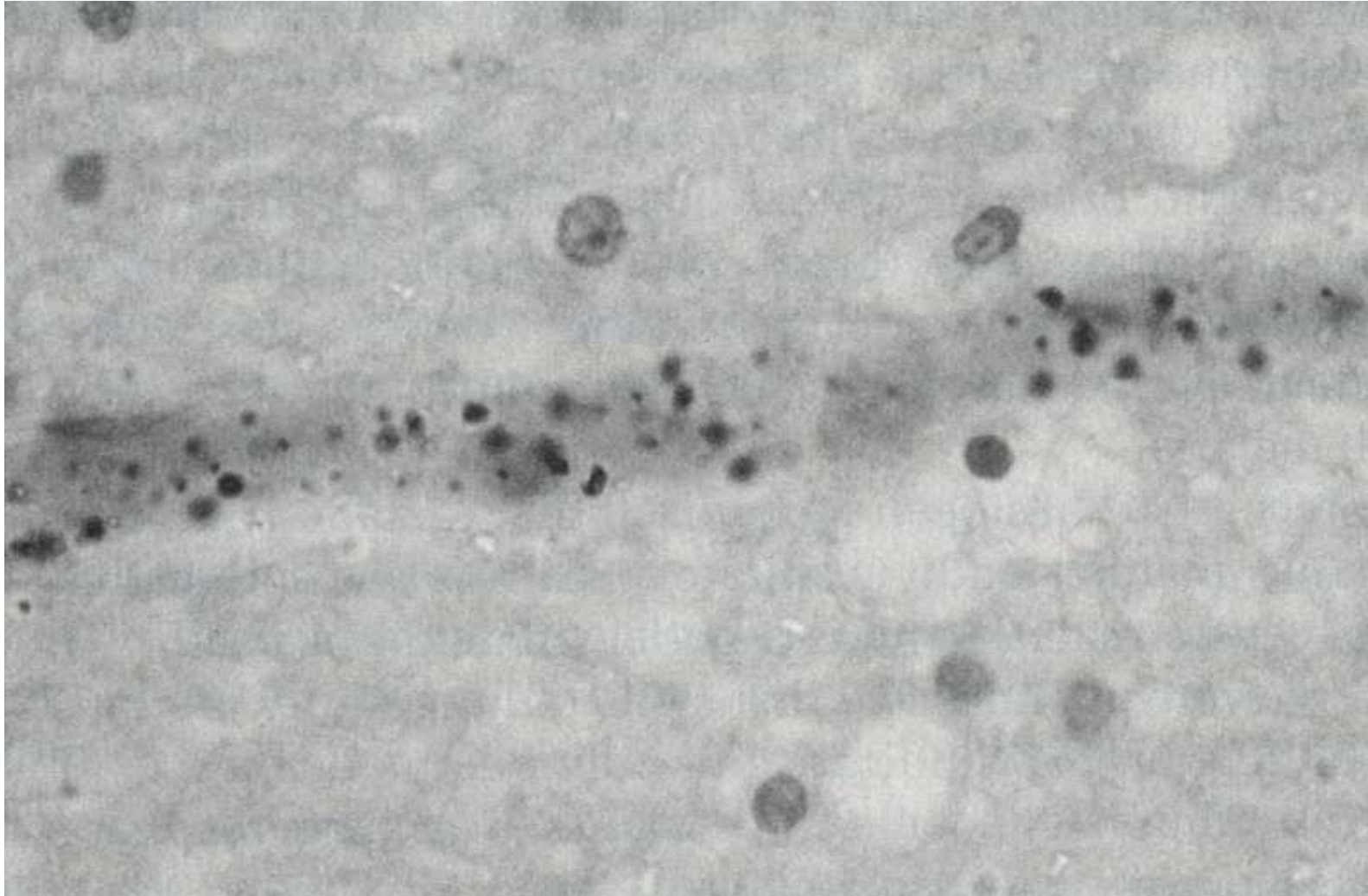
A



B



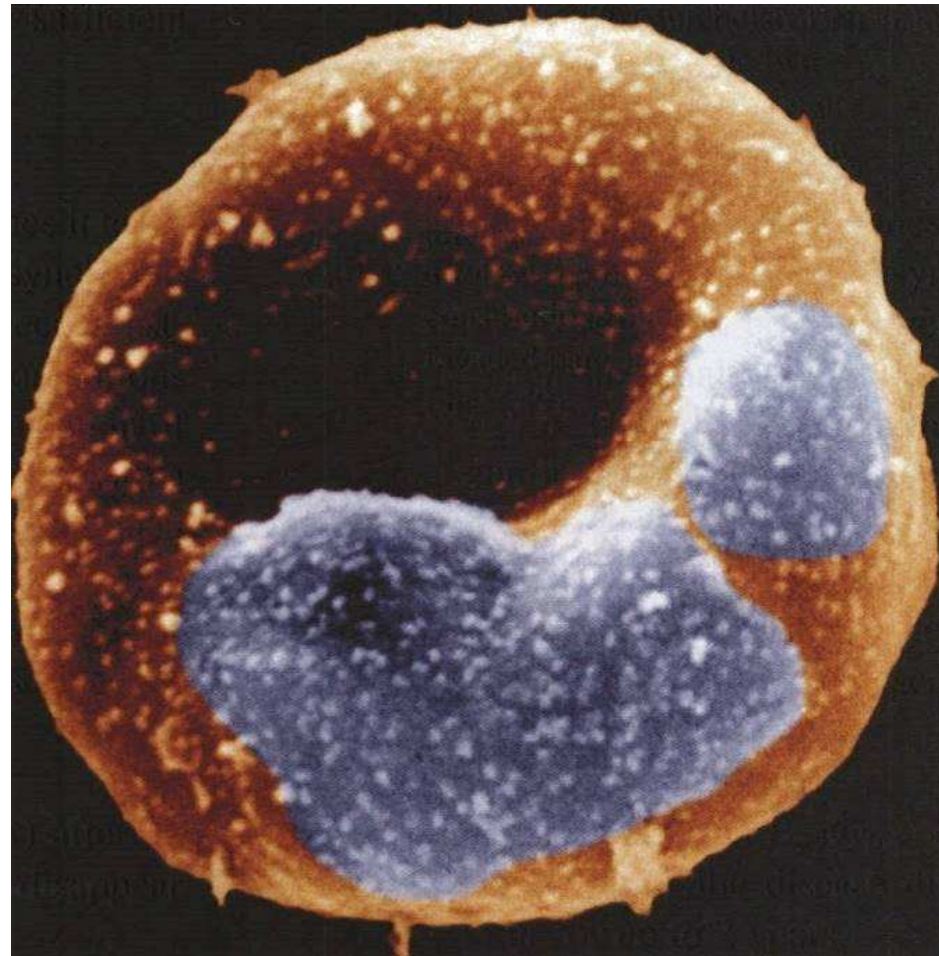
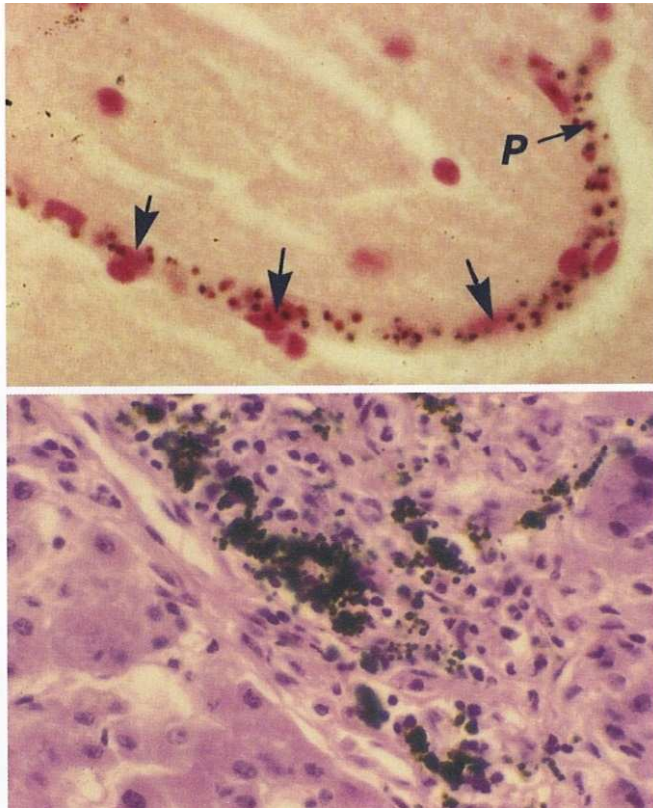
# Řez mozkiem pacienta s cerebrální formou malárie



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

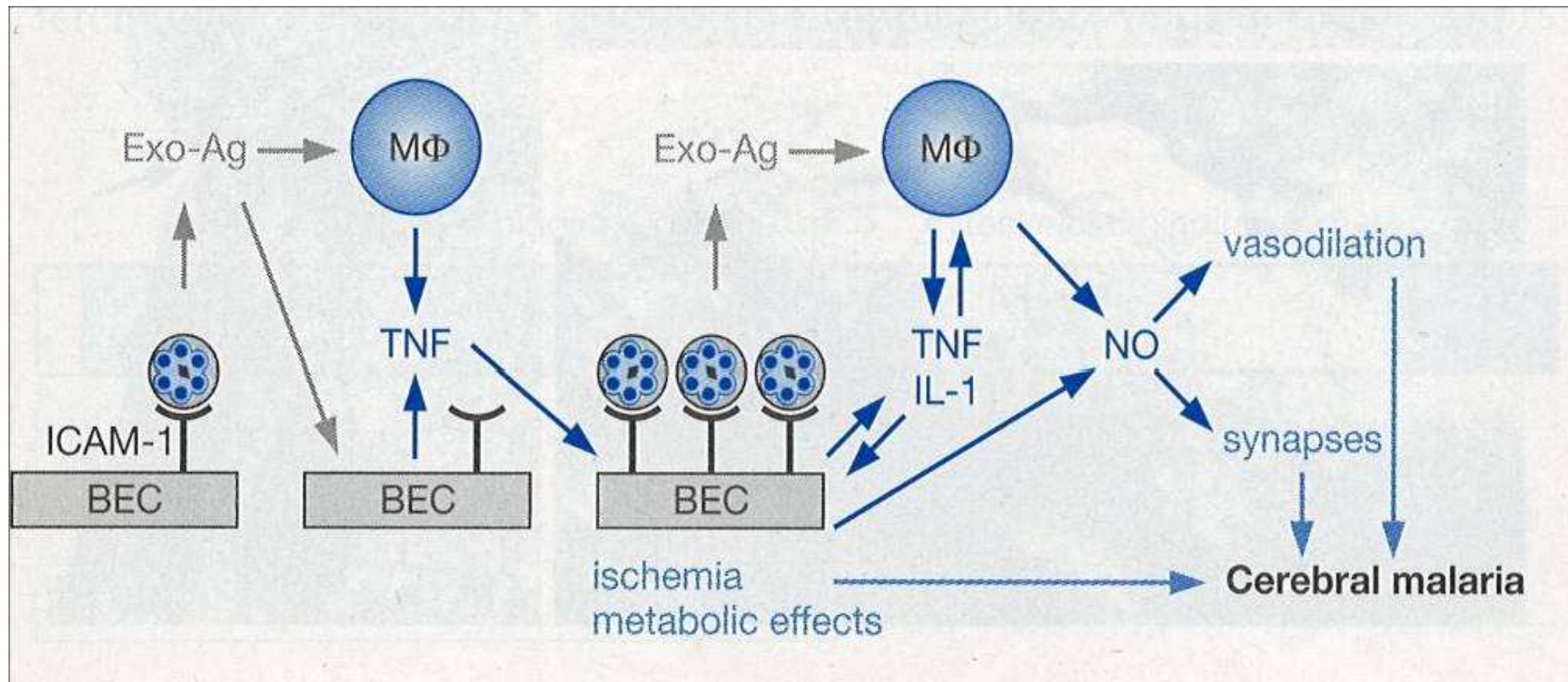


Mikrofoto řezu kapilárou ucpanou buď erytrocytem obsahujícím pigment (P) a nebo pigmentem uvolněných z rozpadlých erytrocytů.



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

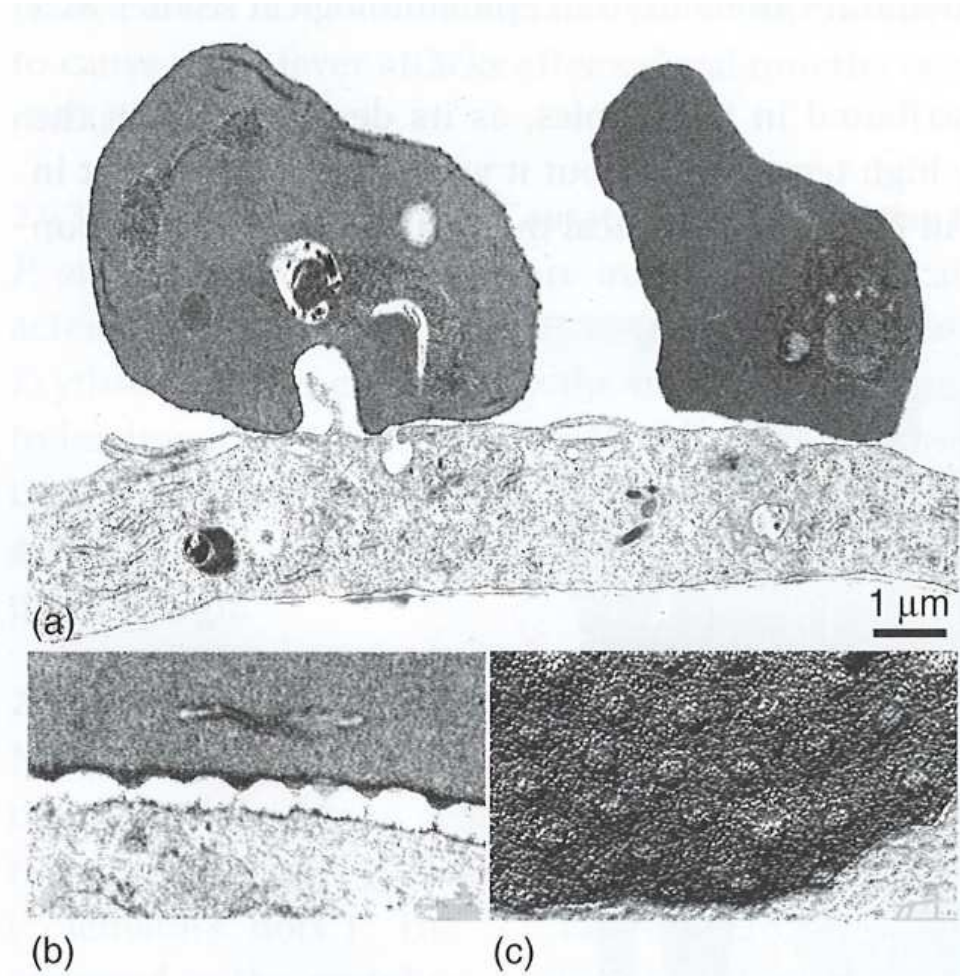
# Model znázorňující možné mediátory cerebrální malárie



**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.**



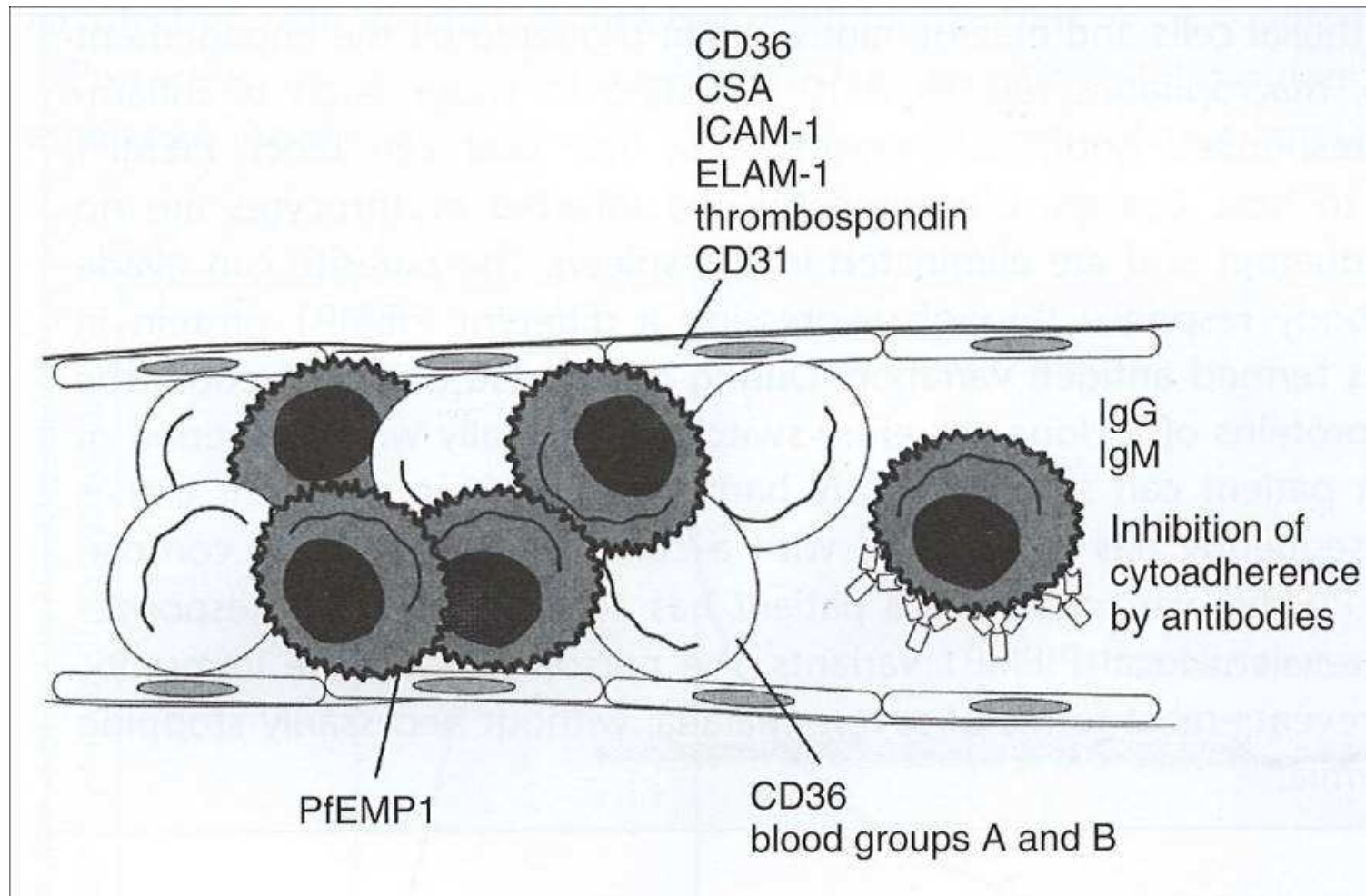
# Cytoadherence *Plasmodium falciparum*



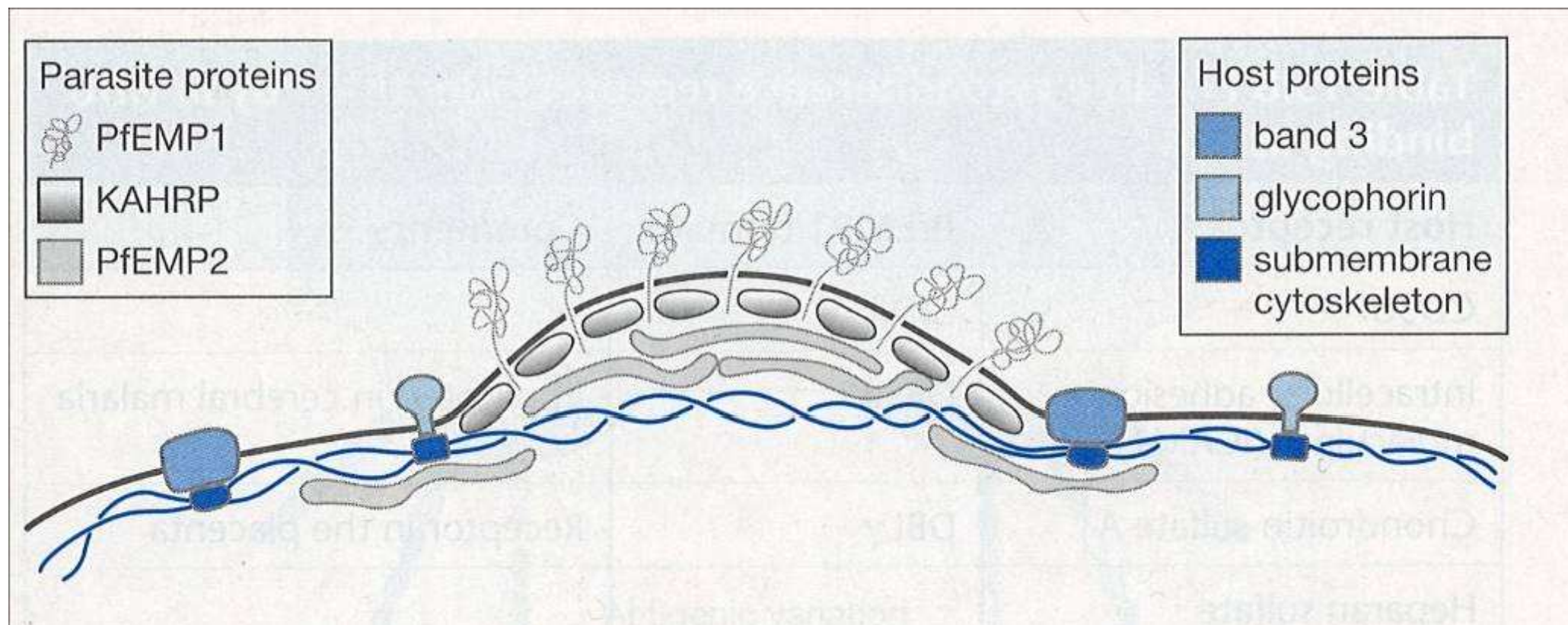
- (a) Dva erythrocyty adherují k endoteliální buňce, (b) větší zvětšení (a),  
(c) SEM foto „knobs“ na povrchu infikovaného erythrocytu.



# Schéma cytoadherence erytrocytů infikovaných *Plasmodium falciparum*



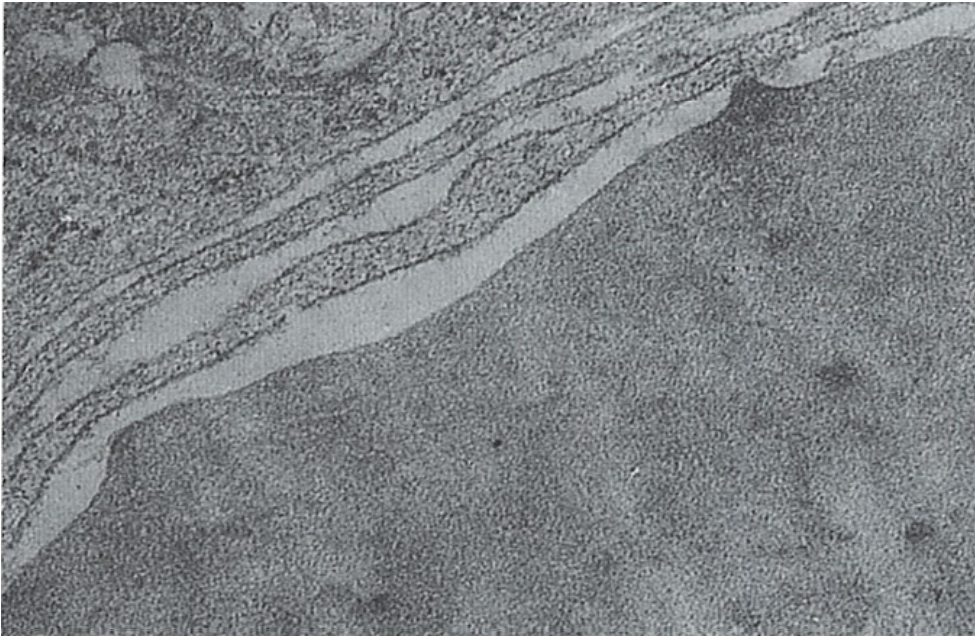
# Schéma struktury tzv. „knobs“



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.



# Cytoadherence u *Plasmodium falciparum*

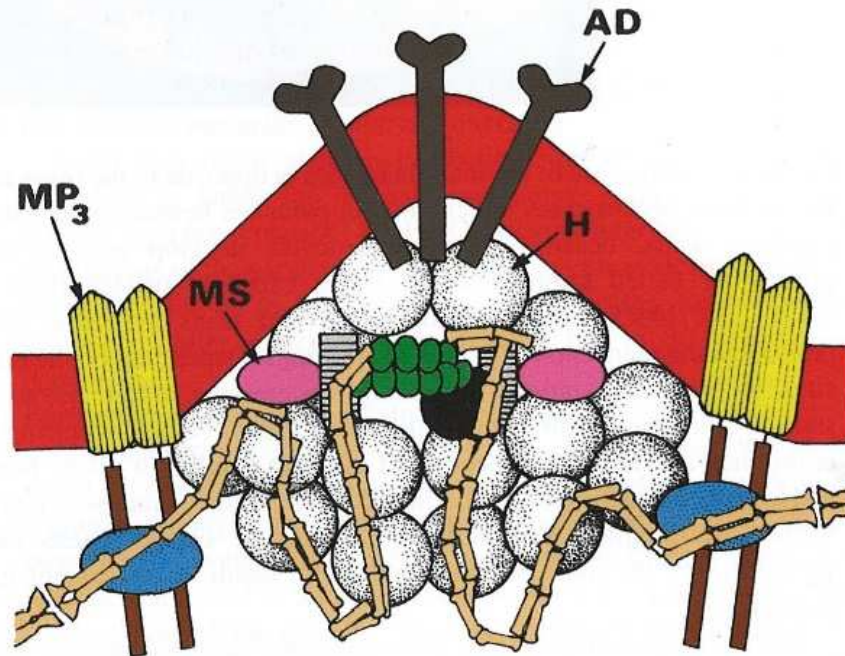
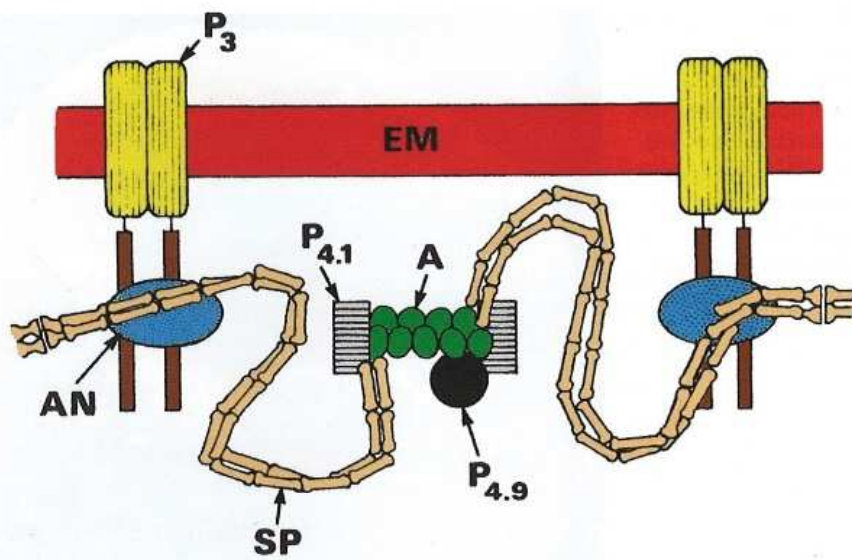


Cytoadherence u *Plasmodium falciparum*



Knobs u erythrocytu infikovaného *Plasmodium falciparum*





## Tvorba a funkce tzv. „knobs“

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

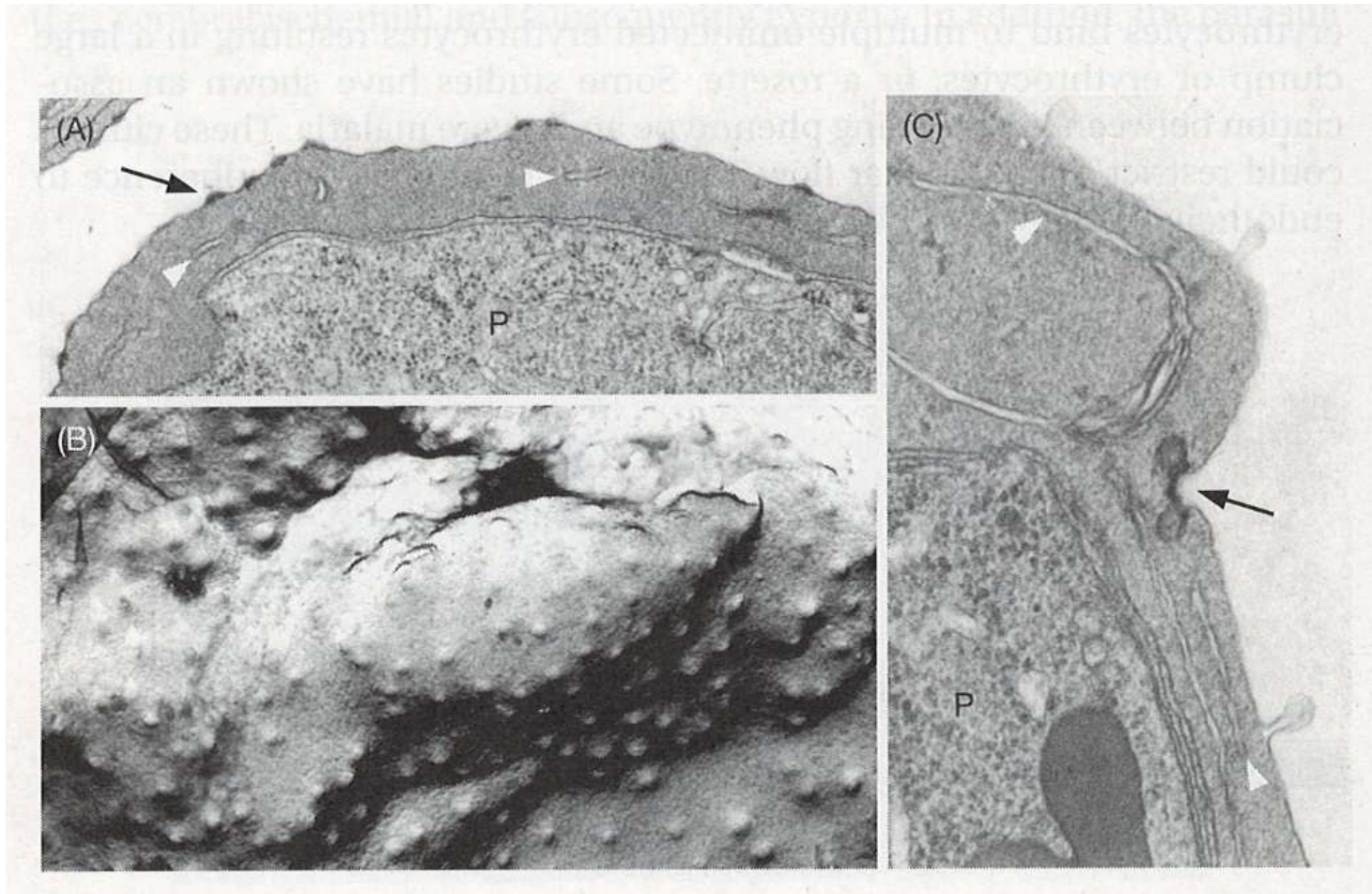
Na povrchu napadeného erythrocytu se tvoří tzv. „knobs“ (knoflík, hrbol), který je tvořen různými komponentami. To vede k tomu, že napadený erythrocyt ztrácí svou flexibilitu.

### 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.)

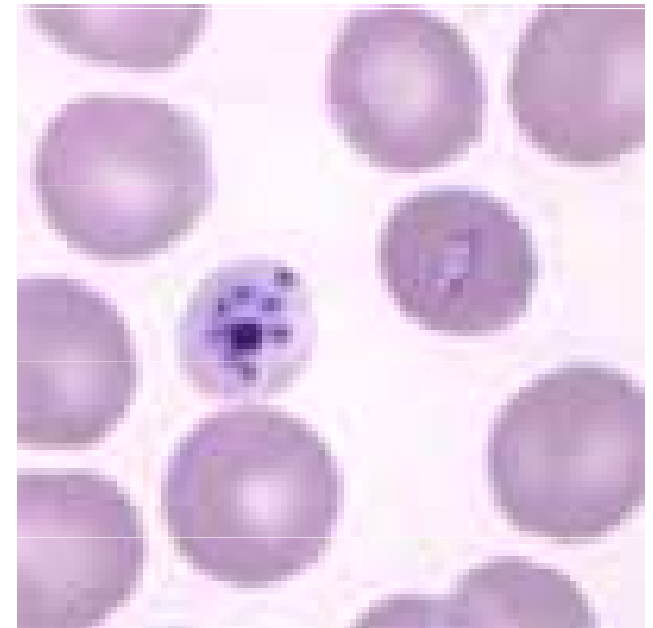
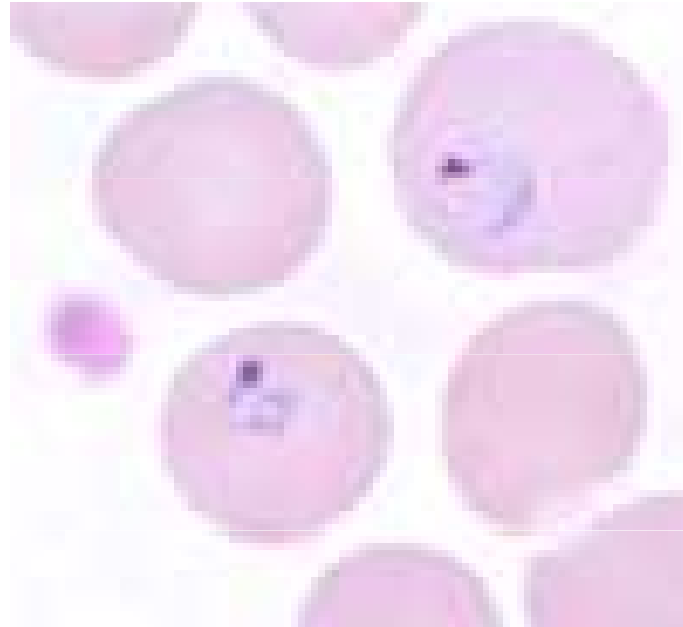
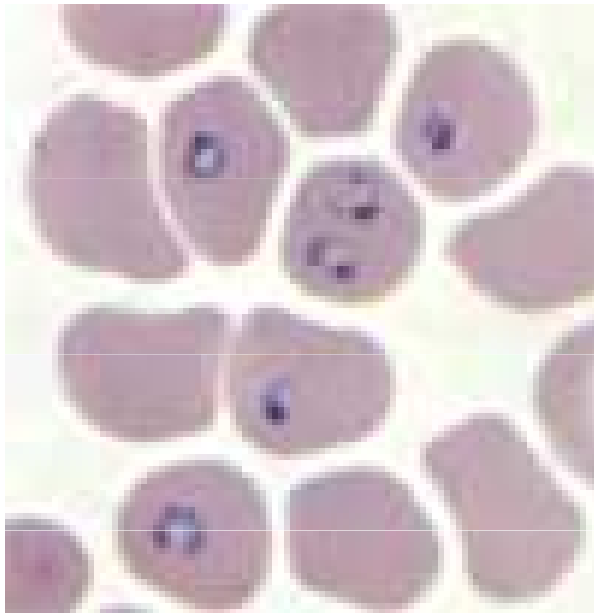
# Diagnostika malárie

- Malárie se diagnostikuje pomocí rychlého testu nebo ověřením přítomnosti parazita ve vzorku krve pod mikroskopem. Rychlé testy nicméně nejsou vždy k dispozici, mikroskopie není pokaždé jednoznačná, a proto je na řadě míst stále běžná diagnóza na základě symptomů.
- Ta bohužel může vést k nesprávnému rozpoznání nemoci a zahájení nevhodné léčby. To buď vede ke zbytečnému utrpení a úmrtím pacientů s malárií anebo naopak k nadužívání antimalarik a jejich plýtvání.



## Morfologie a diagnostika:

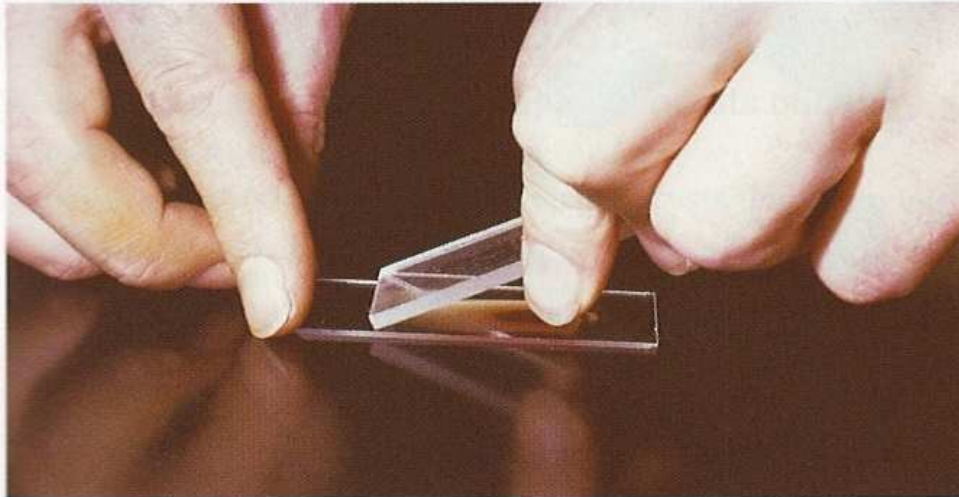
1. nález cizopasníků v krevním roztěru
2. klinické příznaky onemocnění
3. serologické testy prokazující protilátky
4. průkaz DNA příslušného druhu Plasmodium v krvi
5. současný výskyt parazita v malarické oblasti



# Diagnostika

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

# Příprava krevního roztěru



121



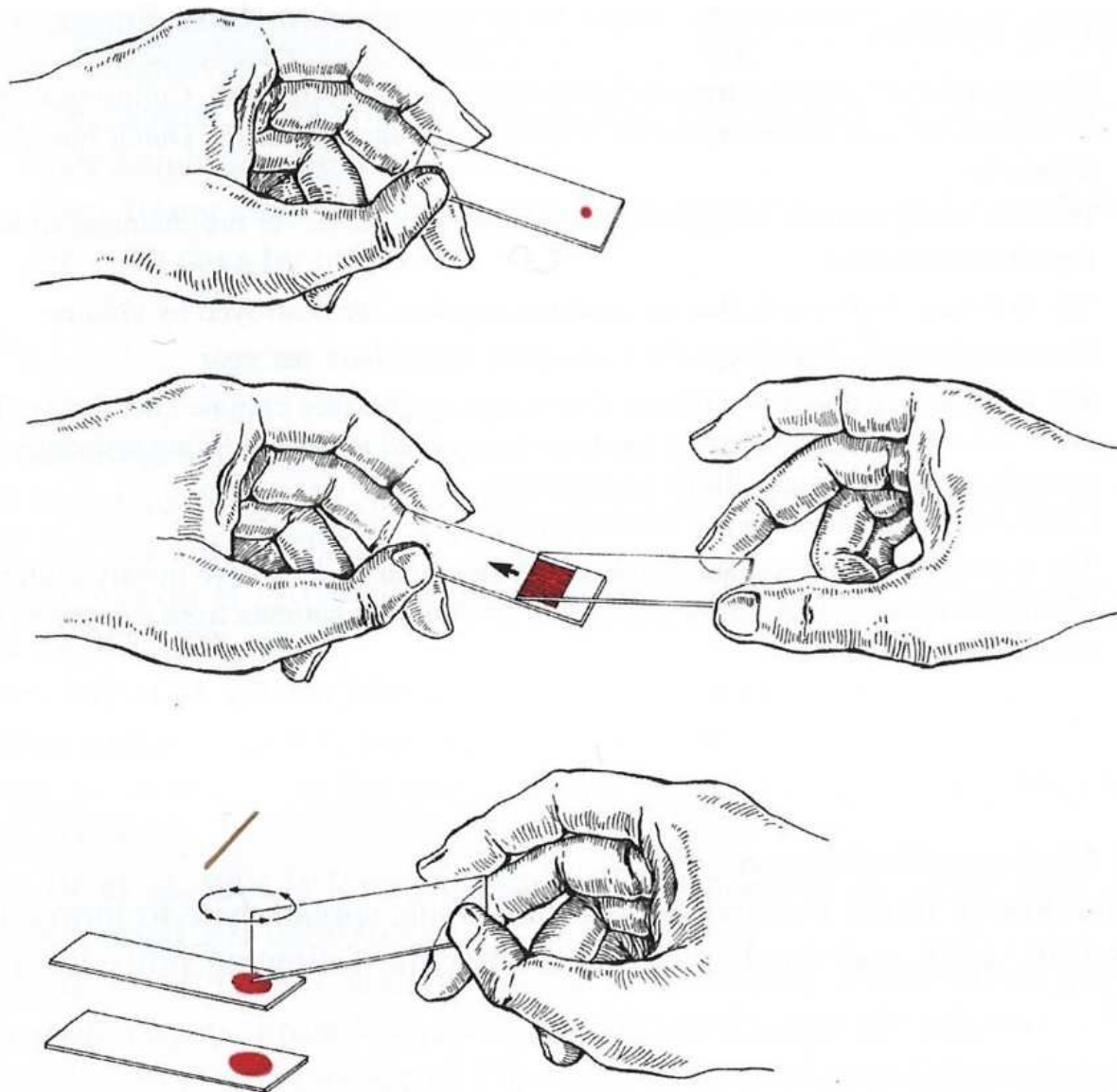
122

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

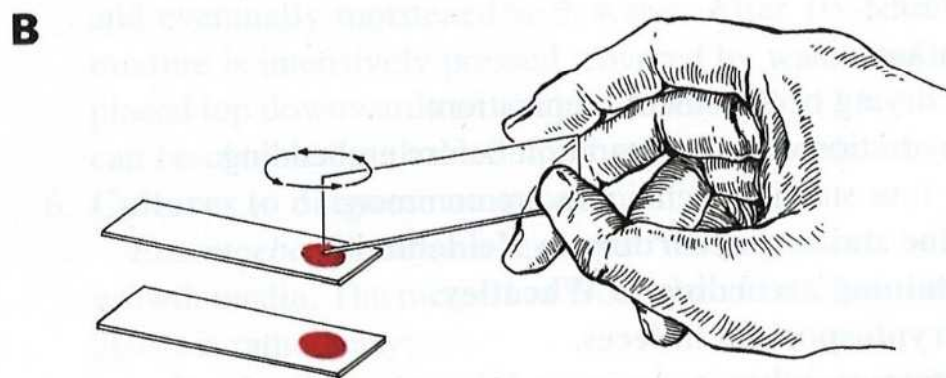
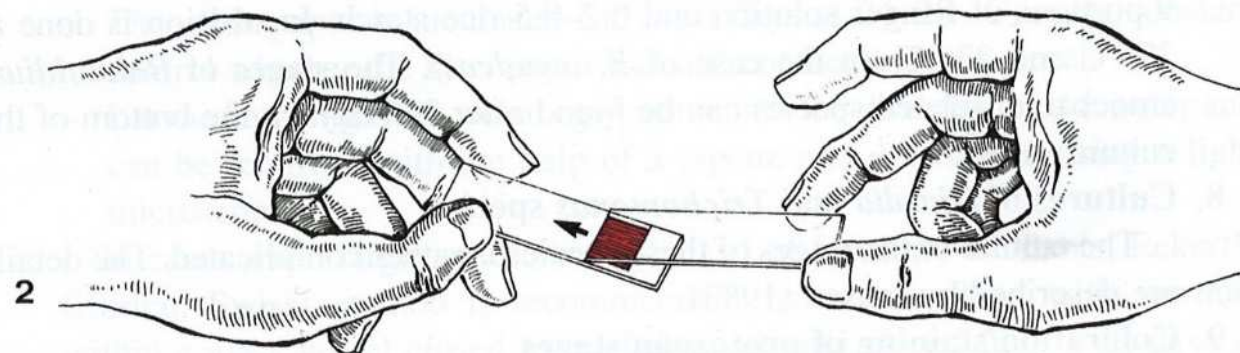
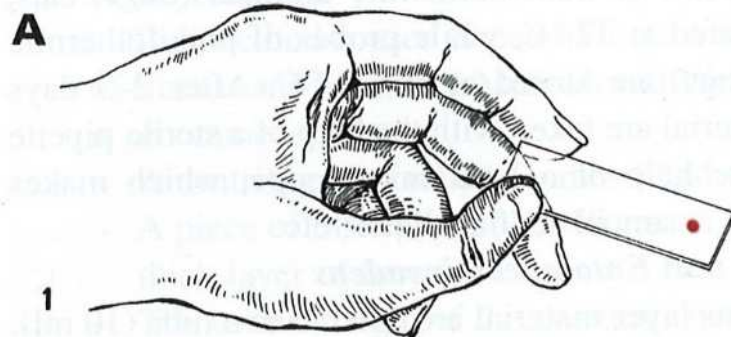
Although a number of rapid diagnostic tests such as those shown in **123** and **124**, as well as polymerase chain reaction (PCR) are becoming widely available, the 'gold standard' diagnosis of malaria is still based primarily on the recognition of parasites in well-prepared thick and thin blood films 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.



# Jak se dělá krevní roztěr ?

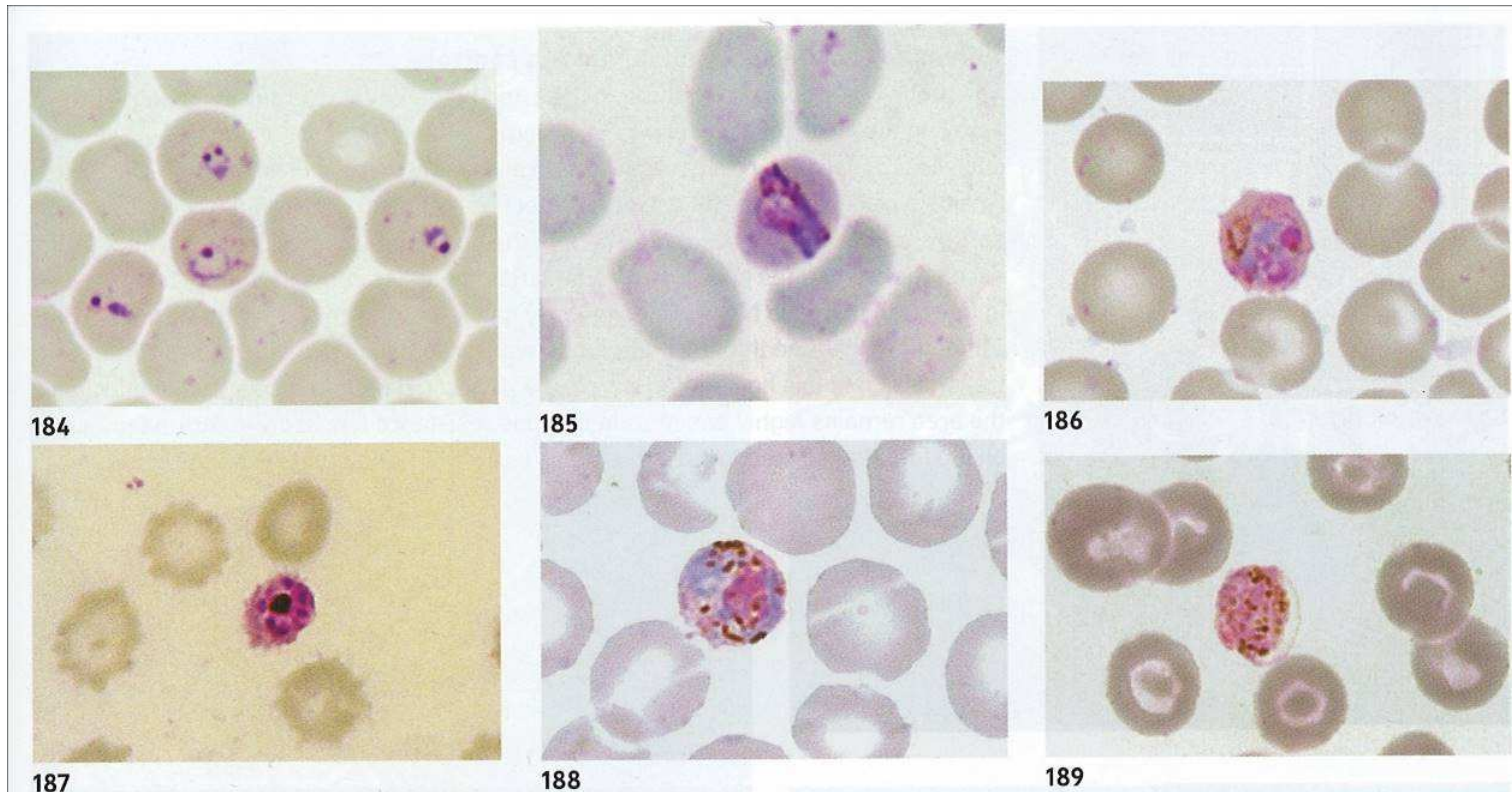


# Krevní roztěr – metoda tenké (A) a tlusté (B) kapky





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

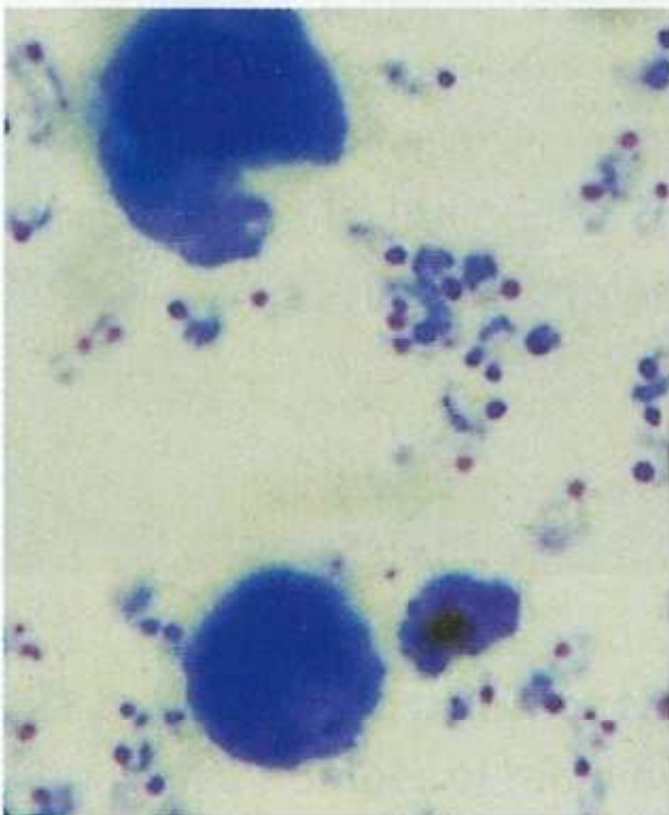


## 184–189 Life cycle of the blood stages (thin films)

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



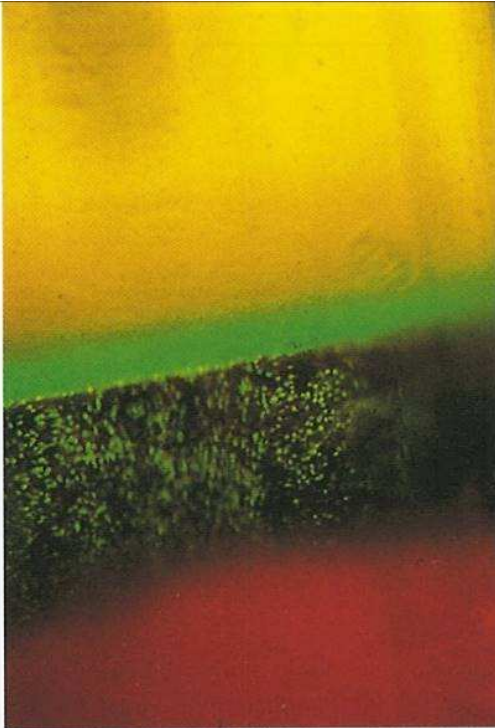
130



131

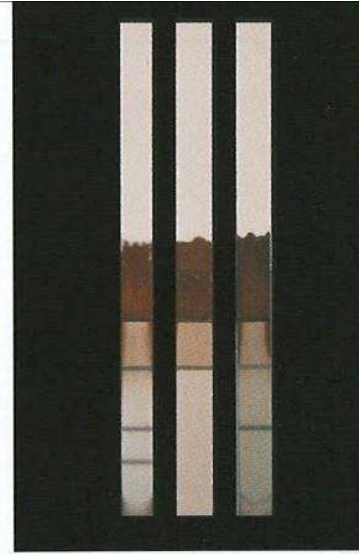
Při silné akutní infekci jsou patrné především „ranné kroužky“ a masivní hemolytická anémie (130). Gametocyty se v krvi objevují cca o týden později (131).

# 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.)



# Rychlé testy na malárii



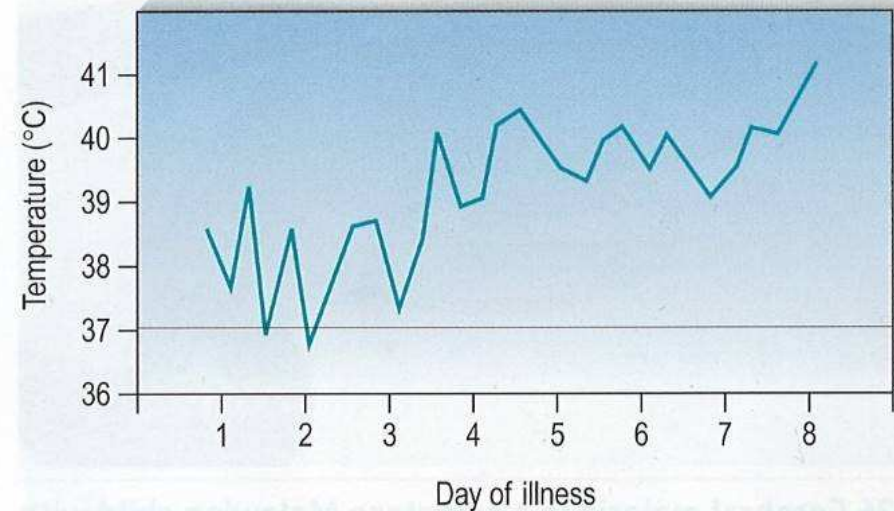
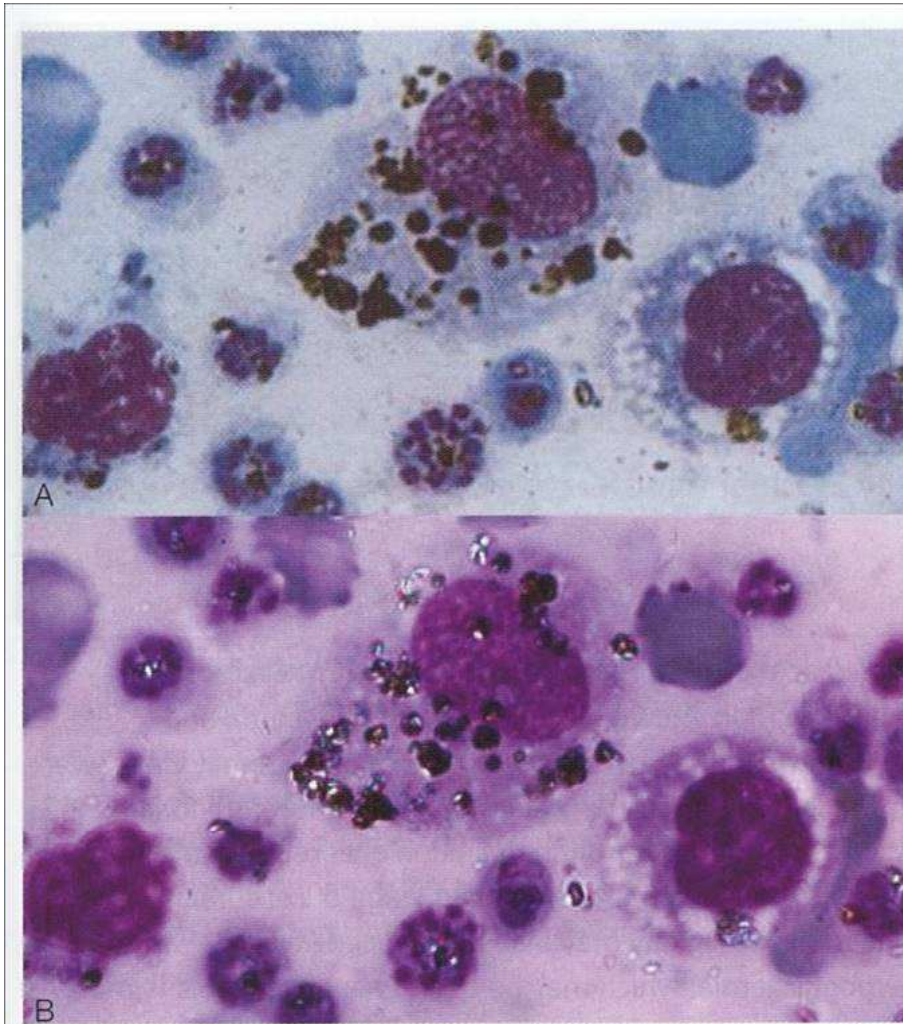


# Patologie a klinika

*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

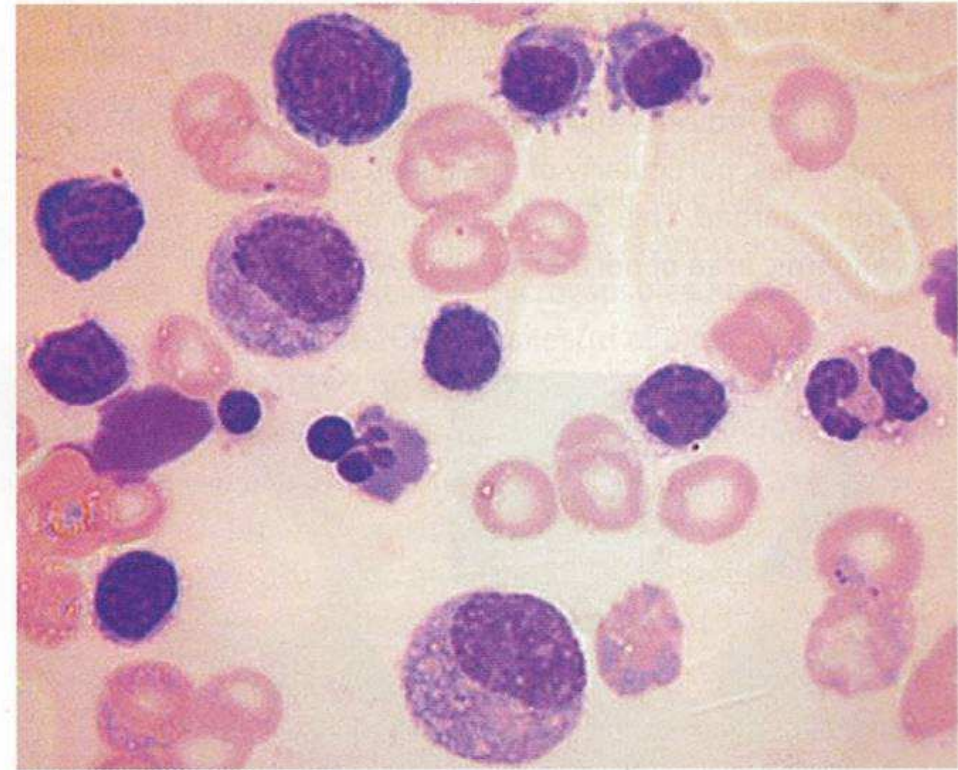


# Malarická anémie



## 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).

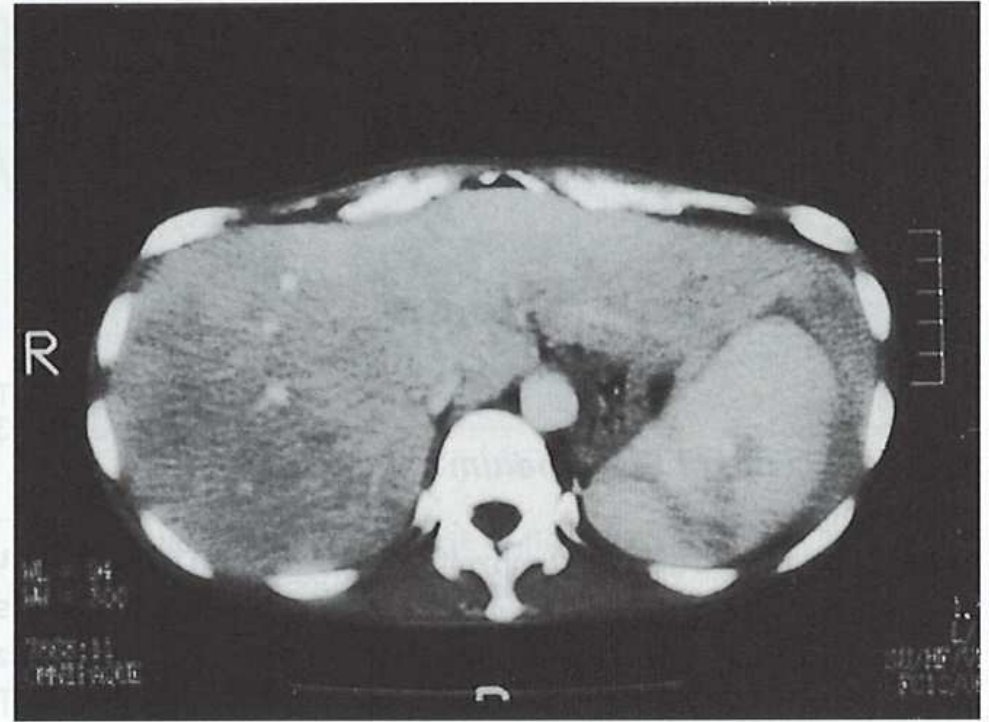


# Masivní hepatosplenomegalie



## 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.

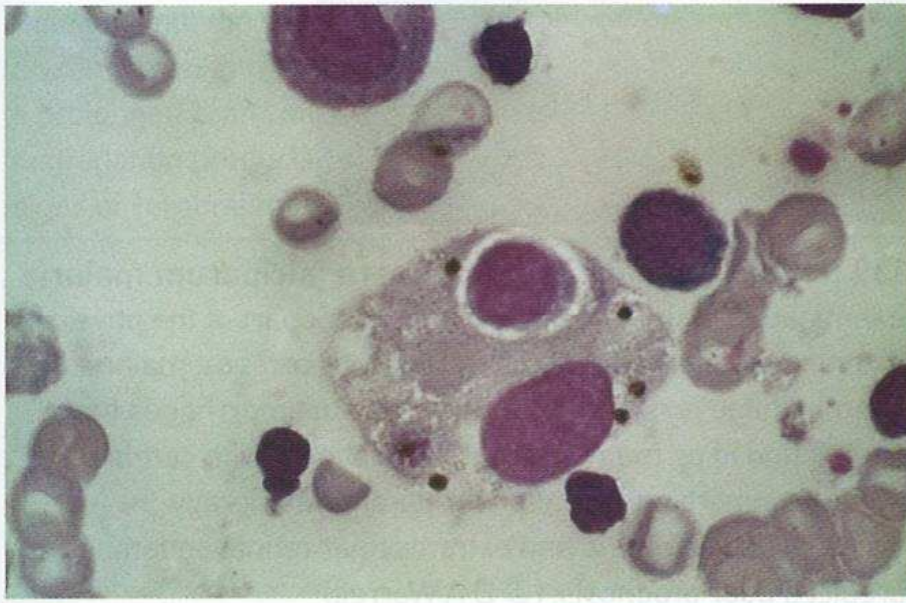


## 120 Massive hepatosplenomegaly in a patient with severe malarial anaemia

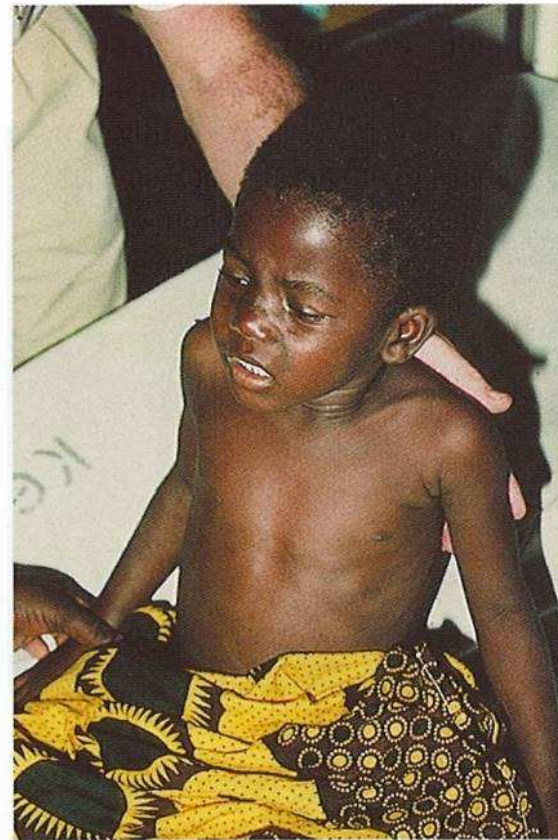
Computed tomography scan of the abdomen of a traveller from west Africa who presented with a haemoglobin less than 50 g/l. The scan shows a massively enlarged liver, the left lobe of which is encircling an enlarged spleen.



# 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)

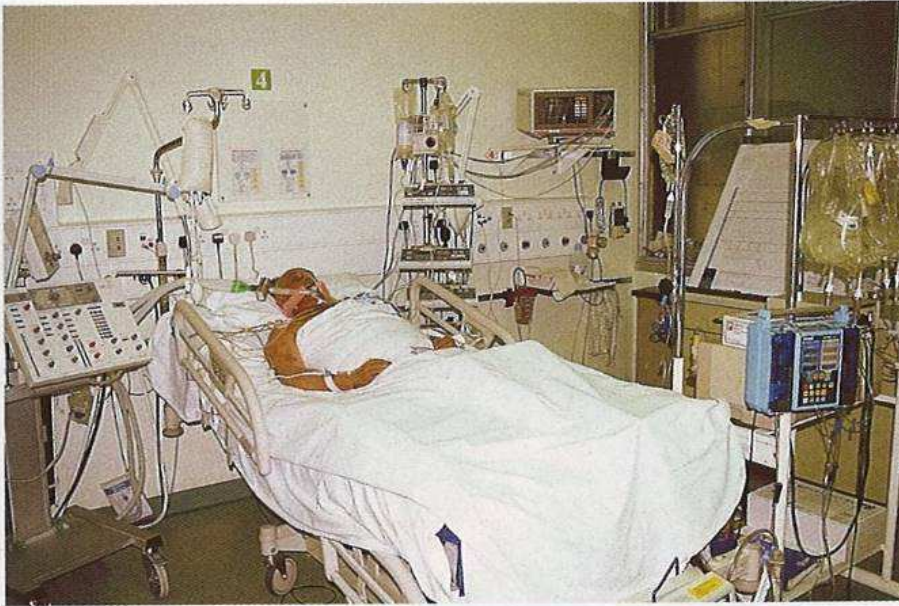


## 139 Retinal haemorrhage in severe falciparum malaria

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)

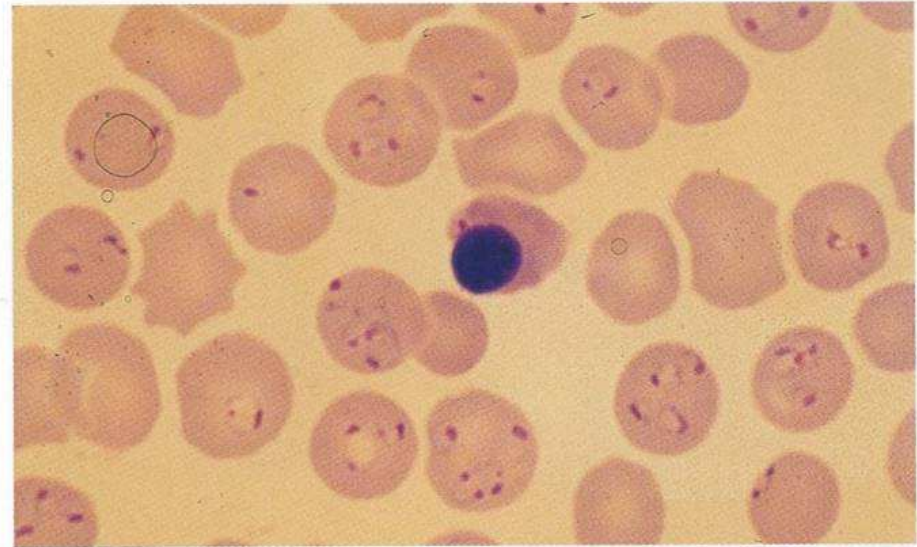


# Multiorgánové selhání při *Plasmodium falciparum*



## 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.

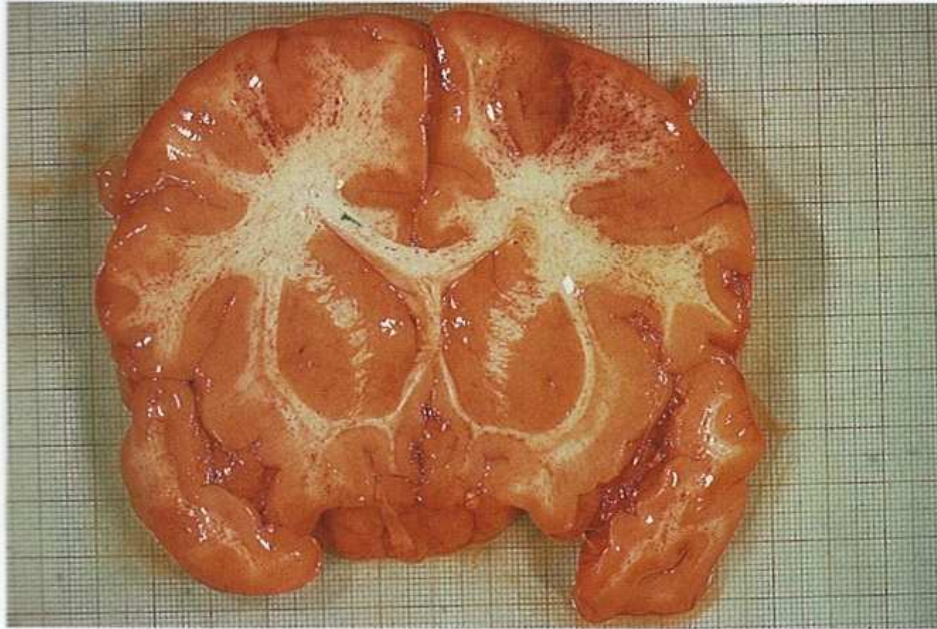


## 143 Acute pulmonary oedema

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. ( $\times 11\ 000$ )

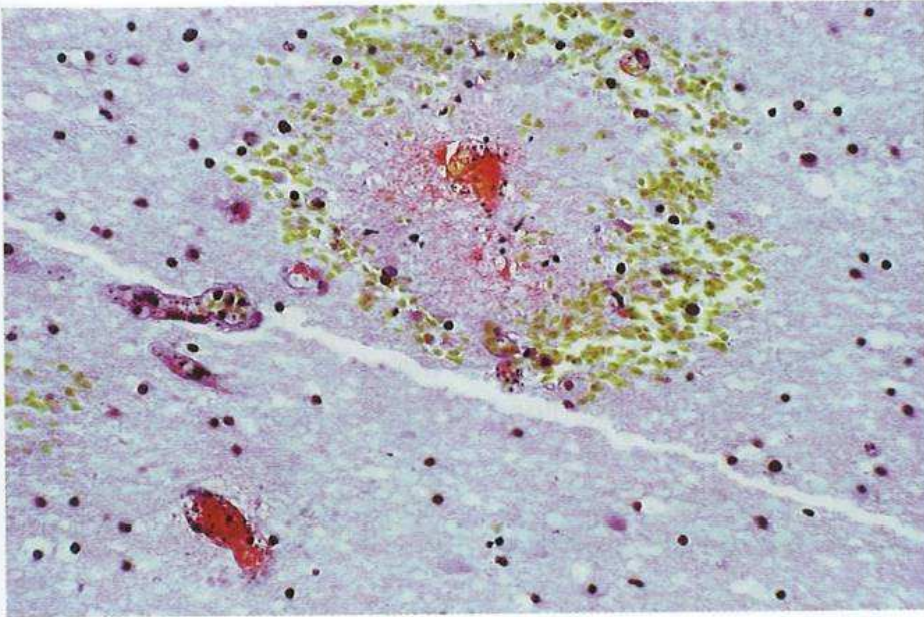


## 147 Brain smear from a fatal case of cerebral malaria

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

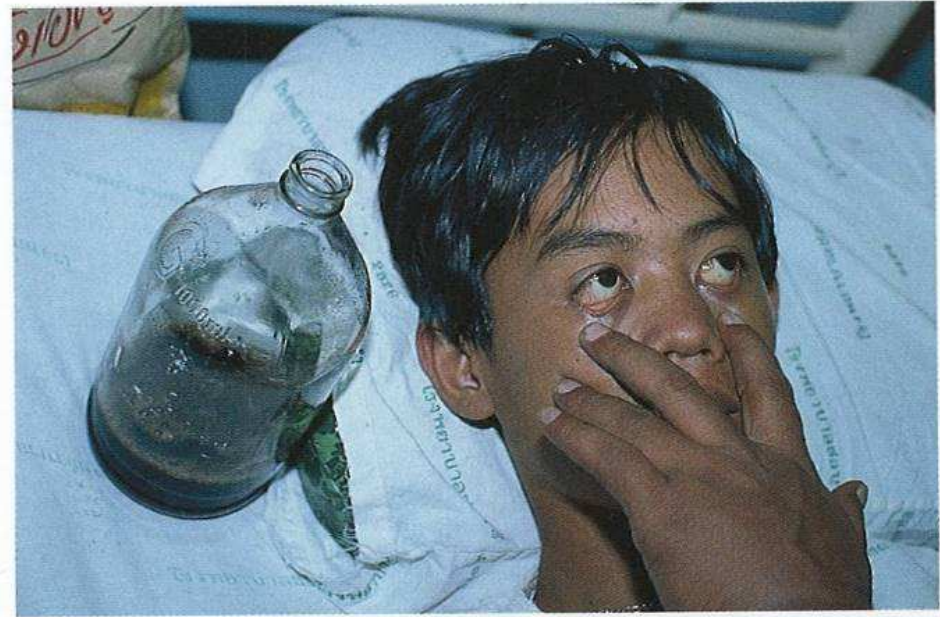


# Mikrohemorhagie v blízkosti poškozené mozkové kapiláry a hemoglobinuria



## 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  $\times 125$ )

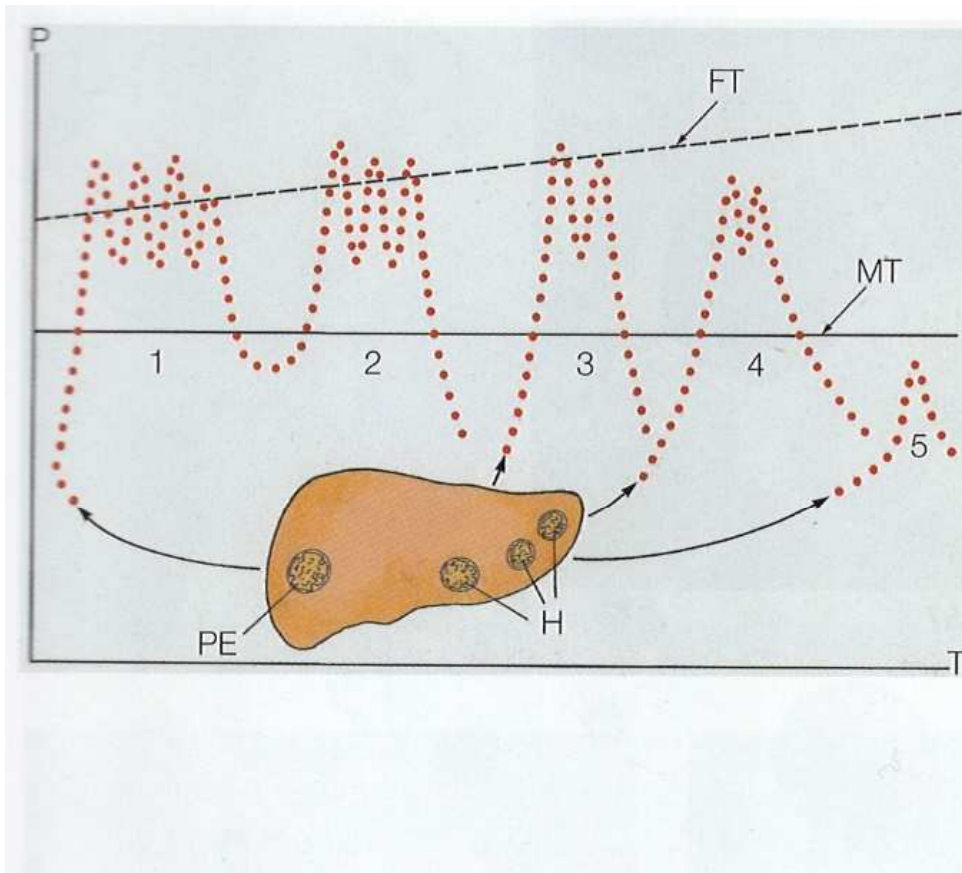


## 149 Malarial haemoglobinuria, 'blackwater fever'

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*



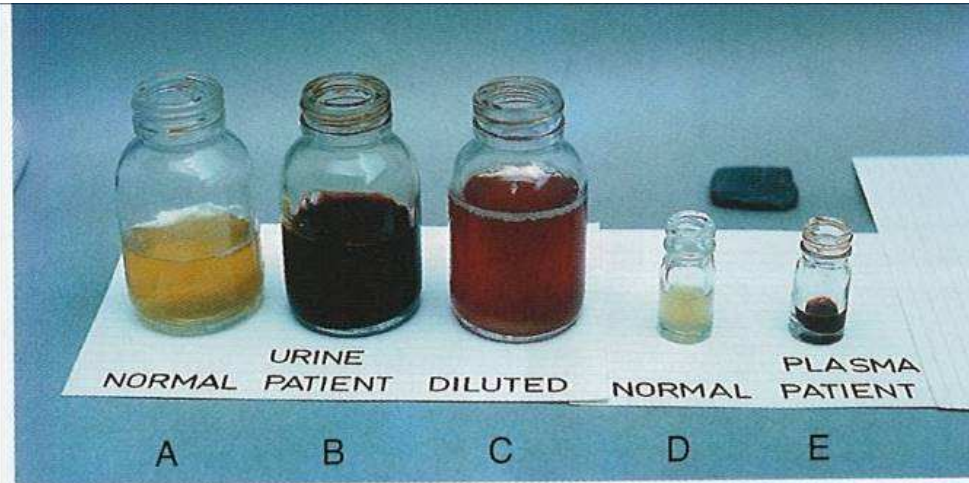
## 162 Diagram of relapse patterns in vivax malaria

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).

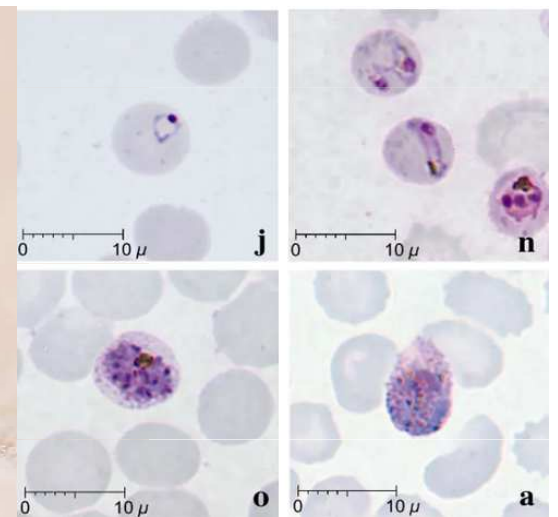


## 151 Liver in chronic malaria

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

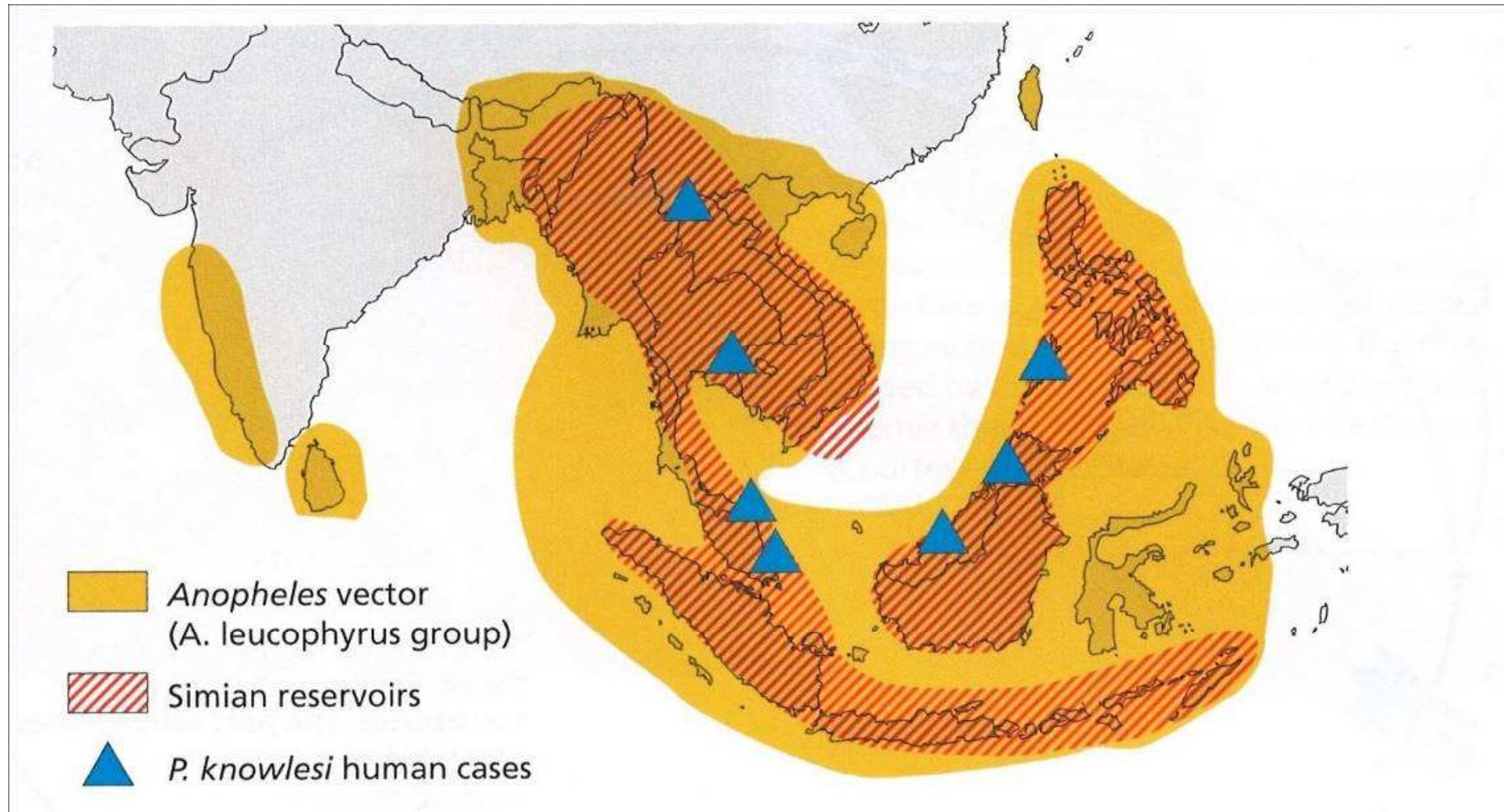
# Plasmodium knowlesi

***Plasmodium knowlesi*** je parazit běžně se vyskytující v Jihovýchodní Asii, který **způsobuje malárii u makaků**, především u druhů makak jávský a makak vepří. Vyskytují se ale i **případy nakažení lidí**, kteří pracují či žijí v oblastech, kde se tyto hostitelské druhy makaků vyskytují. **Jeho stavba těla je podobná *Plasmodium falciparum* a jeho propuknutí trvá jen 24 hodin.**



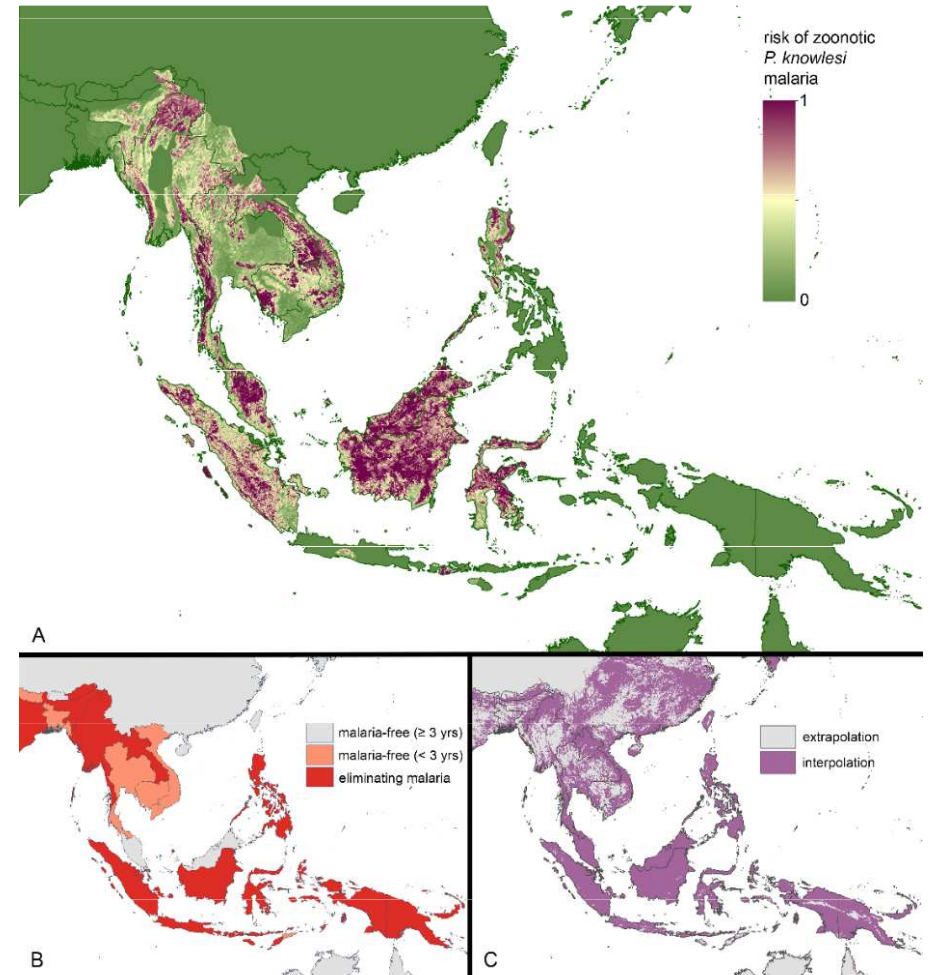
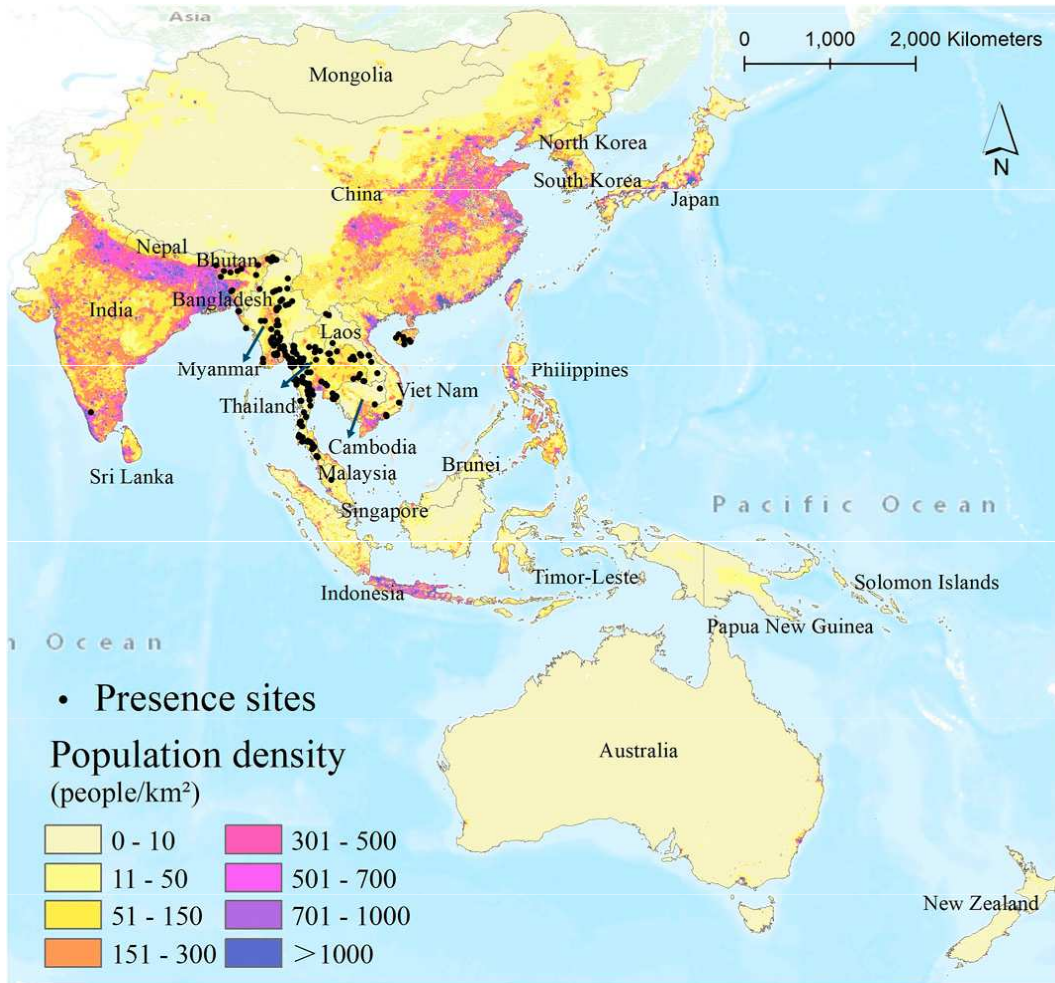


# Plasmodium knowlesi

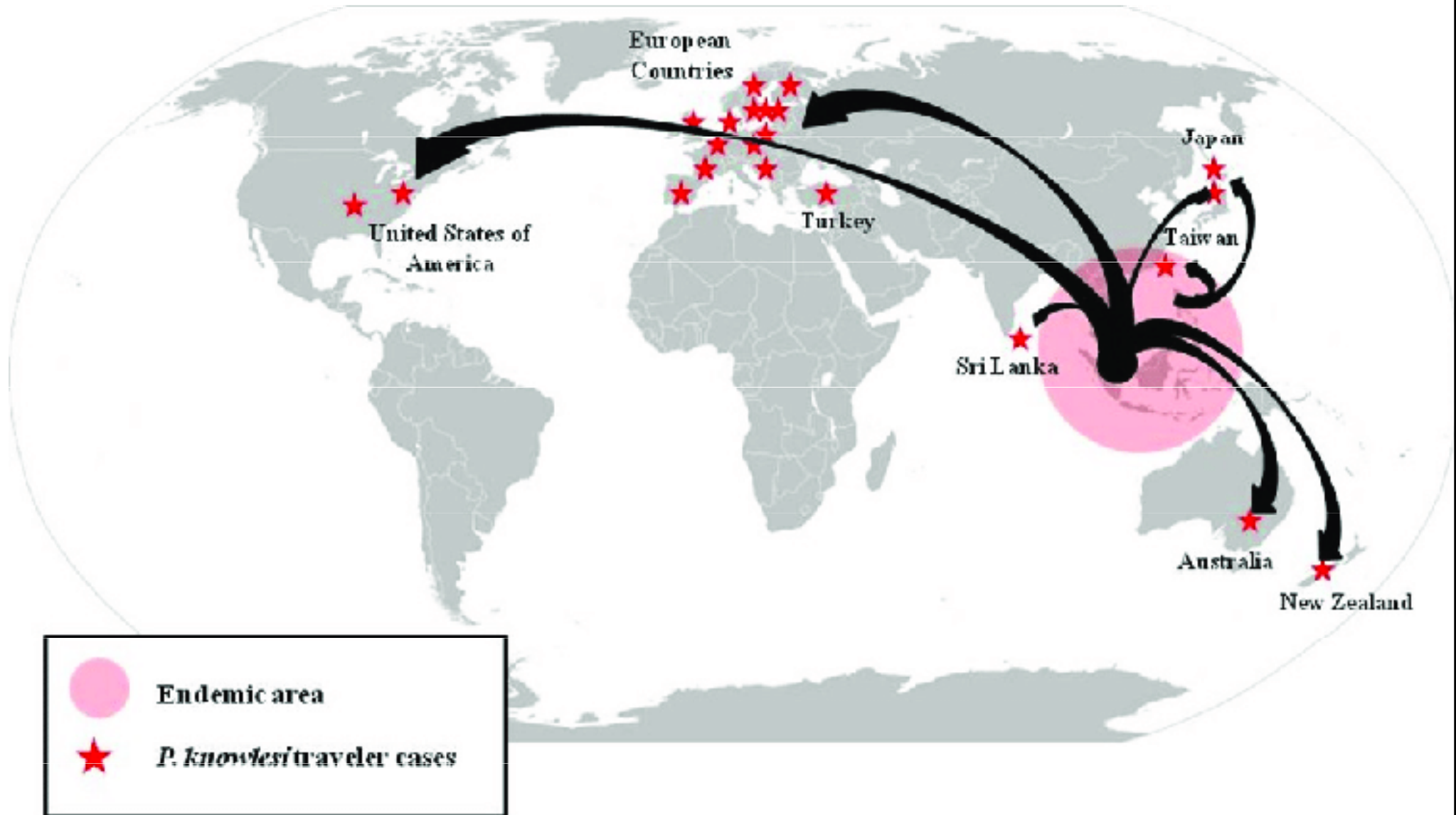




# Plasmodium knowlesi

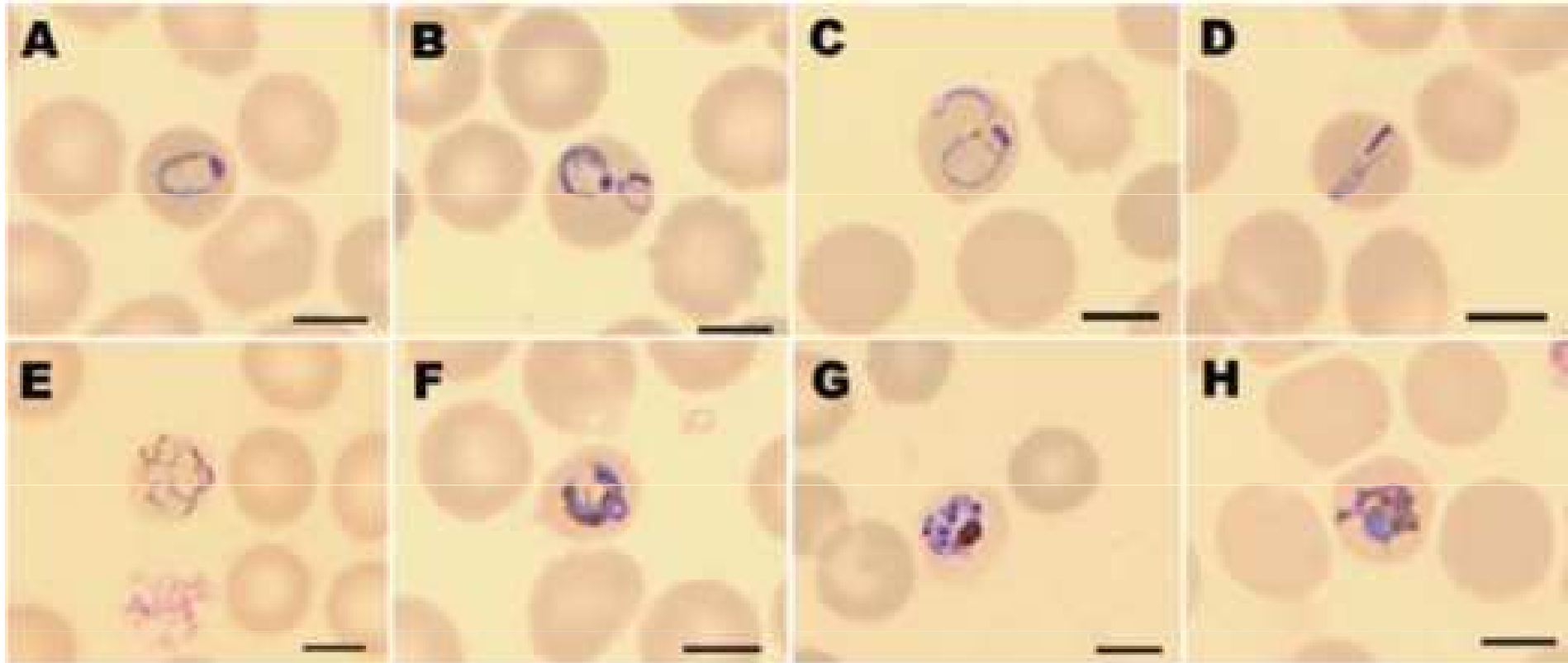


# *Plasmodium knowlesi* na export



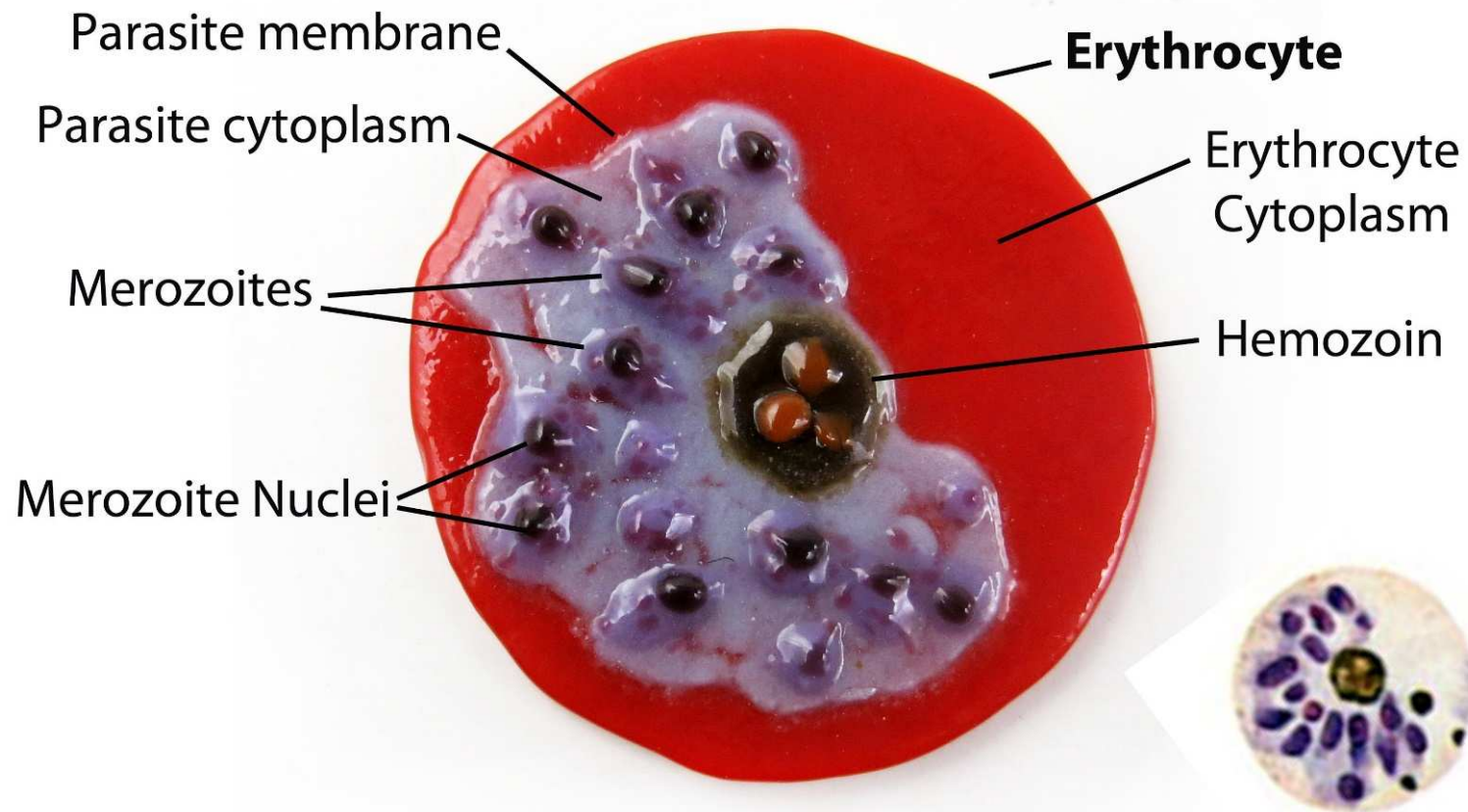


# Plasmodium knowlesi



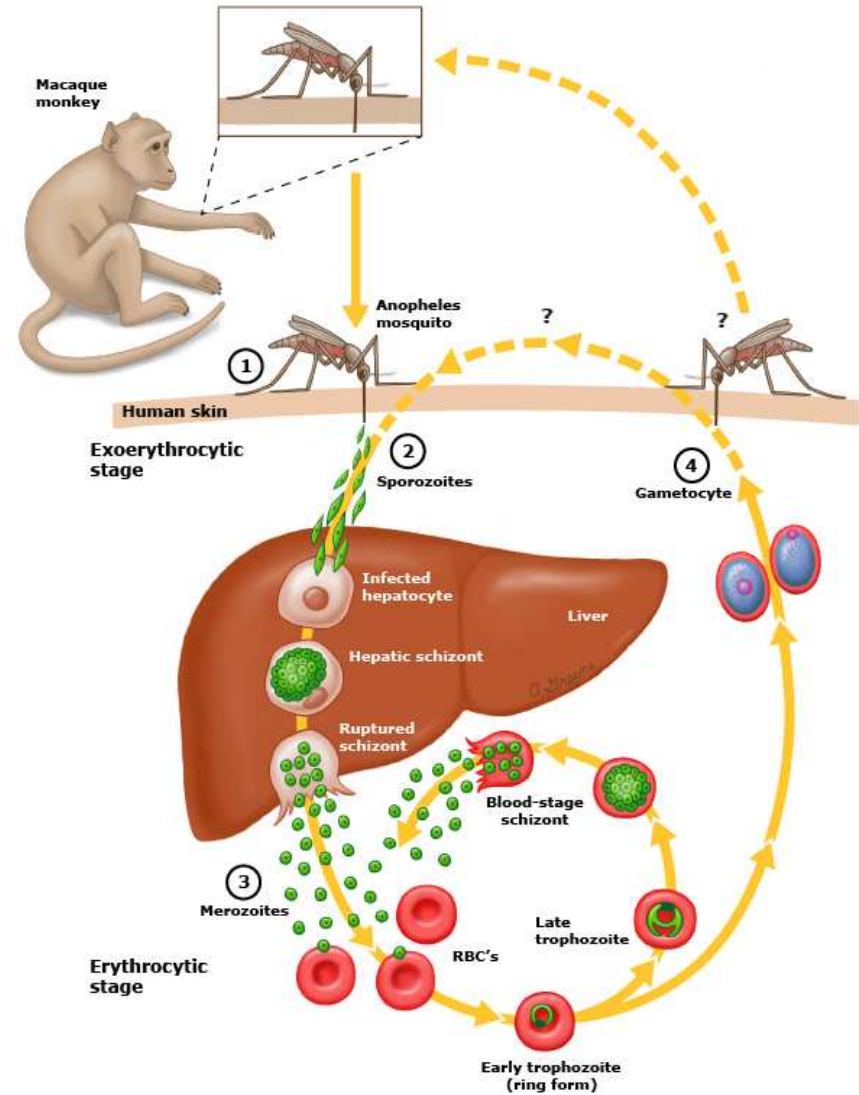
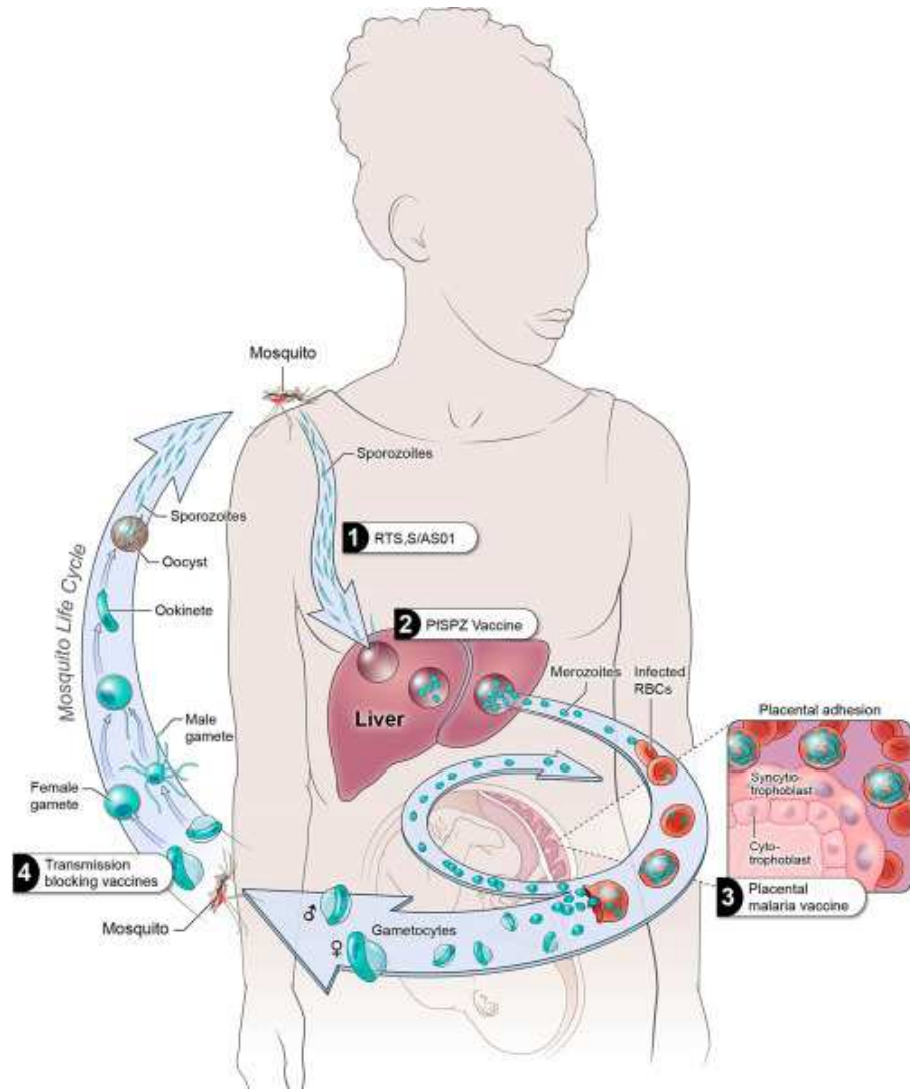
# Plasmodium knowlesi

## Plasmodium knowlesi, Schizont 1

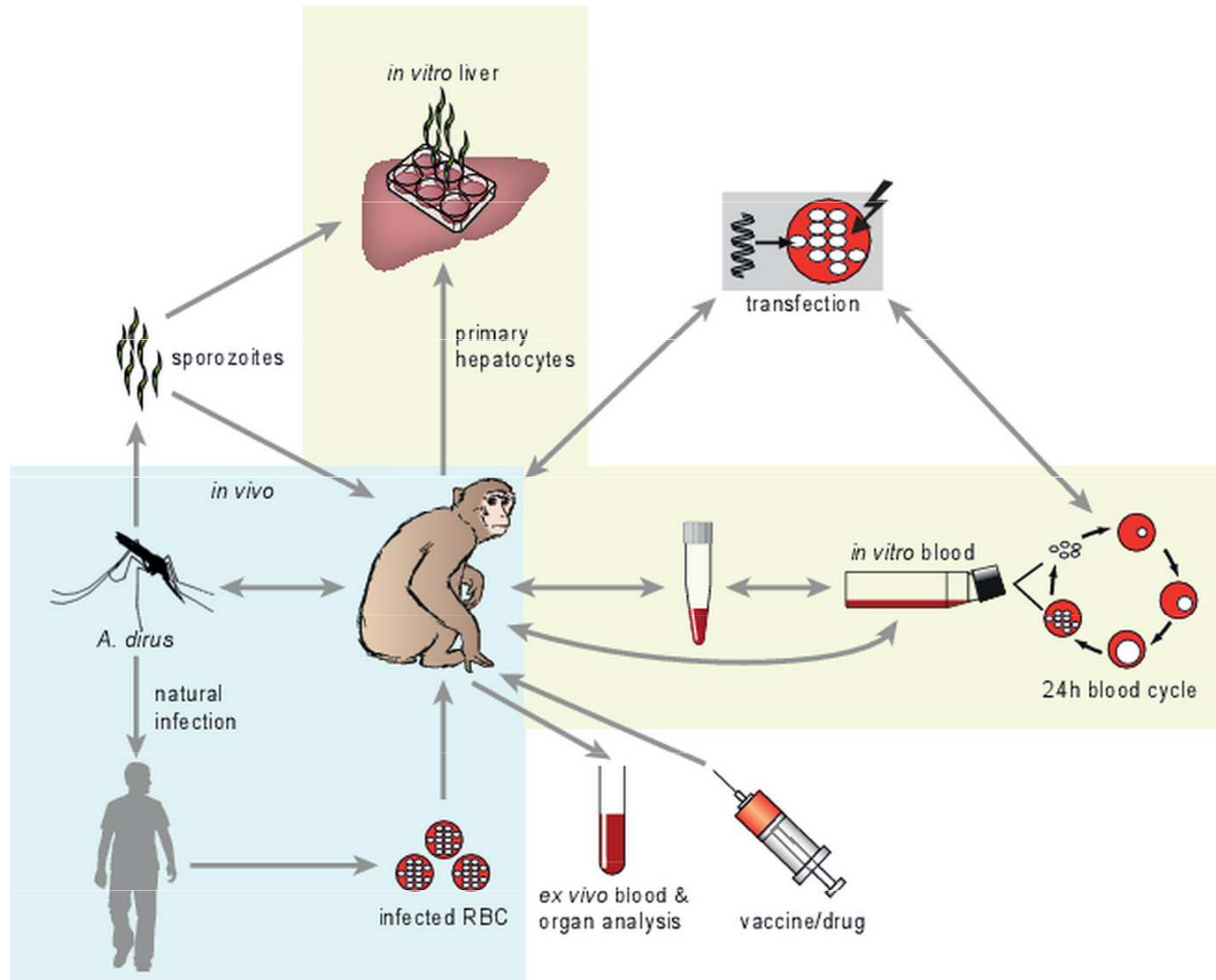




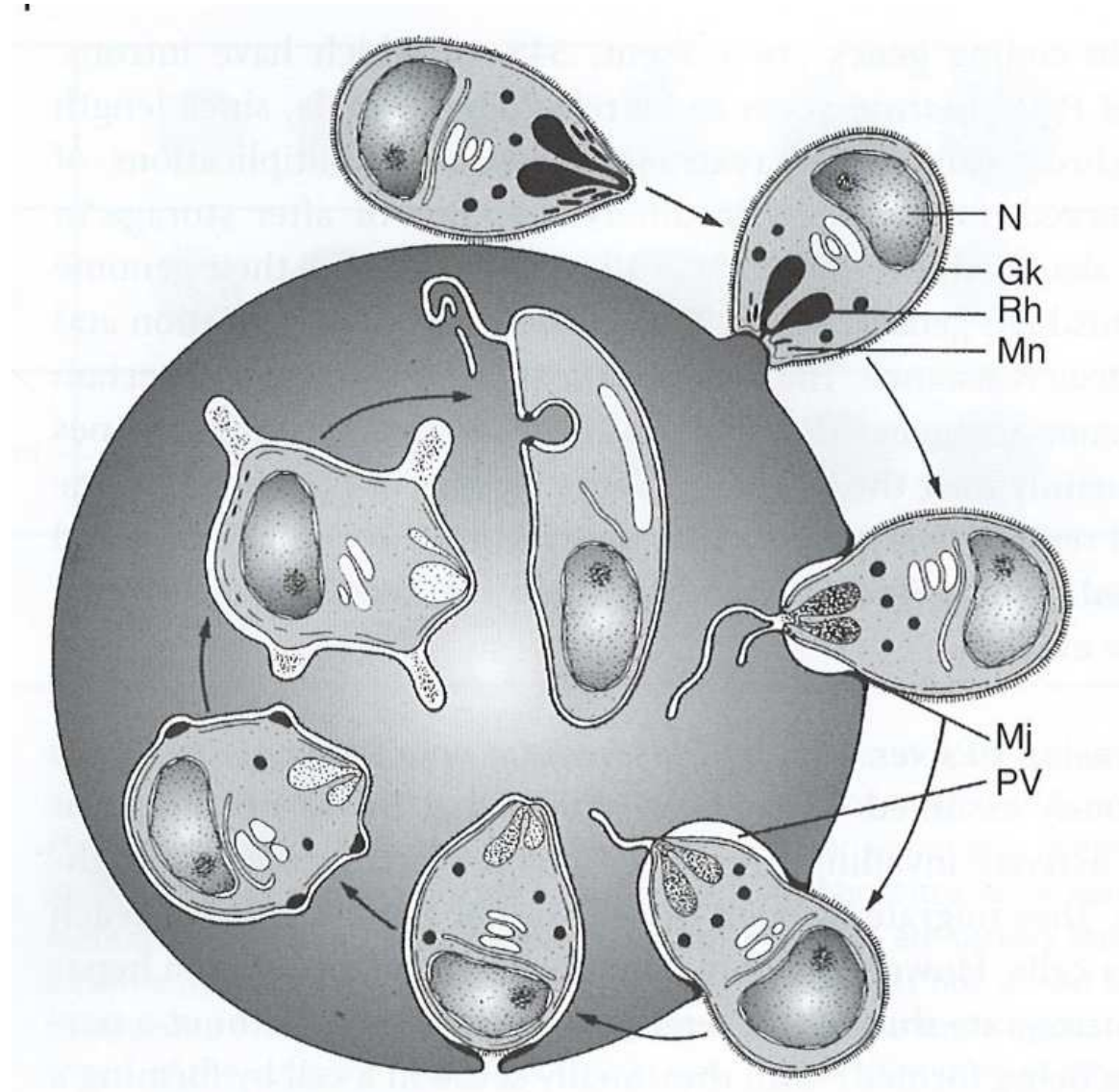
# Plasmodium knowlesi



# Plasmodium knowlesi

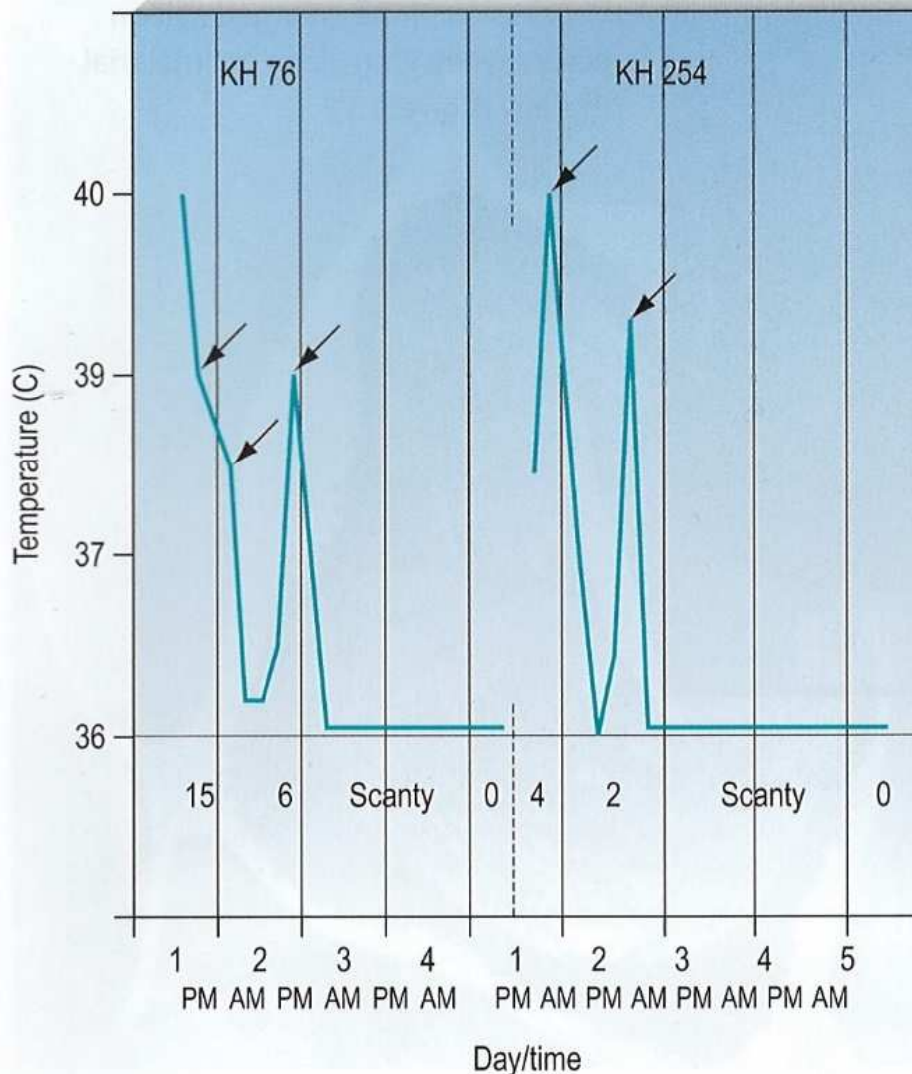


# Proces prúniku *Plasmodium knowlesi* erythrocytu





# Záznam průběhu teploty při *Plasmodium knowlesi*



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

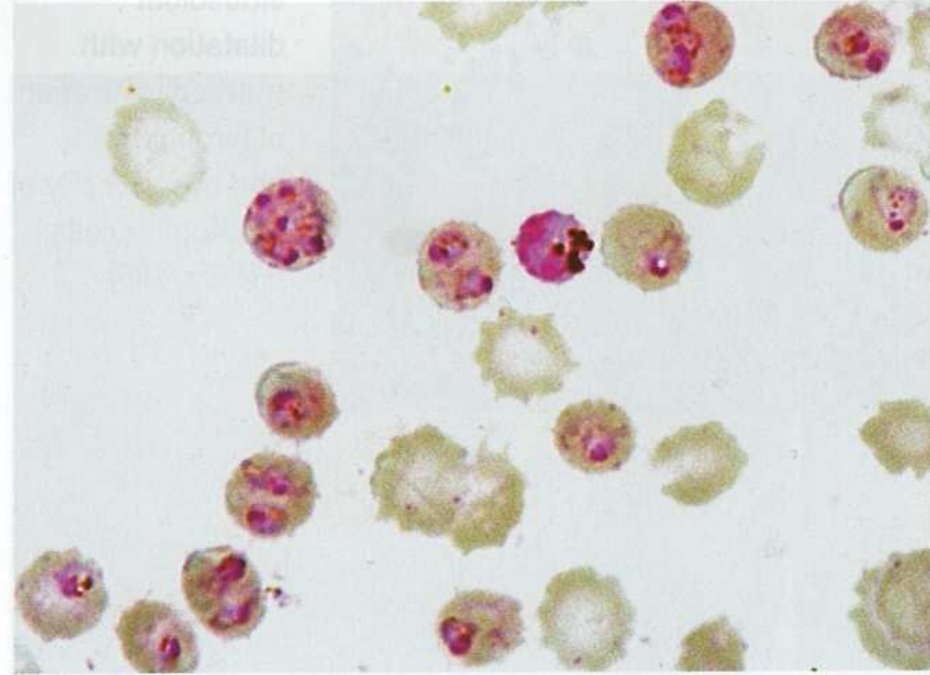
Genetic examination that detects characteristic DNA and RNA markers using specific PCR primers has revealed that human infection with this simian parasite is common in parts of the island of Borneo and isolated cases have been recorded in Thailand and peninsular Malaysia. It is the only malaria species 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

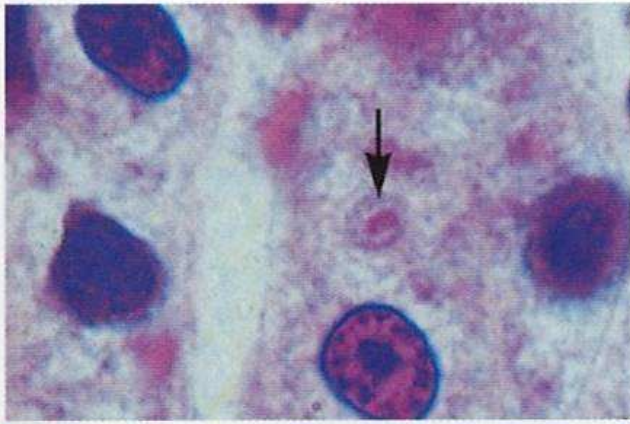
**Table 15.5 Disease severity and duration**

	<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.

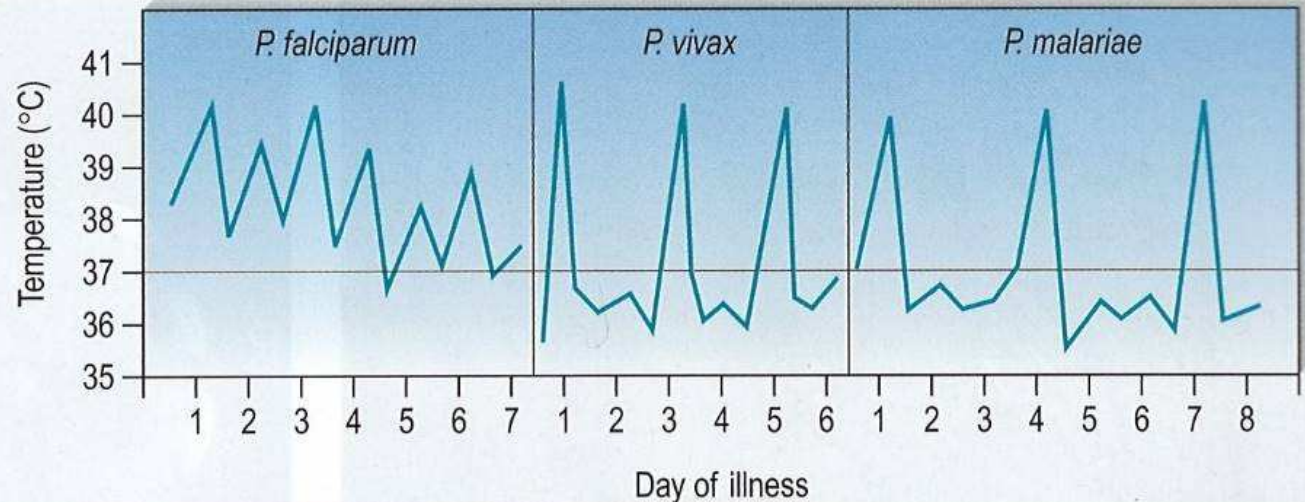


# Terciana a kvartana – typ horečky



## 115 Hypnozoite of *Plasmodium cynomolgi*

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



## 116 Tertian and quartan fever patterns

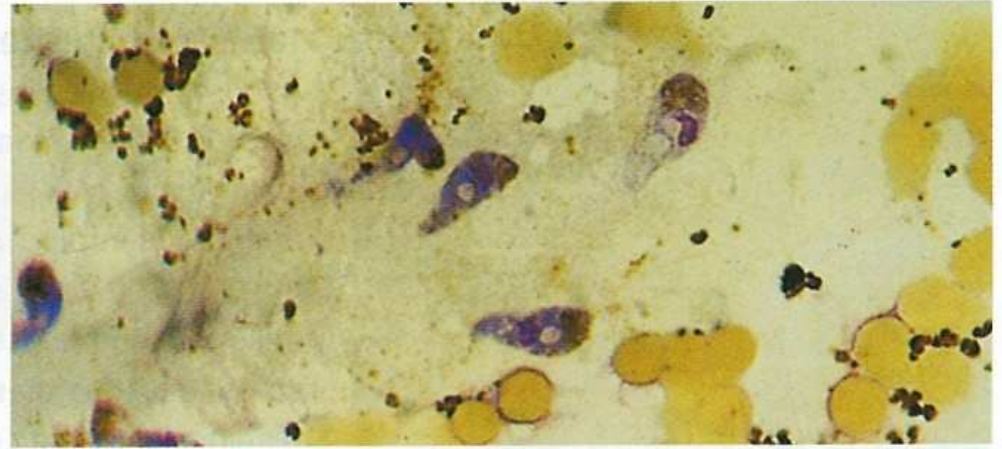
The asexual blood stages of *P. falciparum*, *P. vivax* and *P. ovale* require 48 hours to complete their schizogony. Fever is produced when the schizonts mature, i.e. at 48-hour intervals. This gives the classical tertian periodicity, which is, however, uncommon in a primary attack of *P. falciparum*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

*Plasmodium falciparum*, Afrika, 1929-2004, 12 epidemií  
110 milionů lidí v riziku, umírá 110 000 ročně.

- Zpravidla v oblastech na pokraji malarických oblastí, kde je přenos malárie nestabilní. Narušená věkově závislá imunizace- Obyvatelstvo nemá imunitu.
- Klimaticky vyvolané epidemie: periodičita: 2-7 let
- Doba epidemie: norm.: 12 týdnů ale i 15-36 měsíců
- Incidence 3,8-62,8 případů na 10 000 obyvatel a den
- Úmrtnost: 1-5,2 úmrtí na 10 000 obyvatel a den.
- 5% případů akutní symptomy – fatality rate 25-50%
- Největší epidemie: 1958 Etiopie: 150 000 mrtvých
- 2000-2001 Burundi: 3 500 000 případů

**The Hihgland Malaria Project (2001): Východní Afrika:**  
monitorování, předpovědi, varování na základě  
matematických modelů.

**Zdroje: Meteorologická data - abnormální srážky a teploty.**  
**Epidemie v určitých nadmořských výškách. Entomologická data. Porovnání s daty o incidenci malárie.**

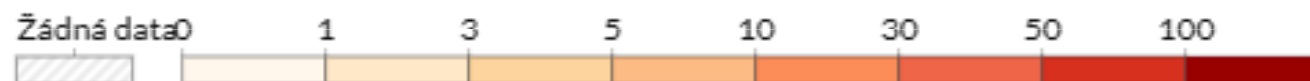
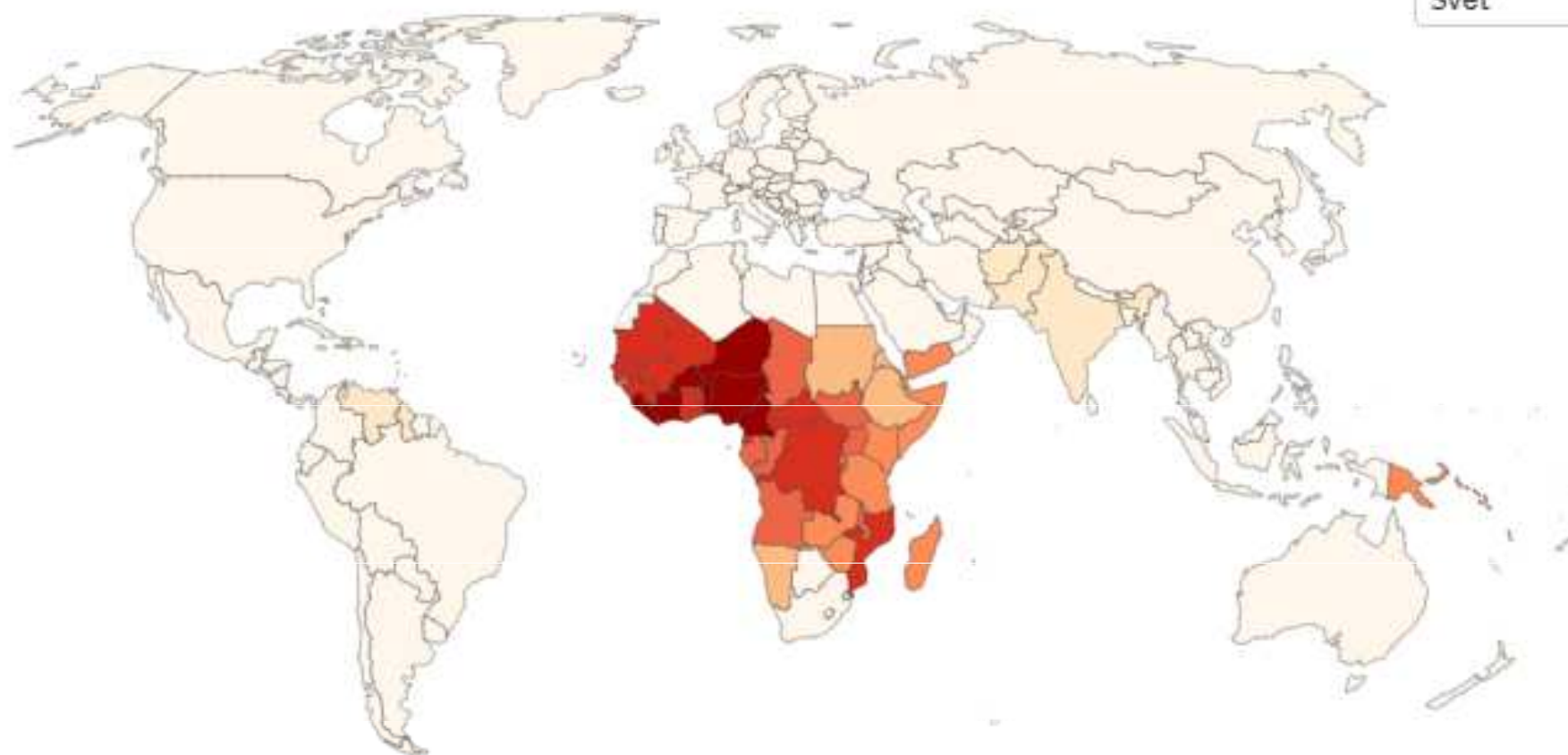


# Úmrtnost na malárii, 2019

Počet úmrtí na malárii na 100 000 lidí.

Our World  
in Data

Svět



Zdroj: IHME, Globální zátěž nemocí (2019)

OurWorldInData.org/malaria • CC BY

Poznámka: Aby bylo možné porovnávat jednotlivé země a v průběhu času, je tato metrika věkově standardizovaná.

# 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

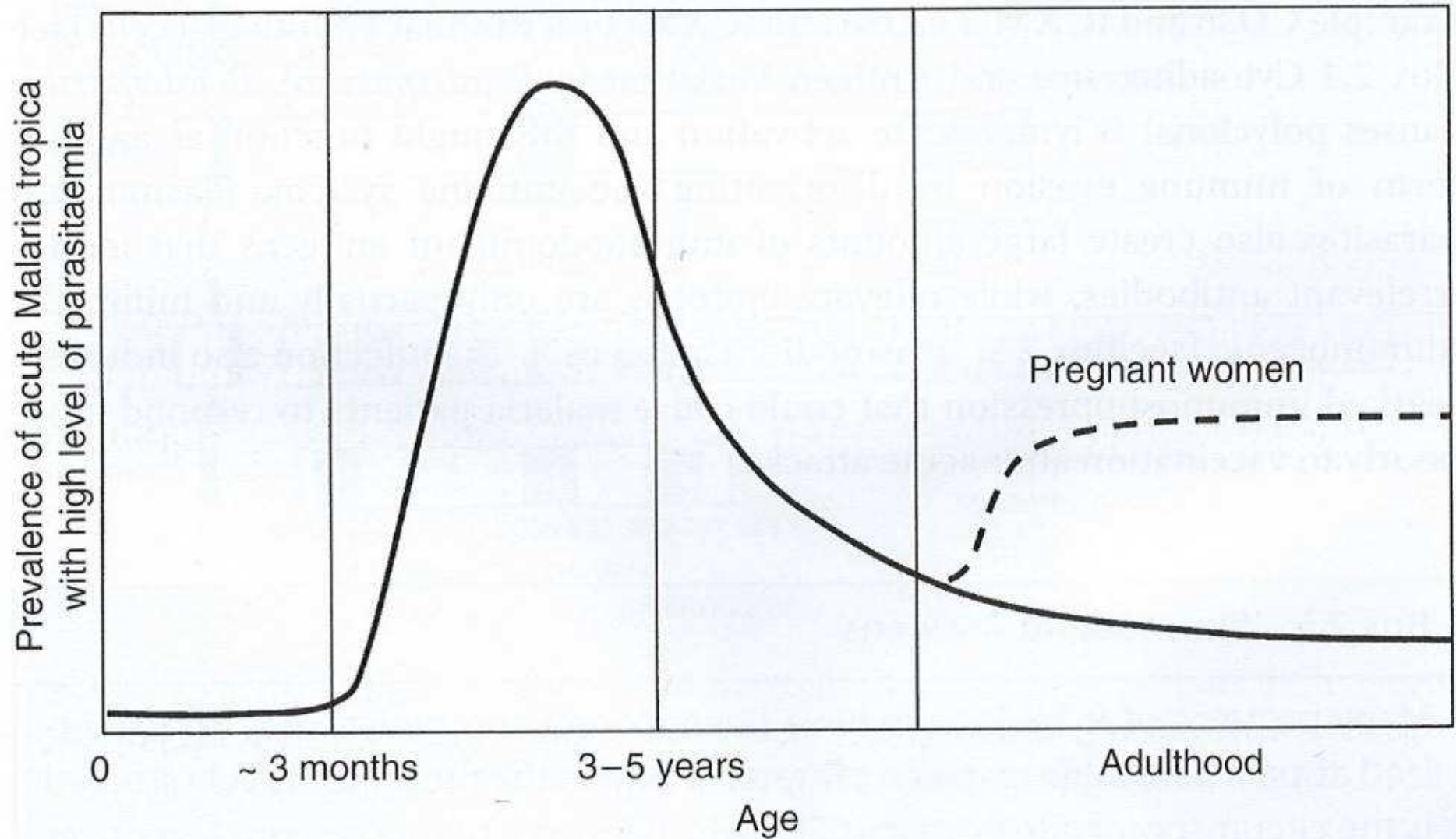
## 4. **Faktory klimatické a terénní**

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





# Prevalence malárie v různých věkových skupinách

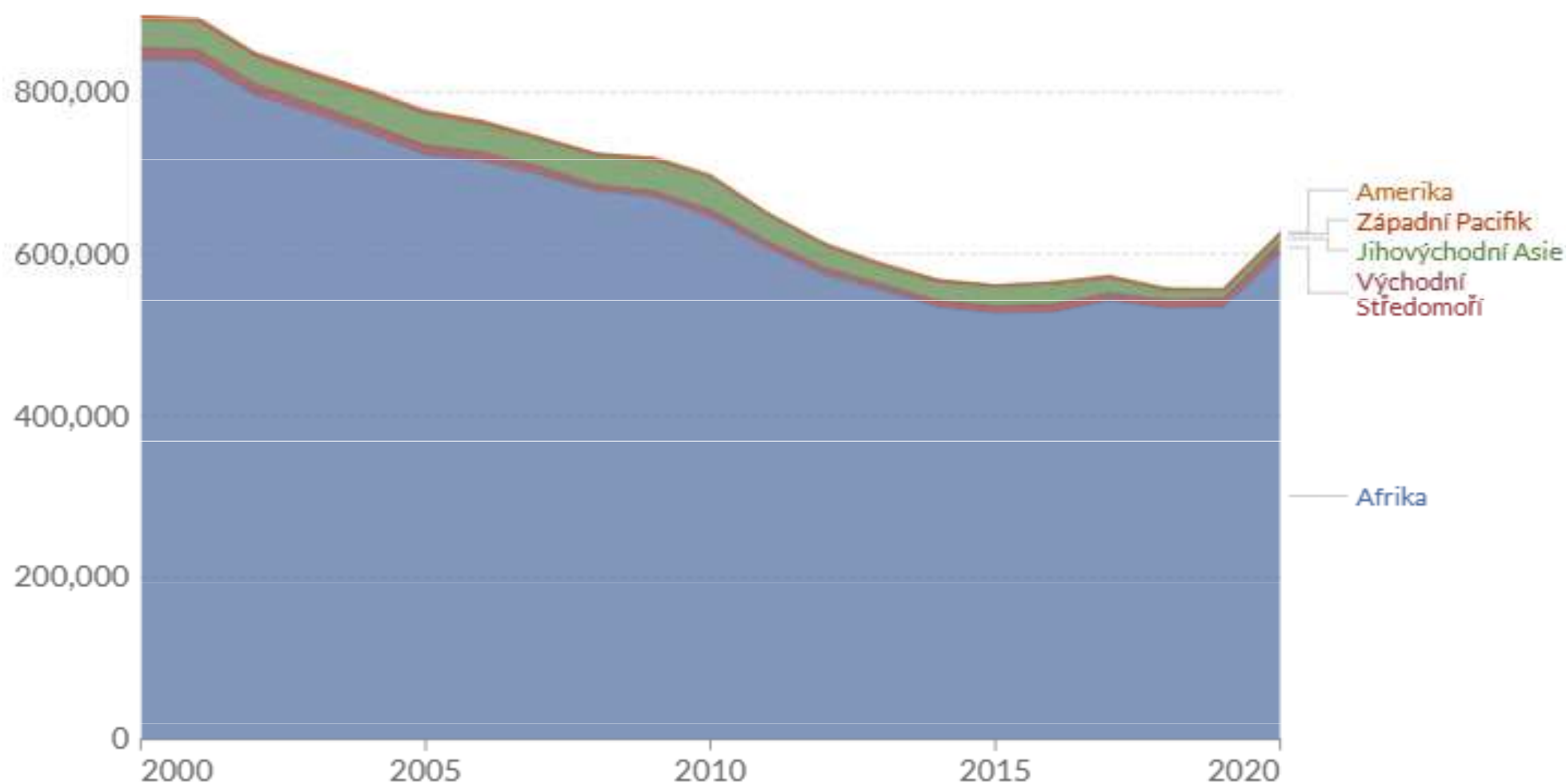


# Úmrtí na malárii podle světových regionů

Roční počet úmrtí na malárii napříč všemi věkovými kategoriemi a oběma pohlavími.

Our World  
in Data

□ Relativní



Zdroj: Globální program malárie, Světová zdravotnická organizace

OurWorldInData.org/malaria • CC BY



## Odhady úmrtí na malárii od WHO

Od počátku 21. století zveřejňuje WHO globální odhady počtu lidí, kteří zemřou na malárii. Mezi lety 2000 a 2015 klesl celosvětový počet obětí o téměř 40 %: z 896 000 úmrtí v roce 2000 na 562 000 v roce 2015. Od té doby se pokrok zpomalil. Počet úmrtí se v roce 2020 ve skutečnosti zvýšil v důsledku narušení v důsledku pandemie koronaviru.<sup>2</sup>

Afrika je světovým regionem, který je nejvíce postižen malárií: v roce 2019 došlo k 96% celosvětových úmrtí na malárii na africkém kontinentu. Afrika je však také světovým regionem, který dosáhl největšího pokroku: od roku 2000 počet úmrtí výrazně poklesl.

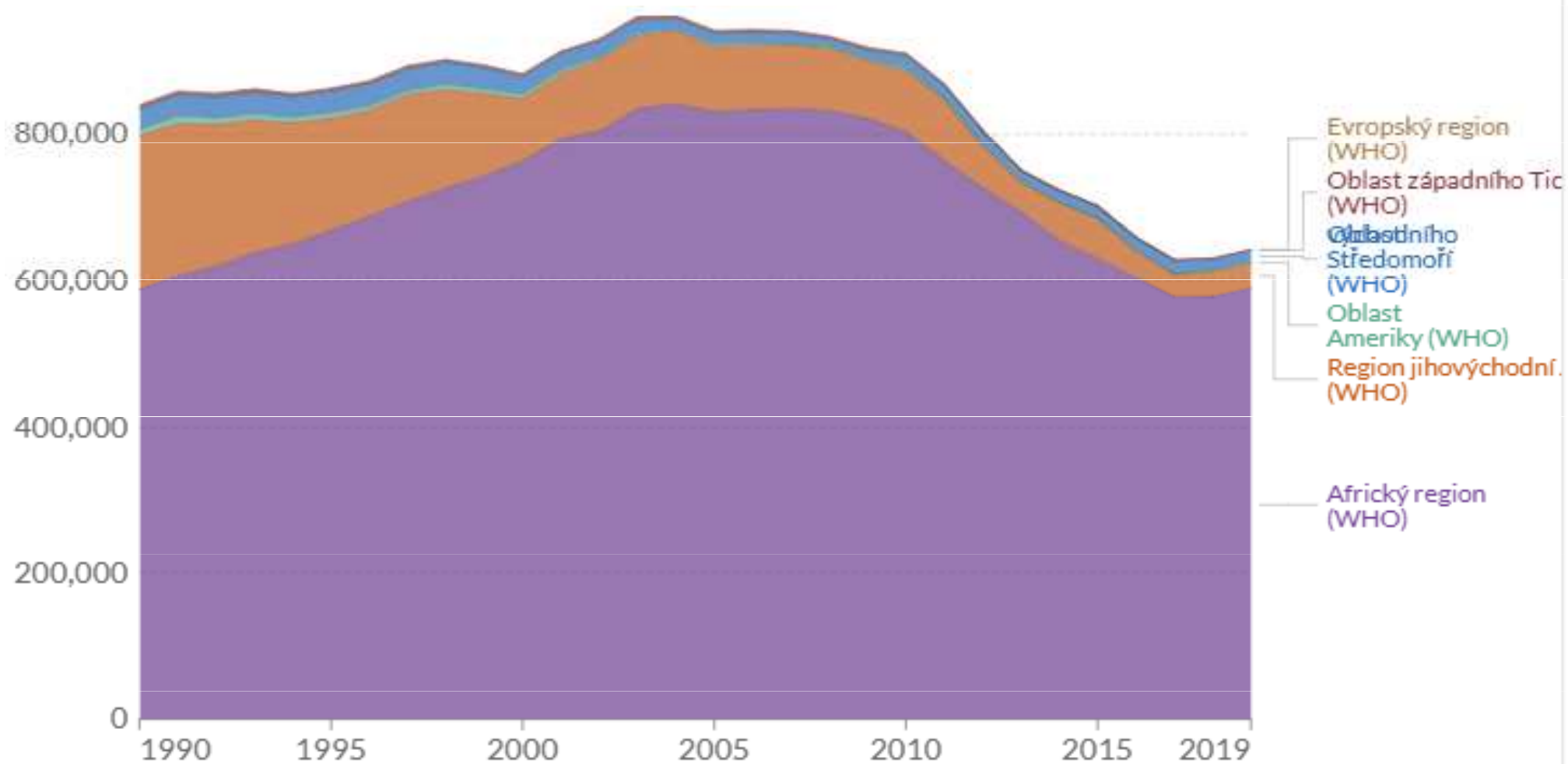


# Úmrtí na malárii podle světových regionů, 1990 až 2019

Roční počet úmrtí na malárii napříč všemi věkovými kategoriemi a oběma pohlavími.

Our World  
in Data

Přidat zemi  Relativní



Zdroj: IHME, Globální zátěž nemocí (2019)

OurWorldInData.org/malaria/ • CC BY

# Odhady úmrtí na malárii z IHME

Institut zdravotních metrik a hodnocení (IHME) poskytuje odhady úmrtí na malárii od roku 1990.

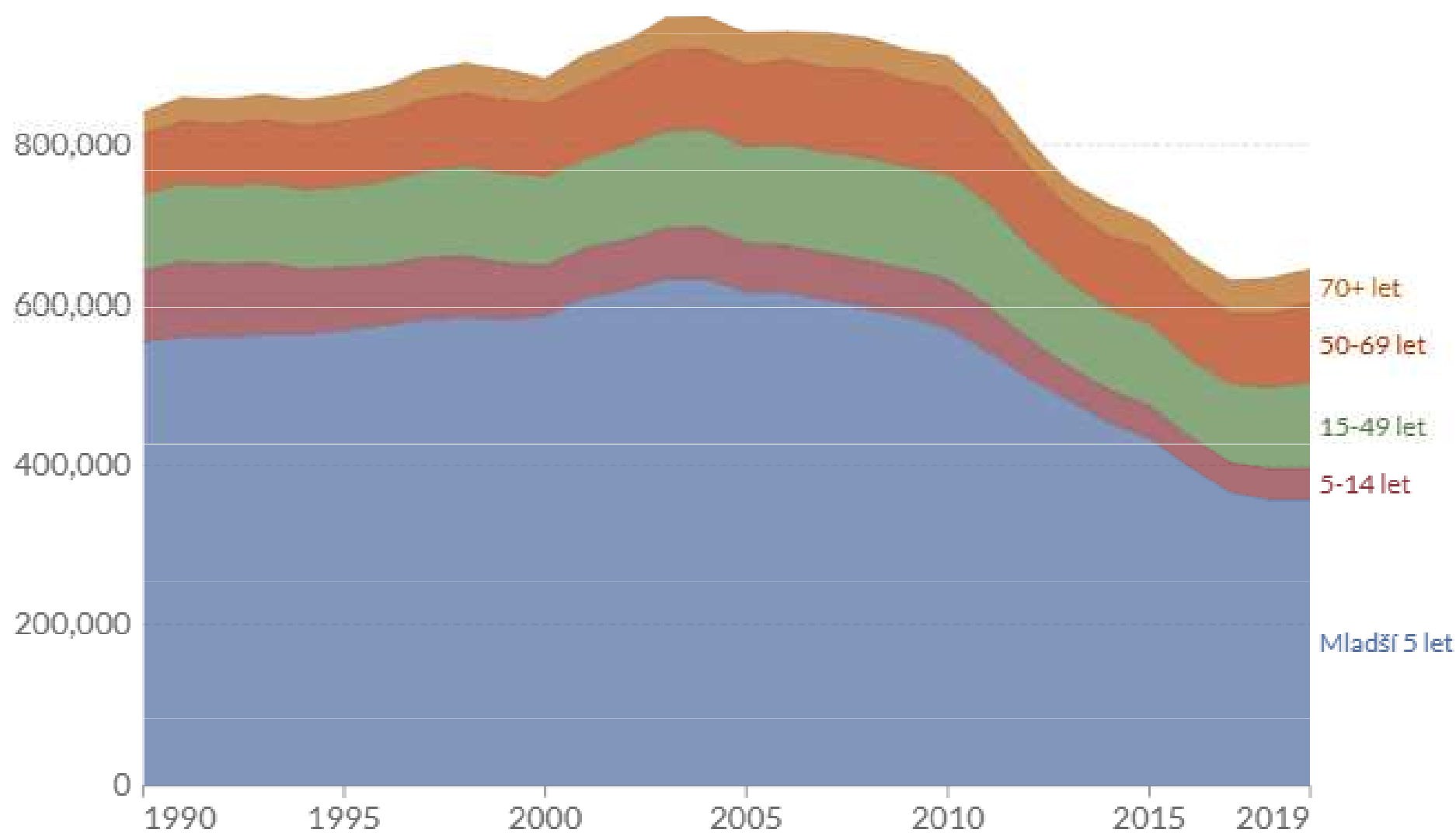
Během tohoto období vidíme jasný trend vzestupu-vrcholu-pádu, který se zvyšuje z přibližně 850 000 úmrtí v roce 1990; vrchol kolem 965 000 v roce 2004; a poté klesl (i když různým tempem) na přibližně 650 000 v roce 2019.

Tyto odhady jsou výrazně vyšší než odhady WHO. Ačkoli se liší v celkovém počtu úmrtí na malárii, IHME i WHO odhadují, že více než 90 procent (9 z každých 10 úmrtí) pochází z afrického regionu.

# Úmrtí na malárii podle věku, Svět, 1990 až 2019

Our World  
in Data

↔ Změnit zemi   □ Relativní



Zdroj: IHME, Globální zátěž nemocí (2019)

OurWorldInData.org/malaria/ • CC BY



## Úmrtí na malárii podle věkových skupin

Vizualizace kategorizuje roční počet úmrtí podle věkových skupin. Tyto údaje zveřejňuje IHME, Global Burden of Disease (Globální zátěž nemocí) [WHO nezveřejňuje údaje o úmrtích na malárii podle věku na úrovni jednotlivých zemí]. Všimněte si, že tyto trendy můžete zobrazit pro kteroukoli zemi v grafu.

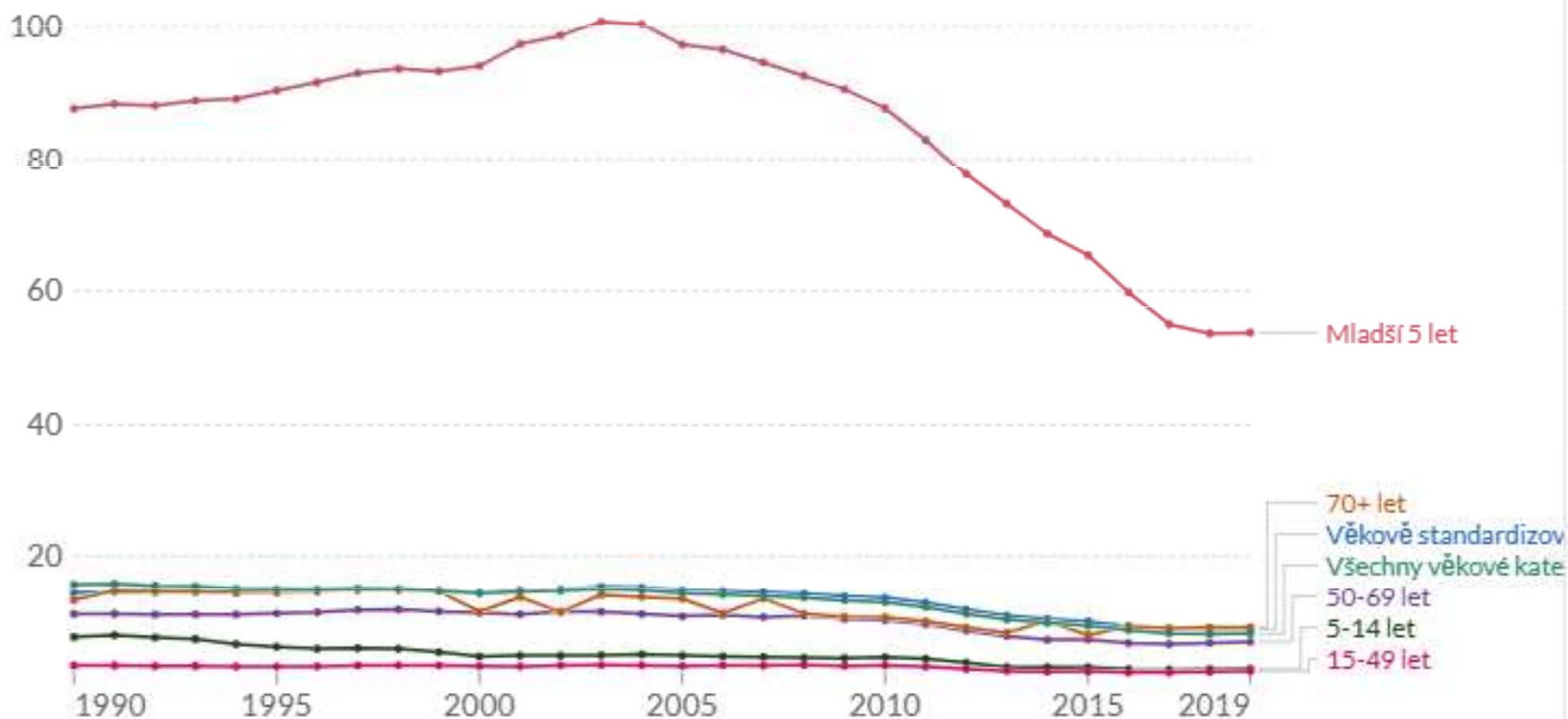
Na celosvětové úrovni jsou nejzranitelnější věkovou skupinou vůči úmrtím na malárii děti mladší pěti let – v roce 2019 představovaly 55 procent z celkového počtu úmrtí.

# Úmrtnost na malárii podle věku, Svět, 1990 až 2019

Úmrtnost na malárii měřená na 100 000 jedinců v různých věkových kategoriích. Zobrazen je také celková míra úmrtnosti ve všech věkových kategoriích (není věkově standardizovaná) a věkově standardizovaná míra úmrtnosti.

Věková standardizace předpokládá konstantní věk a strukturu populace, aby bylo možné porovnat mezi zemí a časem bez vlivu měnícího se věkového rozložení v rámci populace (např. stárnutí).

[Změnit zemi](#)  Relativní změna



# Cestovatelská malárie

**Celosvětově 30 000 případů ročně. Riziko narůstá s dobou pobytu.**

## **OCHRANA:**

**Minimalizovat pobyt venku v době aktivity komárů,**

- **moskytiéry, pokud možno impregnované repelenty**
- **insekticidy na oblečení a moskytiéry,**
- **repelenty: nejlepší DEET (N,N-diethyl-m-toluamidin), příp. picaridin nebo eukalyptový olej**
- **CHEMOPROFYLAXE: 75-95% ochrana. Kompliance. Léky: Chloroquine, Proguanil, Doxycyklin, Atovaquone-Proguanil (Malarone®), Primaquine- výběr dle oblasti (resistence) a vedlejších účinků.**
- **STAND-BY EMERGENCY TREATMENT-samoléčba po vypuknutí příznaků – rizika!**
- **Kontrola po návratu-upozornit na pobyt v cizině.**

**Letištní malárie**



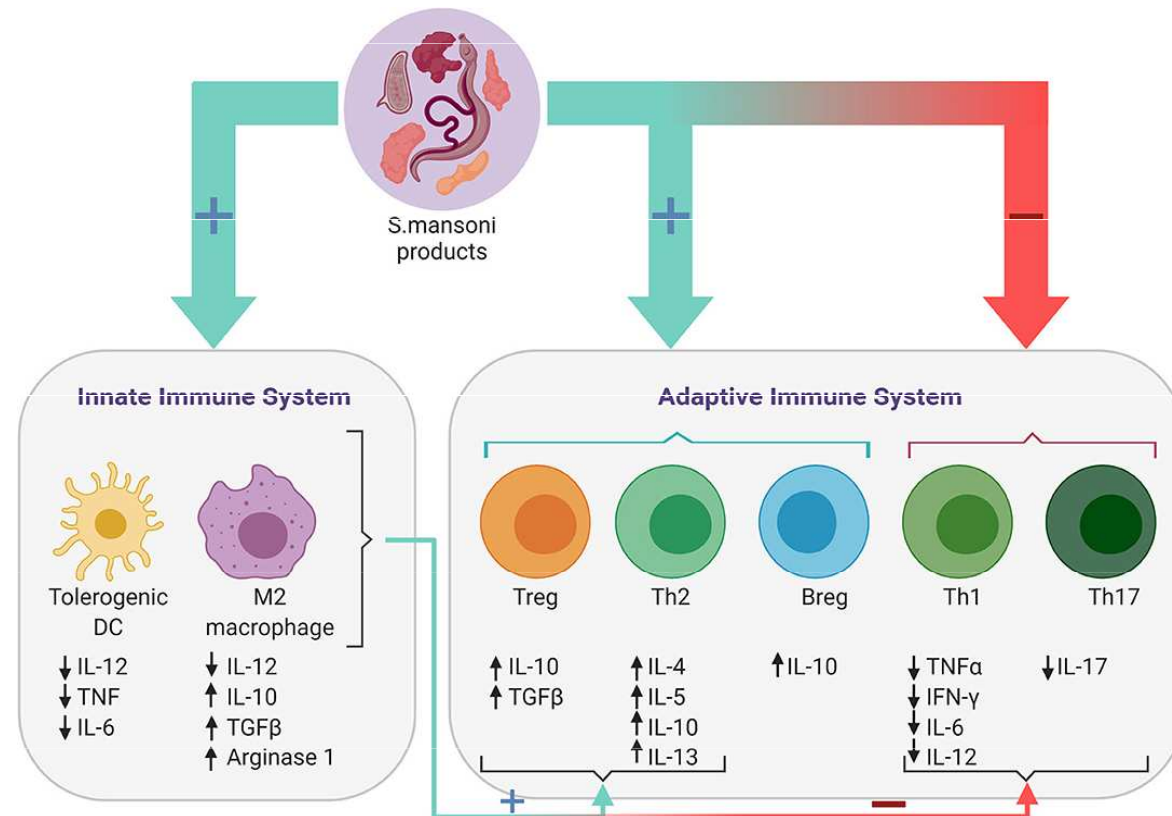
# Imunita proti malárii

- **Imunní jsou novorozenci a kojenci – nízká parazitémie, žádné nebo mírné příznaky. Imunita vrozená (hemoglobin F atp.), pasivně přenesená od matky.**
- **Děti starší 1-2 let: velmi vnímavé k malárii, těžký průběh. Prodělají celou řadu ataků, až si postupně vytvoří protektivní imunitu (nejkratší čas v hyperimunní oblasti: 1 rok)**
- **Imunita: IgG proti variant surface antigens (VSA)-antigeny exprimované na povrchu infikovaného erythrocytu.**

# Rezistence

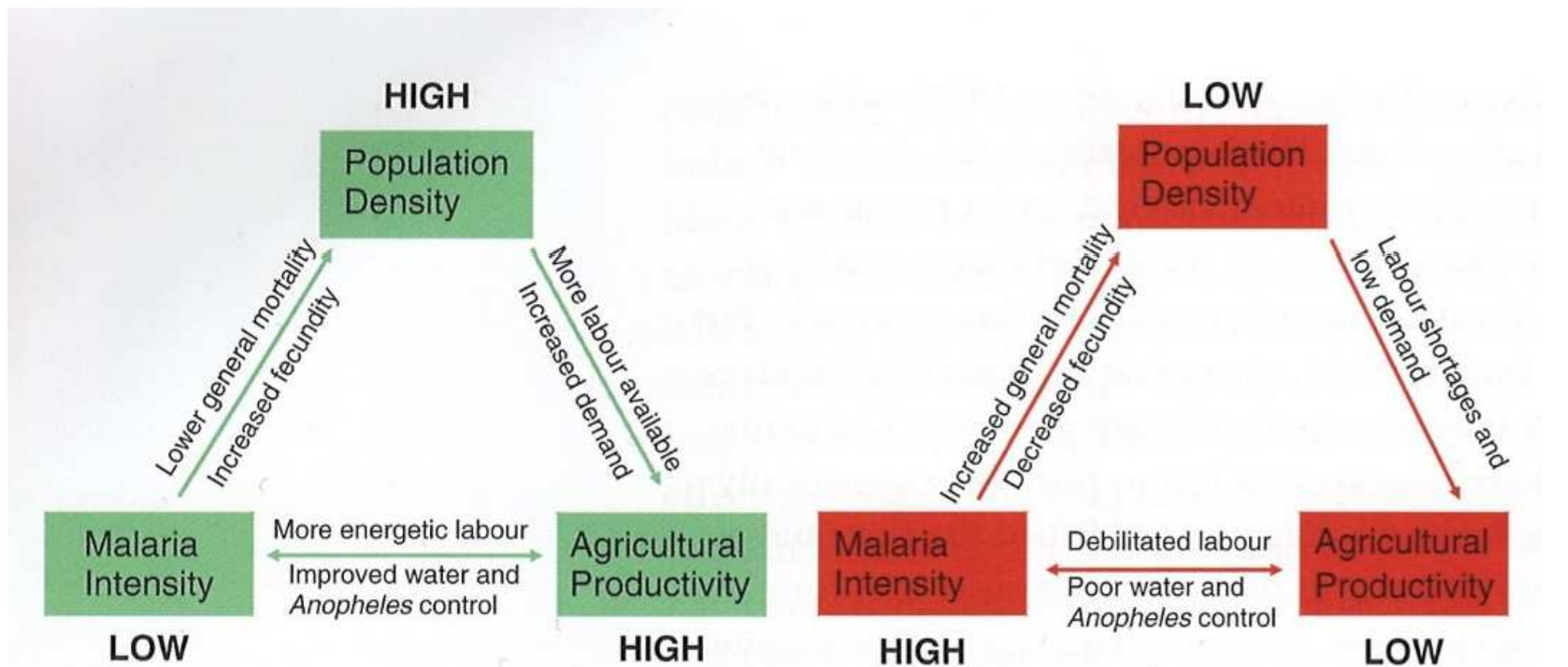
- Novorozenci: hemoglobin F
- 2-3 roky. Antitoxická imunita
- Crisis form factor (Súdán, Kolumbie)
- **MHC I:** HLA B53 – proti anemii a cerebrální malárii  
žádná souvislost s morbiditou
- **MHC II:** kombinace HLA DRB\*1302-DQ\*0501 chrání před závažnou anemií  
HLA-B53 umožňuje vazbu antigenu jaterních stadií (nonamerického fragmentu LSA-1-“protektivní antigen“) na cytotoxické buňky resistentních jedinců
- **Srpková anemie** (hemoglobin S) -Afrika
- **$\alpha$  thalassemia** (porucha tvorby  $\alpha$ -globinového řetězce, je poškozena tvorba fetálního i dospělého hemoglobinu-předčasná destrukce erytrocytu→anemie) na Nové Guineji v nížinách 90%, v horách 5% prevalence. Chrání proti těžké malárii, běžné je ale prodělání lehké nekomplikované malárie (*P. vivax*).
- Jihoasijská ovalocytóza: (SAO: erythrocyte band-3 deletion) – v malarických oblastech. Nechrání příliš proti malarické infekci, ale skýtá kompletní ochranu proti mozkové malárii.  
souvislost s morbiditou

# Využití antigenu *Plasmpdium mansoni* jako imunoterapie

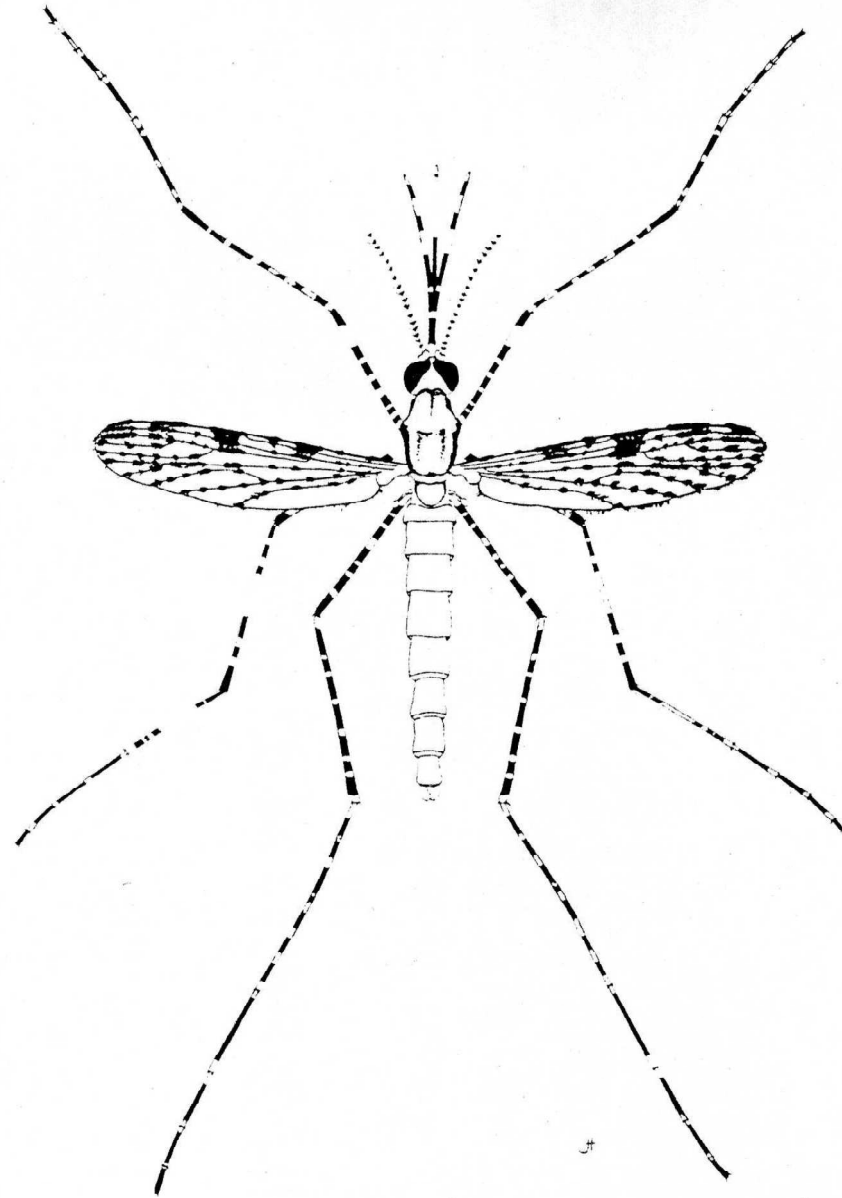




# Model vlivu malárie na činnost člověka



# Vektor- biologie

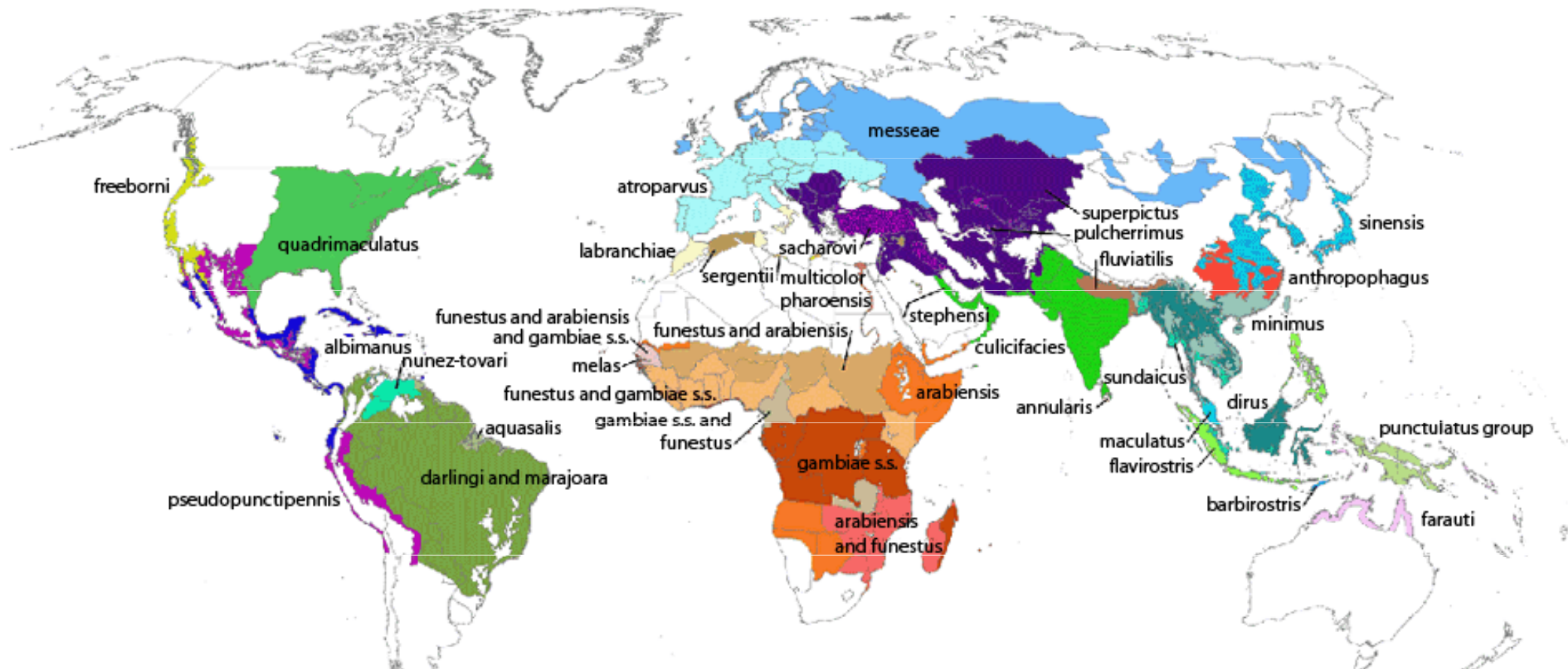


# Vektoři malárie – komáři rodu Anopheles

400 druhů anophelinů, 85 přenáší lidská plasmodia, 35 je vektorem malárie. **Jen málo komárů je antropofilních, endofilních, endotrofních** (sají raději na lidech, vstupují do lidských obydlí, tam i sají). Vývoj ve vodních nádržích uvnitř lidských osad. Přitahuje je lidský pach.

- Dolet. max 3 km; větrem do 19-23 km
- Cirkadiální rytmy, vrchol sání – půlnoc, nebo ráno; příp. druhý vrchol dopoledne
- Atraktans: Temné barvy, CO<sub>2</sub>, kys. Mléčná
- Cyklus: kladení vajec: 48 h. po sání (*A. gambiae* dvojí sání) vajec 50-200. Inkubace: 2-6 dní, larva 2 týdny, kukla 3 dny; celkem 3-4 týdny
- Diapausa (šťávy)
- Aestivace

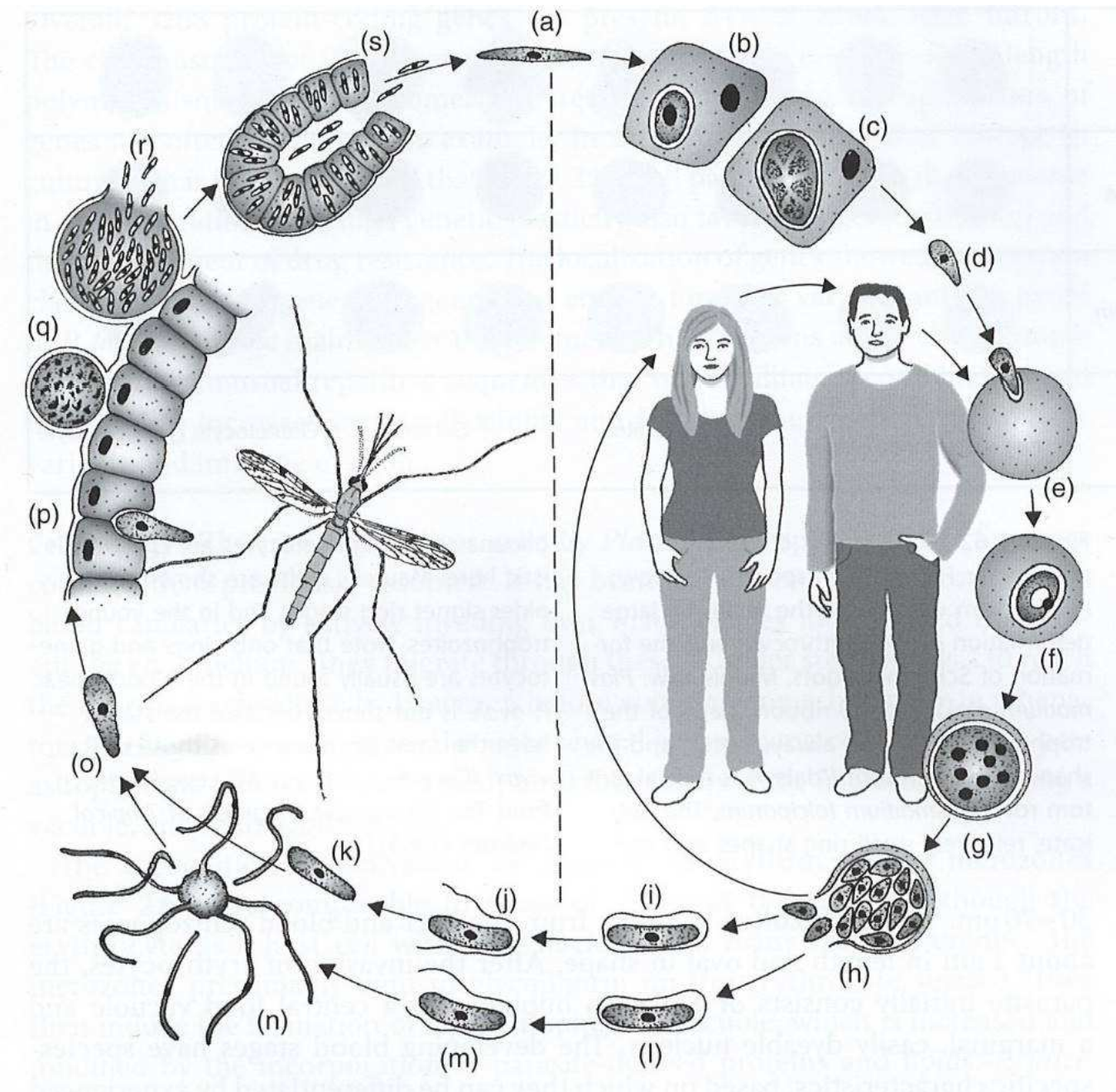




**Anopheles**

- |                           |   |                      |                   |
|---------------------------|---|----------------------|-------------------|
| ○ No vector               | ● funestus and arabiensis               | ● melas              | ● pulcherrimus    |
| ● albimanus               | ● funestus, arabiensis and gambiae s.s. | ● messeae            | ● quadrifasciatus |
| ● annularis               | ● funestus and gambiae s.s.             | ● minimus            | ● sacharovi       |
| ● anthropophagus          | ● gambiae s.s.                          | ● multicolor         | ● sergentii       |
| ● arabiensis              | ● gambiae s.s. and funestus             | ● nunez-tovari       | ● sinensis        |
| ● arabiensis and funestus | ● labranchiae                           | ● punctulatus group  | ● stephensi       |
| ● aquasalis               | ● maculatus                             | ● pharoahensis       | ● sundaicus       |
| ● atroparvus              | ● freeborni                             | ● pseudopunctipennis | ● superpictus     |

# Životní cyklus *Plasmodium falciparum*





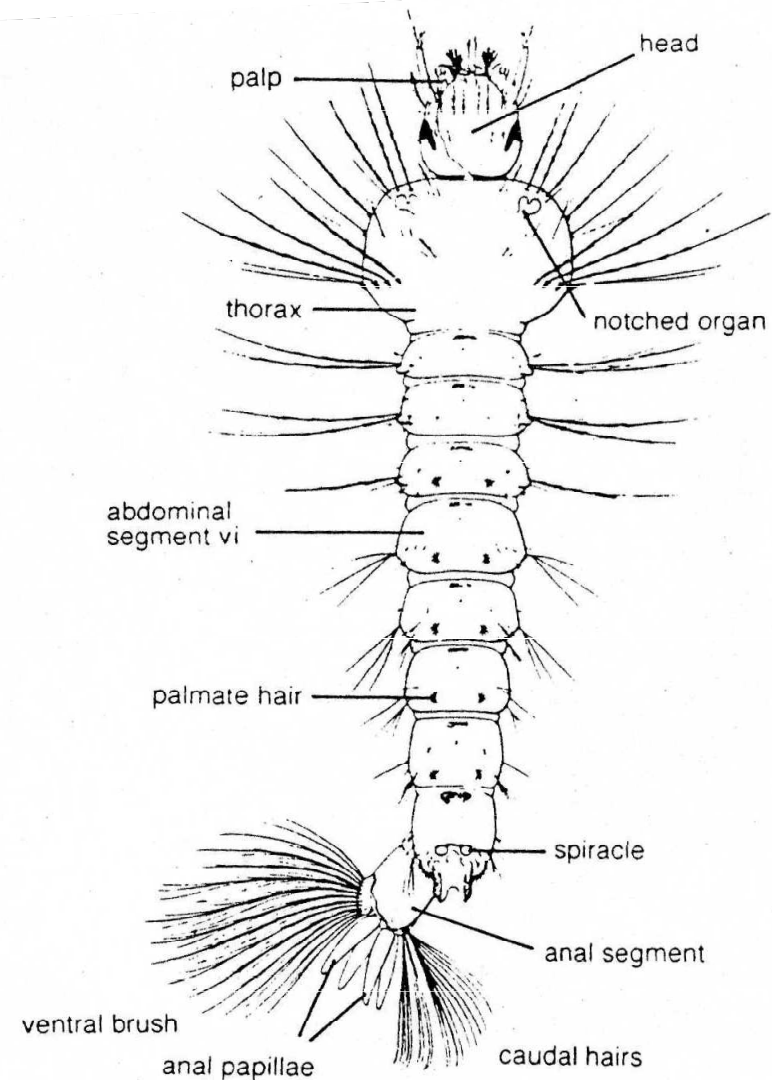
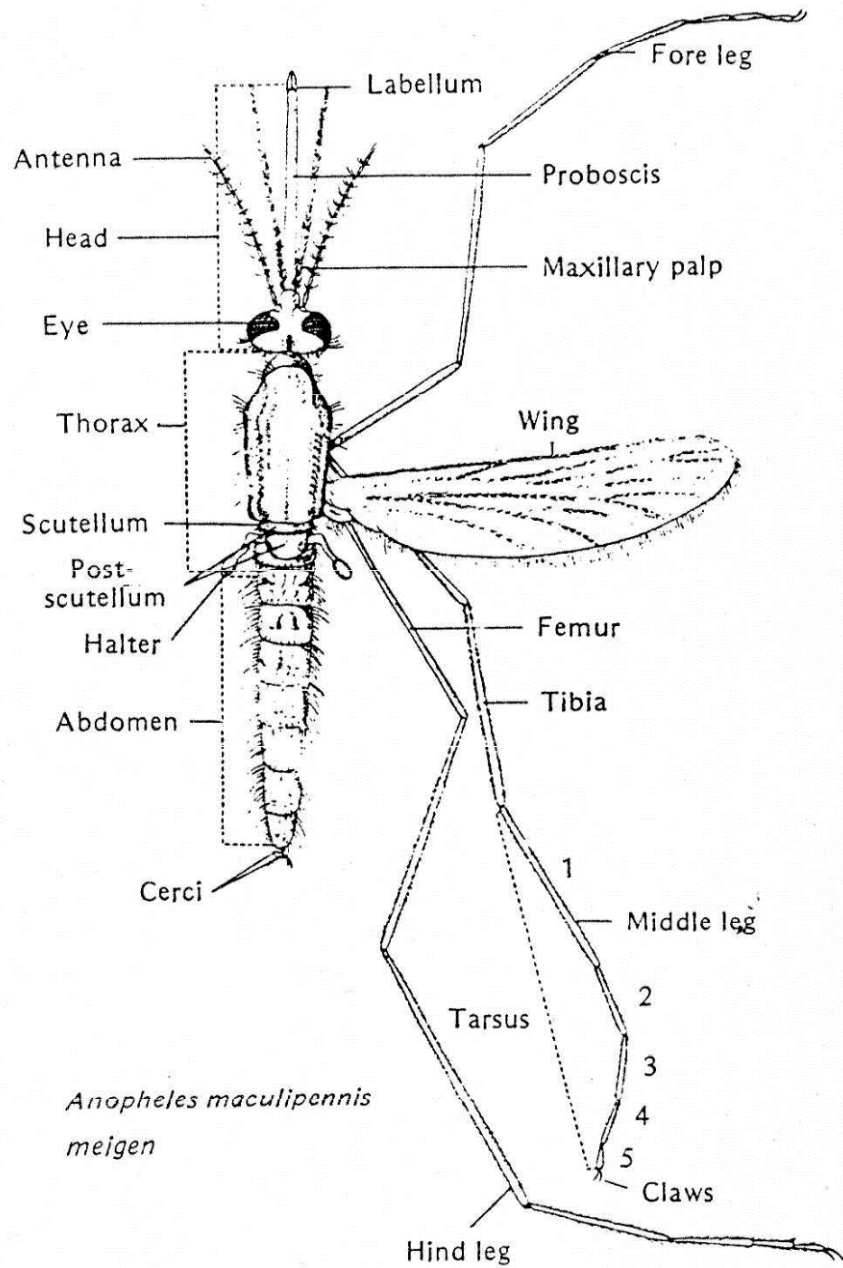
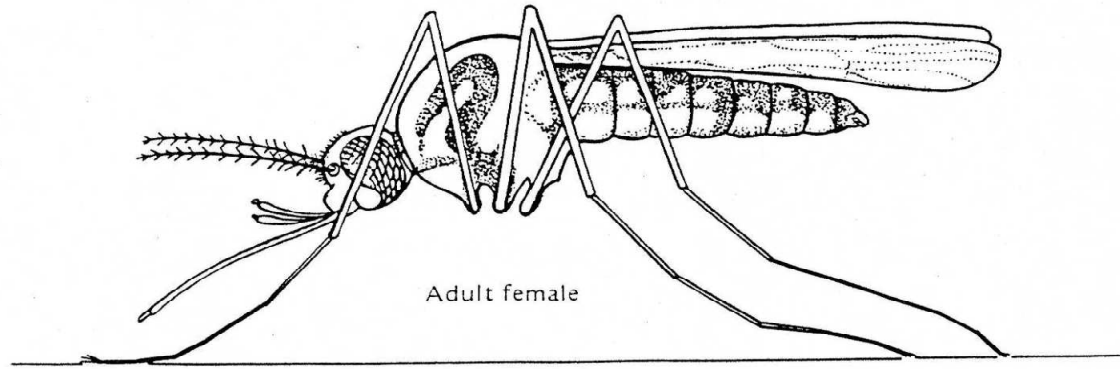


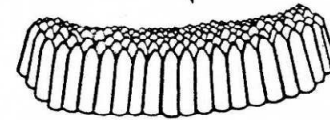
FIGURE 47.2 A diagram of a female anopheline mosquito, *Anopheles maculipennis*, to show major anatomical features.



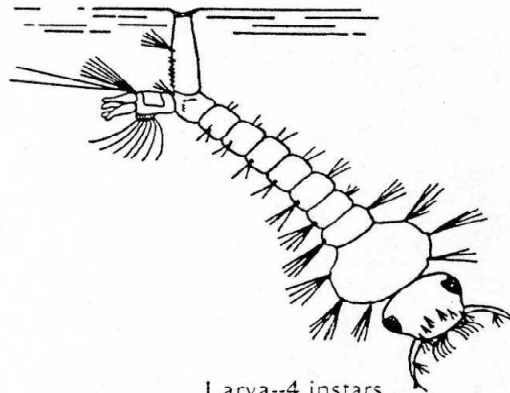


Adult female

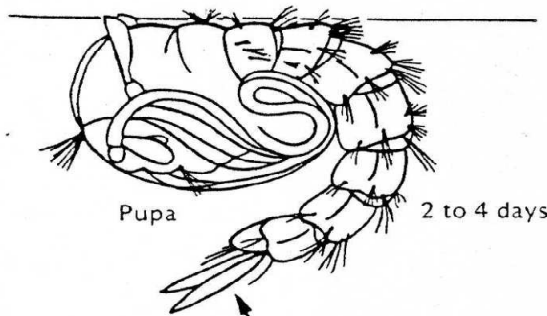
Eggs laid  
in rafts



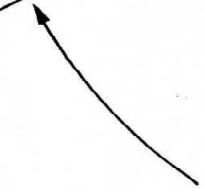
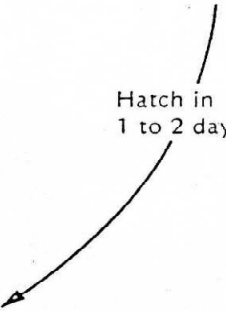
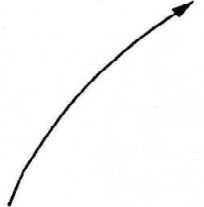
Hatch in  
1 to 2 days

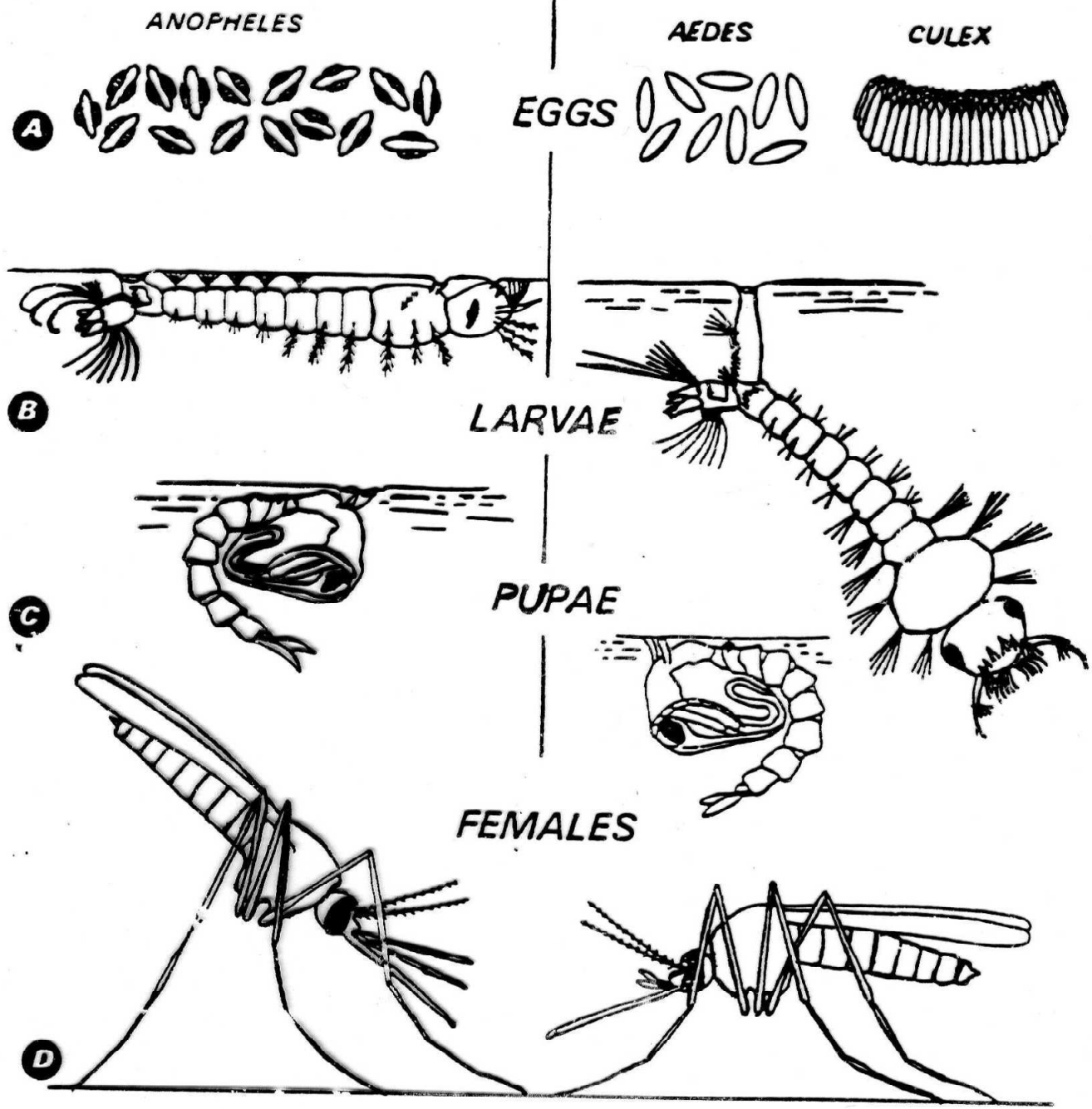


Larva--4 instars  
3 to 30 days



Pupa 2 to 4 days





# 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 sifem.





# 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.





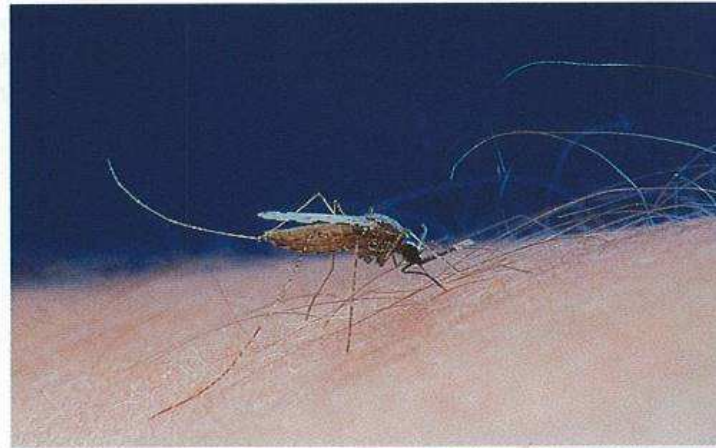
### 105 Breeding site of *Anopheles gambiae* in west Africa

*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. ( $\times 4$ )



### 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.) ( $\times 4$ )

# Přenos malárie – součást životního cyklu parazita

**INFEKCE KOMÁRA - gametocyty. Ty v krvi v malých počtech, nejvíce 30 dní po infekci, obvykle maximálně 1 rok, především u dětí, asymptomatických.**



# Přenos malárie

$$R_0 = \frac{\alpha^2 \cdot b \cdot c \cdot m \cdot p^n}{r - (\log_e p)}$$

Kde  $\alpha$  je denní míra/poměr, při kterém komáři sají na lidech;  $b$  je koeficient přenosu *Plasmodium spp.* mezi infikovanými a neinfikovanými komáry;  $c$  je koeficient přenosu *Plasmodium spp.* mezi infikovanými komáry a neinfikovanými lidmi;  $m$  je hustota komárů ve vztahu k lidem;  $p$  je denní pravděpodobnost přežití komárů;  $n$  je čas potřebný k dokončení vývoje parazita v komárech a  $r$  je míra uzdravování lidí po prodělání malárie.

# Vnímavost komárů k malarickým plasmodiím

- Liší se druhově, kmenově. V Evropě nepřenášel *P. falciparum* *A. maculipenis*, ale *A. labranchiae*
- Zygota, oocysty a sporozoity se vyvíjejí při teplotě 15-35 °C
- Komár infikovaný *P. vivax* je infekční při teplotě 32°C za 8 dní (*P. falciparum* za 10 dní), při 15°C za 18 dní
- Denně zahyne 50% komárů; doby infekčnosti se dožije méně než 1% komárů. Max. život: 4-5 měsíců (hibernace). V tropech kolem 40 dnů. V chladných oblastech nutný delší život komárů
- Délku života komárů zkracuje vysoká intenzita infekce plasmodii a také např. insekticidy – snižují přenos

# Infikovanost komárů

- **Nízká. Při 50% parazitémii lidí infikována max.1-2 % komárů; mnohde méně než 1 promile.**
- **Entomological inoculation rate (EIR):** počet kousnutí infikovaným komárem na osobu a časovou jednotku (6-400 osoba/rok)-nejvíce Mombassa, Kongo...
- **Sporozoite index (s)** zastoupení koémárů, kteří mají sporozoity plasmodií ve slinných žlázách (0,1-7,25%)



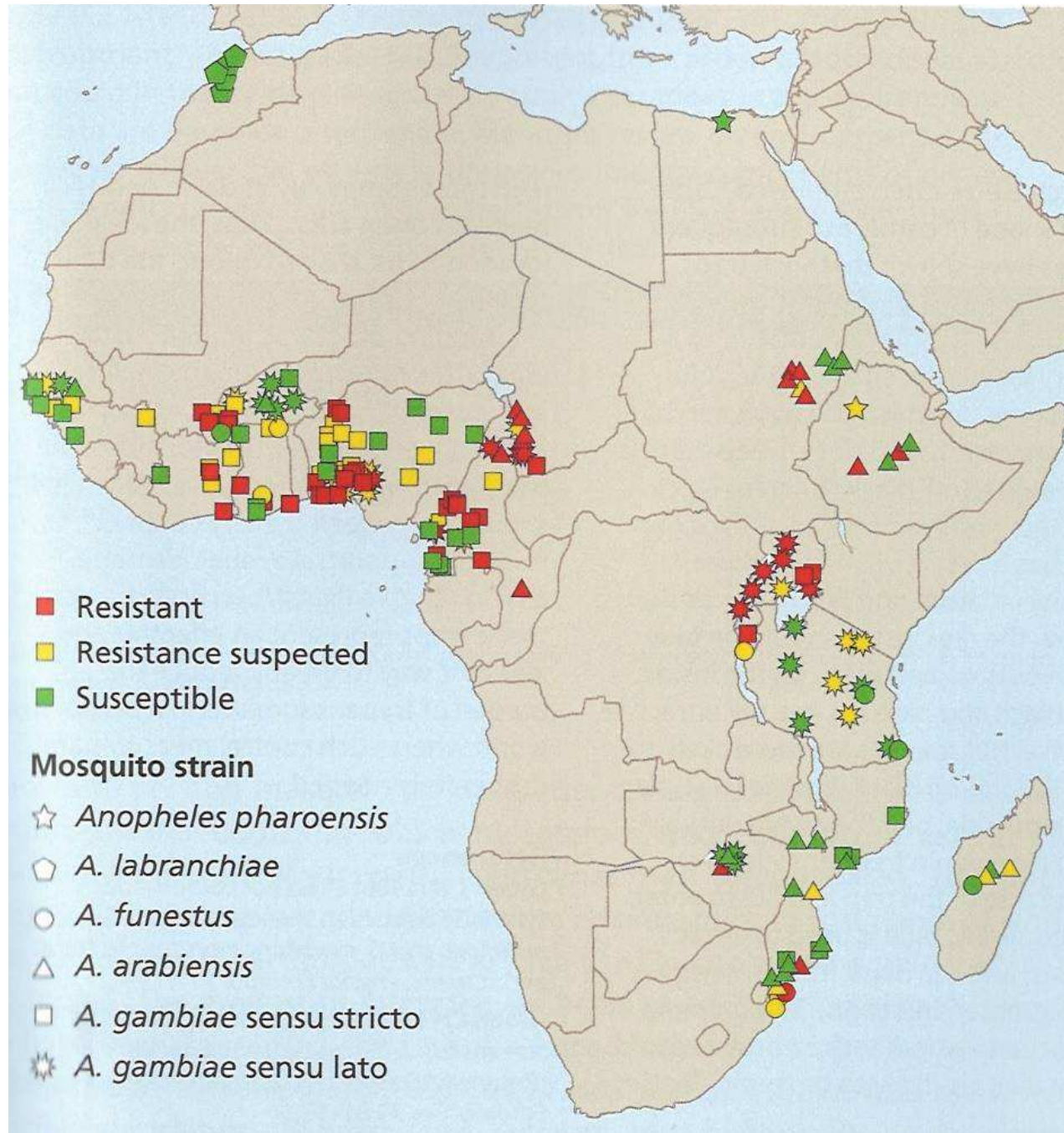
# Anofelismus bez malárie

- **Málo vektorů**
  - **Málo infikovaných lidí**
  - **Nevhodné klima**

---

  - **Nedostatečný kontakt člověka s komárem**
  - **Vysoká imunita lidí**
-

# Rezistence komárů vůči pyretroidům



## 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



# Potírání komárů

**The Innovative Vector Control Consortium – 5letý  
plán financovaný nadací Billa A Melindy**

**Gatesových:**

- **Postřik insekticidy (dříve: DDT) -nové insekticidy-  
alternativy pyrethroidů – dlouhodobě účinné; kombinace  
insekticidů; hledání vhodné forma aplikace v terénu.**
- **Vývoj 1 insekticidu stojí 70 milionů \$, celý trh insekticidů v  
rozvojových zemích: 150 mil.\$.**
  - **zjistit treshold level a další parametry, které je  
třeba znát pro potírání populací vektora-analytické  
modely**
  - **sledovat vznik resistance, monitorování změn genů  
rezistence**

# Potírání malárie a jejich vektorů

Vypouštění sterilních samců (ELIMINACE *Cochliomyia homionivorax* na jihu USA, v Mexiku a ve Střední Americe, *Culex* spp- Francie, Florida Indie: problém: migrace gravidních samic-nezdar)

- Vypouštění transgenních komárů -geneticky modifikovaní komáři nepodporující vývoj patogena nebo vnášející sterilitu do divokých populací

# Účinnost opatření proti malaárii i vektorům

- Oblasti po postřiku DDT-dominance *Plasmodium vivax* (jaterní stadia >1 rok, rychlejší vývoj v komárovi)
- Resistence na antimalarika podporuje šíření *Plasmodium falciparum*.
- Moskytiéry impregnované insekticidy: výrazný účinek na populaci komárů i na incidenciu a prevalenci malárie u dětí.



# Potíže s potíráním Plasmodium vivax

- Jaterní hypnozoiti – přečkají, po létech relaps – nový zdroj infekce
- Vývoj sporozoitů je rychlejší (11 dní) než u P. vivax – komár je dříve infekční a je větší pravděpodobnost, že nezahyne předtím, než infikuje člověka

# 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 chemoprofylaktické prostředky otestované během 2.SV.

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



# Program WHO na eradikaci malárie (1955)

- Přípravná fáze
- Útočná fáze (měla trvat 4 roky)
- Konsolidační fáze
- Fáze udržování

Plán: vymizení malárie koncem 70. let

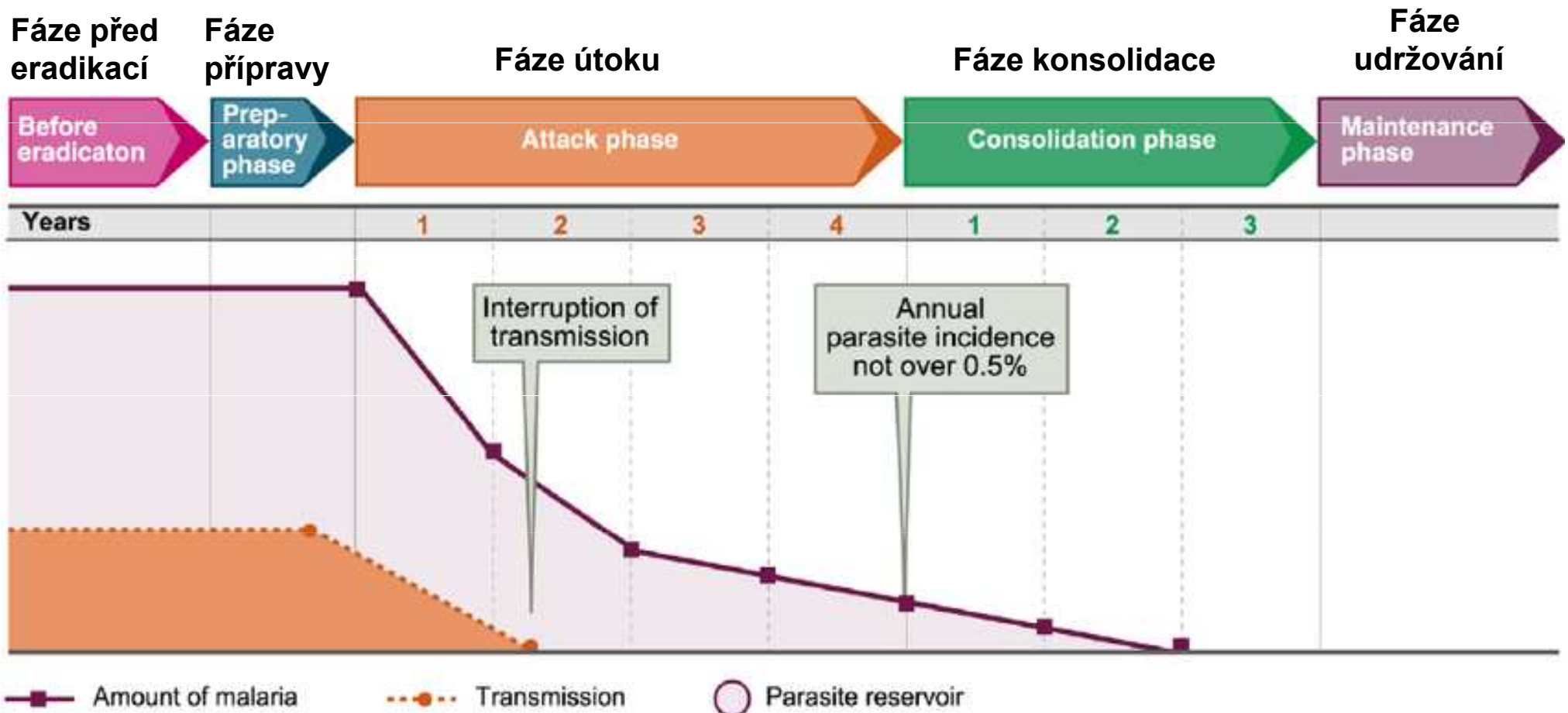
Srí Lanka:

50. léta: 2 800 000 malariků

1961: 110 ”

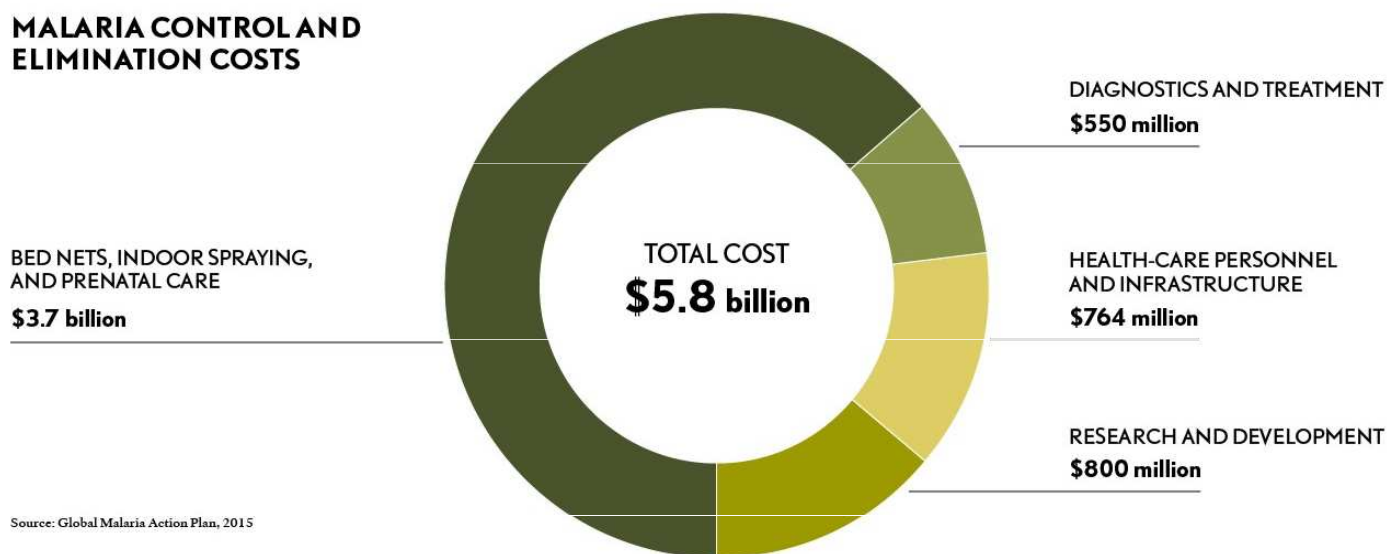
1969 2 000 000 ”

# Postup při eradikace malárie



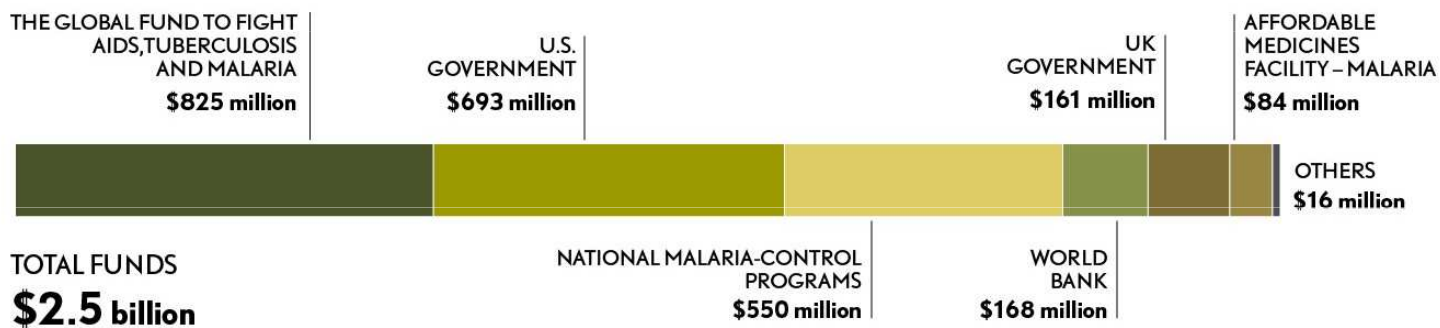
# Náklady na eradikaci malárie

## MALARIA CONTROL AND ELIMINATION COSTS



Source: Global Malaria Action Plan, 2015

## MALARIA CONTROL AND ELIMINATION FUNDING

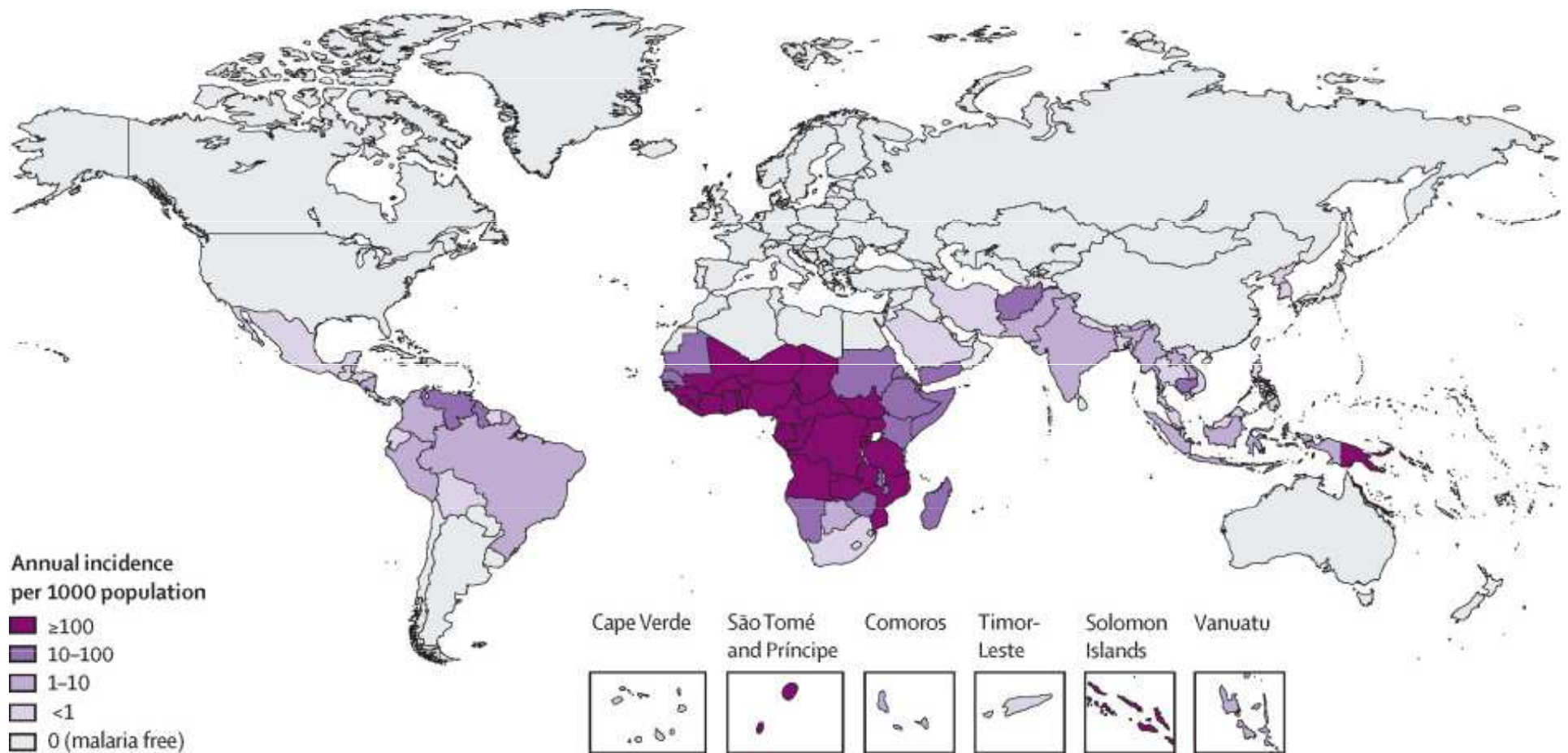


Source: World Health Organization, "World Malaria Report 2014"  
Credits: Danielle Renwick, David Foster

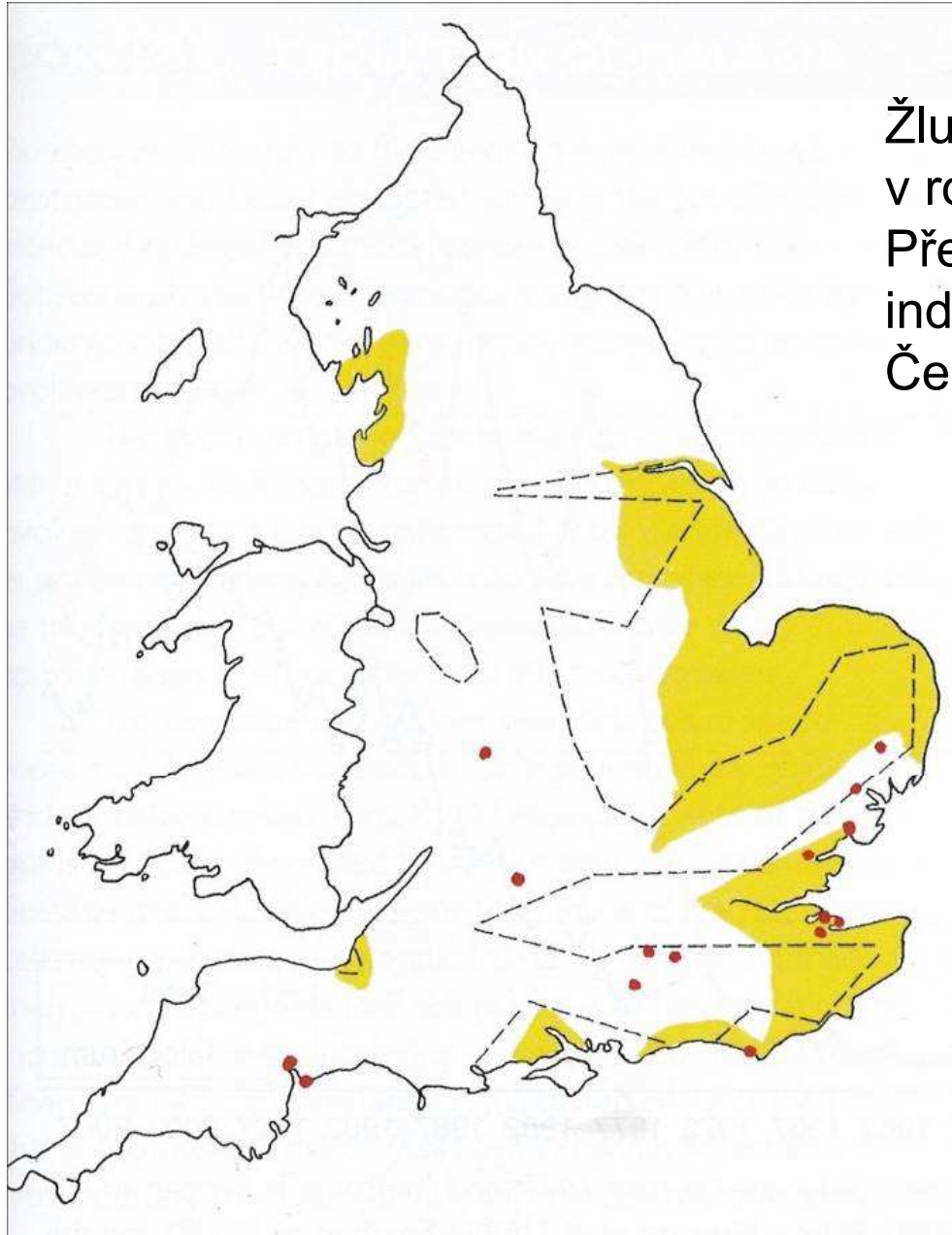
COUNCIL ON  
FOREIGN  
RELATIONS



# Úspěchy v eradikaci malárie



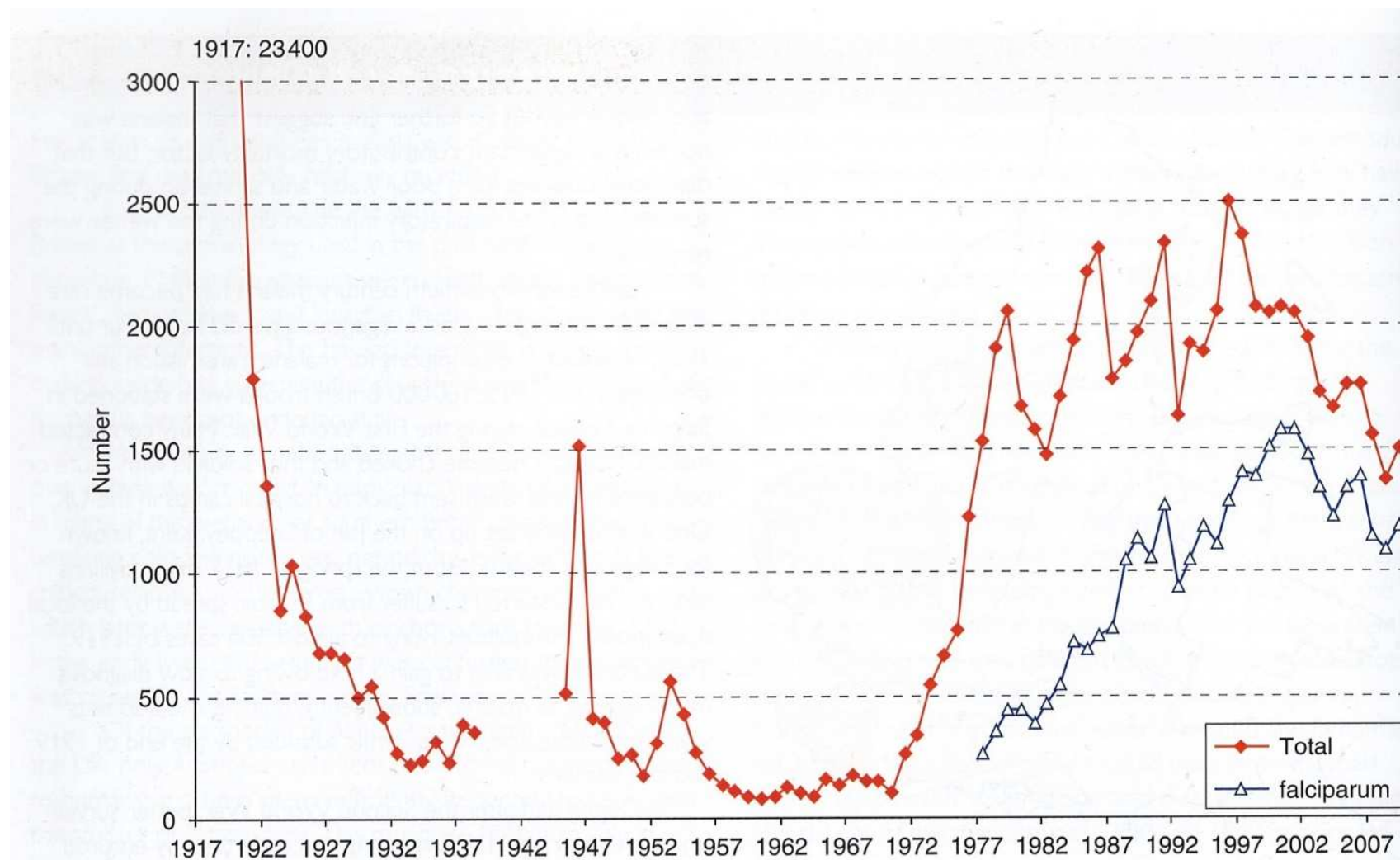
# Malárie ve Velké Británii



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



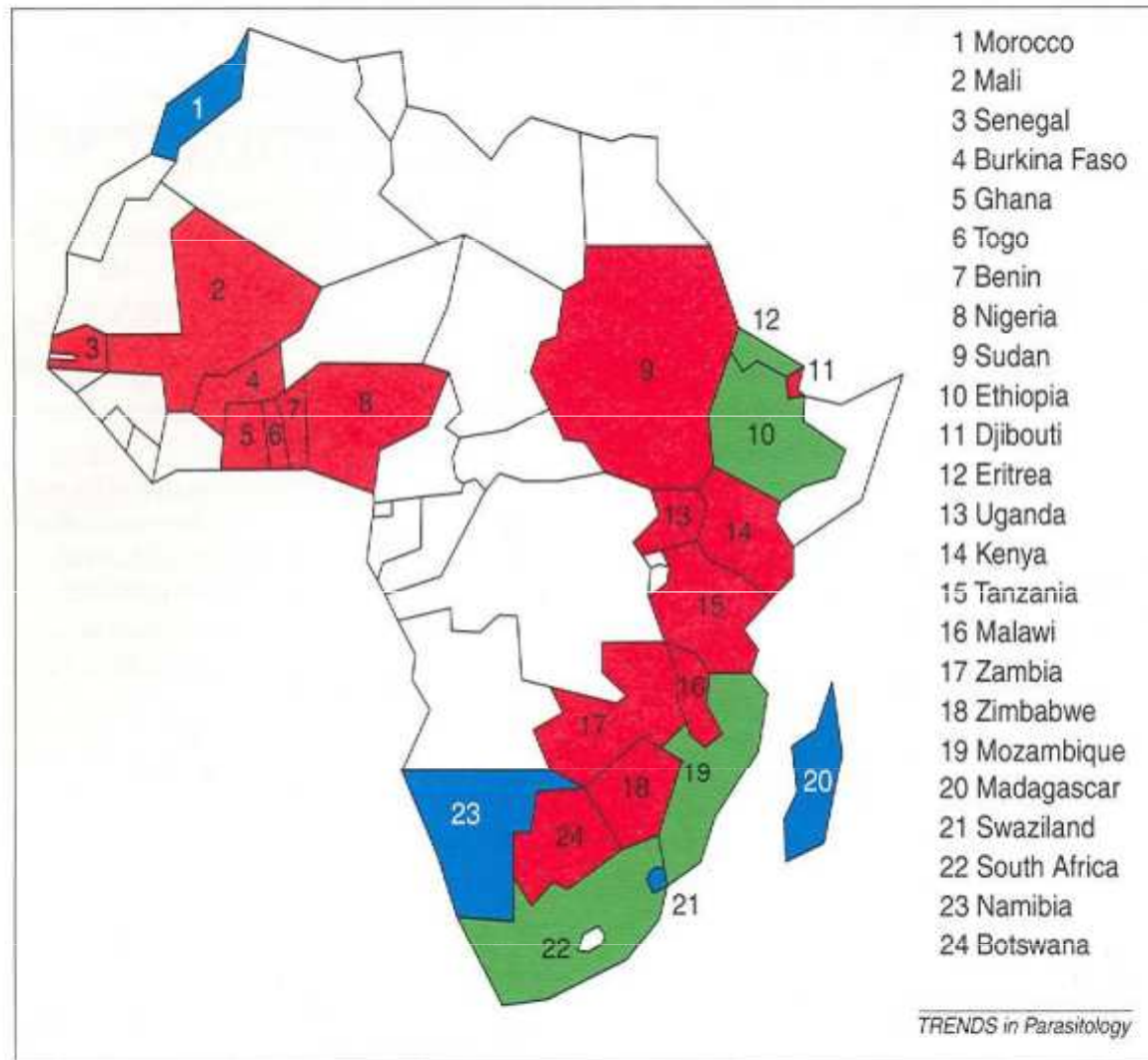
**Box 12.1 Fig. 2** Total number of imported cases of malaria recorded in the UK from 1917, and number of *P. falciparum* cases from 1977 [Data from Bruce-Chwatt and de Zulueta (1980), Phillips-Howard et al. (1988), Smith et al. (2008) and the Health Protection Agency ([www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk)).]



# Distribuce *Plasmodium vivax* a *Plasmodium falciparum*



# Země účastníci se strategického plánu „Roll back malaria“



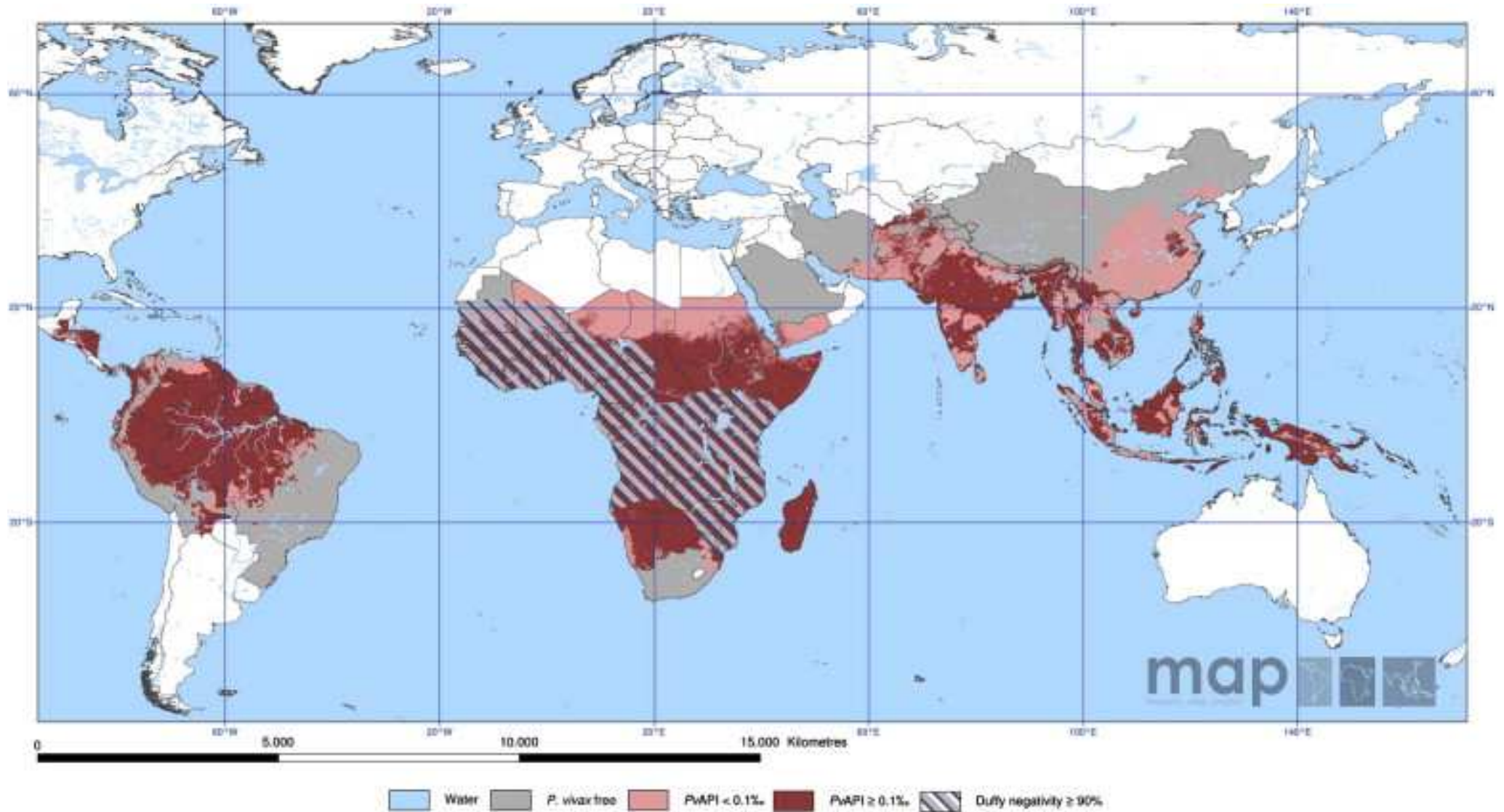
**Červená – insekticidy ve sprejích**

**Modrá – insekticidy na moskytiérách**

**Zelená – oba způsoby**

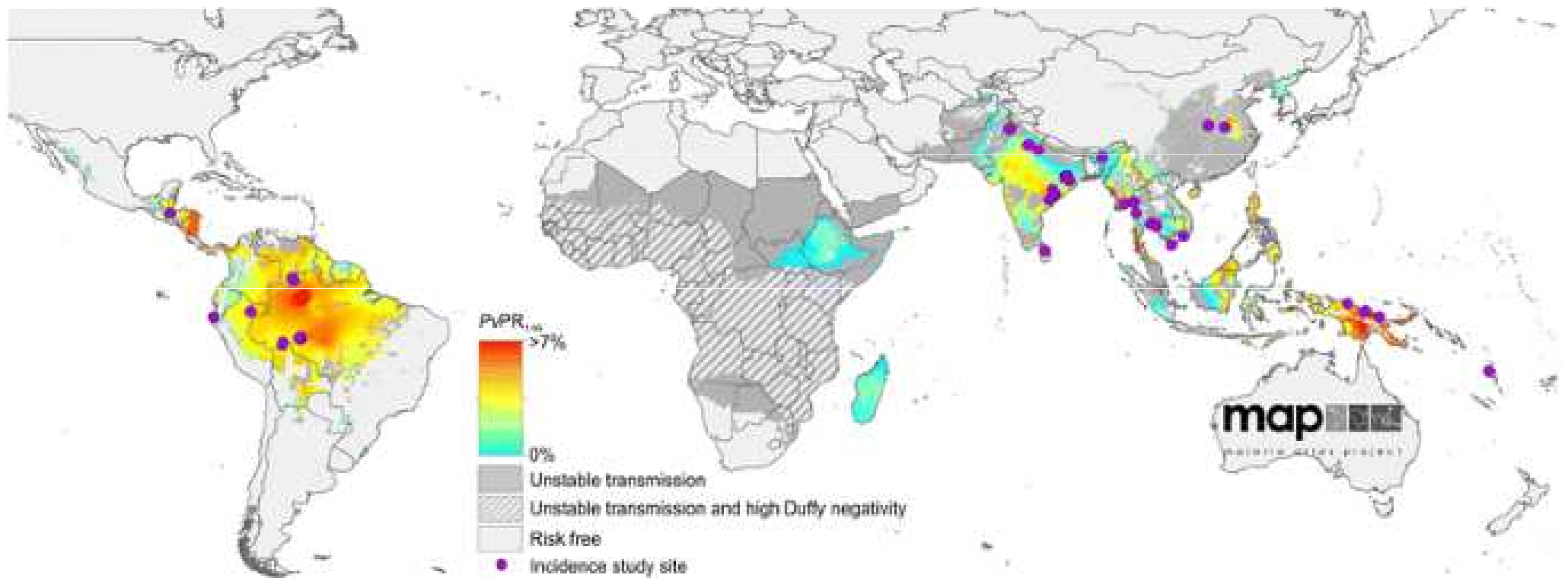
**Fig. 1.** African countries that are finalizing their national Roll Back Malaria strategic plan with insecticide residual spraying (blue), with insecticide-treated bednets (red) and with both integrated into the plan (green) are indicated. The countries that have not finalized their plans are in white. (Source: Roll Back Malaria, 14 March 2002.)

# Rozšíření *Plasmodium vivax*

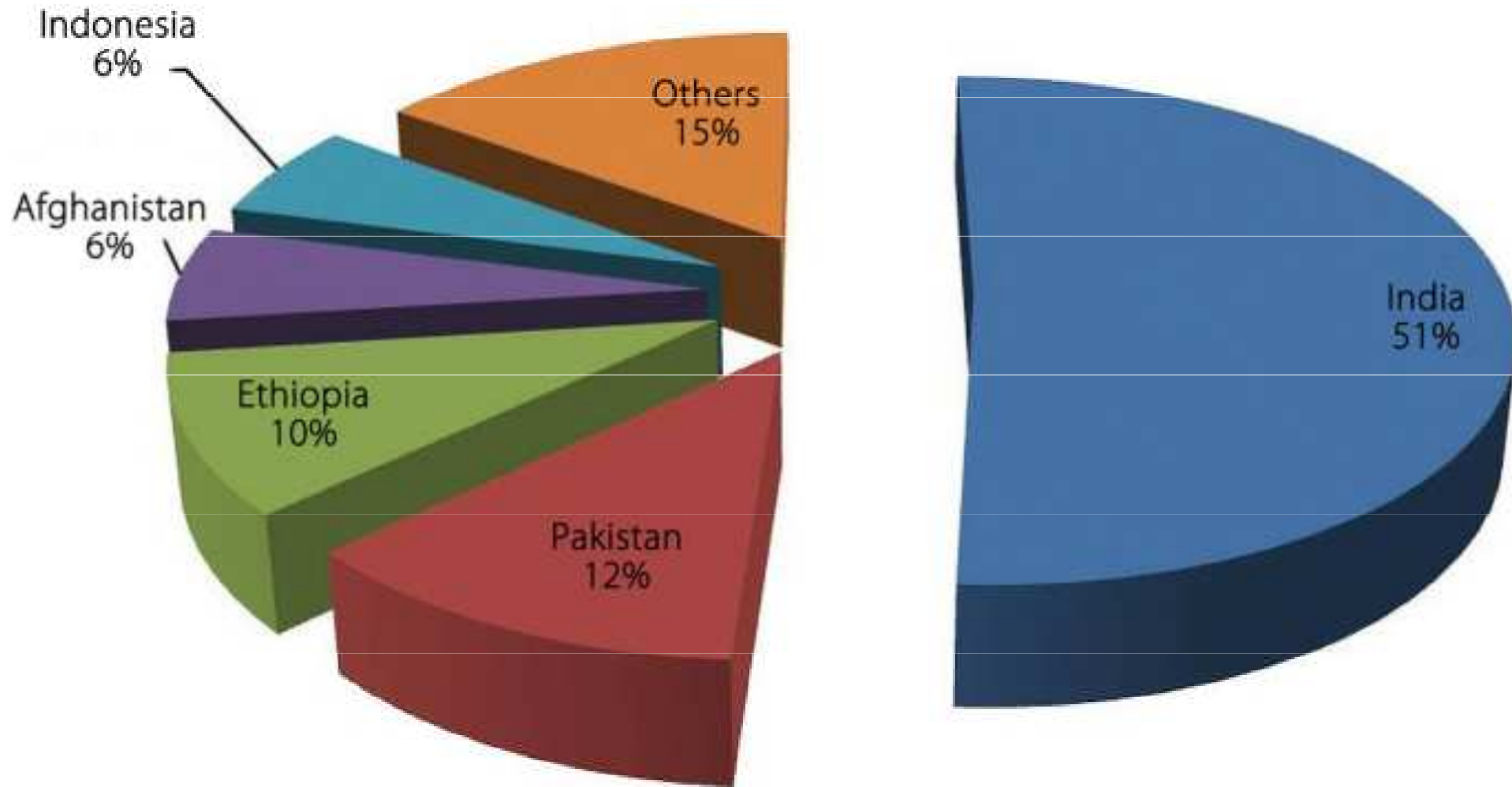




# Ohniska a oblasti výskytu *Plasmodium vivax*



## Výskyt *Plasmodium vivax* ve vybraných 5 endemických zemích



# Prevence malárie

V rámci prevence je potřeba omezit množení komárů. K tomu dochází ve vodě, a proto je jedním z vhodných opatření **vysoušení stojaté vody**. Regulovat množení komárů lze také **pomocí postřiků** určených proti hmyzu, tzv. **insekticidů**. Protože **komáři útočí na člověka především v noci**, tak dalším efektivním opatřením je **spaní pod sítěmi na postel (moskytiéry)**.

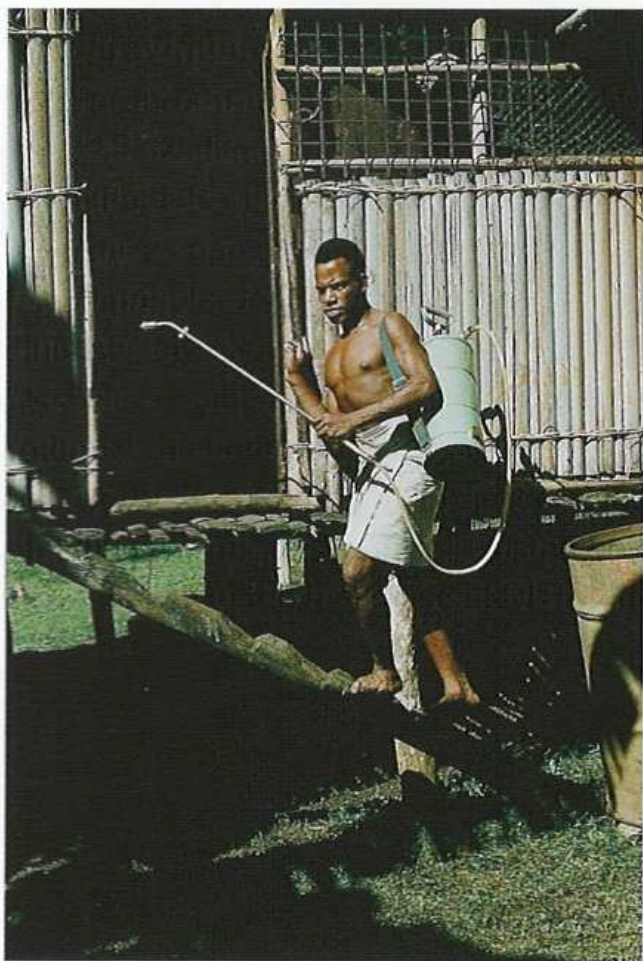




# Prevence a kontrola

- 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



## 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



# 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*.



# Gambusie komáří

- **Gambusie komáří** (někdy též **živorodka komáří** nebo **živorodka komáří zlatá**, *Gambusia affinis*) je drobná sladkovodní ryba z čeledi živorodkovití. Pochází z jižní části Severní Ameriky a Mexika. Je chována také jako akvariijní ryba. Patří mezi 100 nejvíce invazních druhů světa.
- Tato rybka je původem z jihu Spojených států, později byla přenesena do oblastí tropického i mírného pásu.

mosquitofish  
(*Gambusia affinis*)

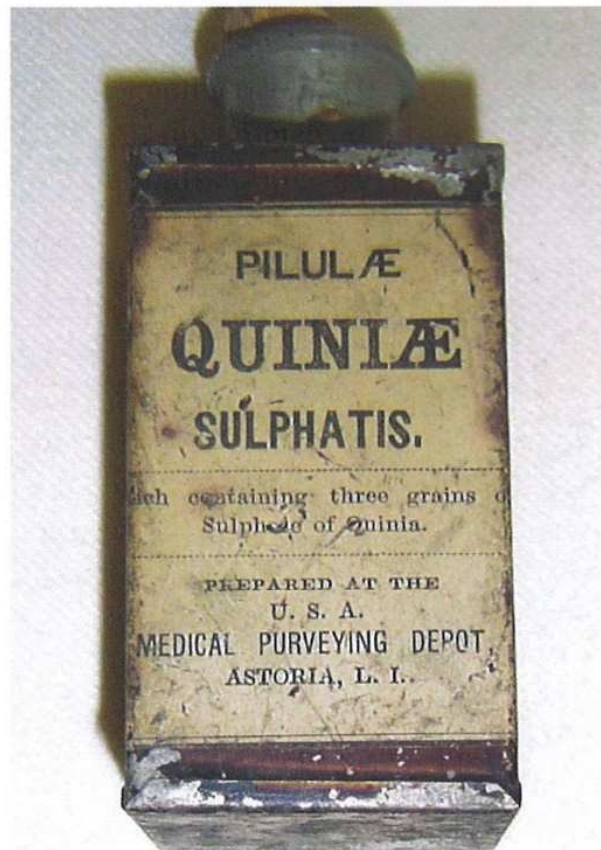


3 centimetres  
1 inch





# Ochrana proti malárii



**Figure 9.10 *Gambusia affinis*.**

A monument to *G. affinis* erected at Sochi, a Russian town on the Black Sea. The fish is commemorated because of its pivotal role in the eradication of malaria from southern Russia in the mid-twentieth century.

## 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)



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

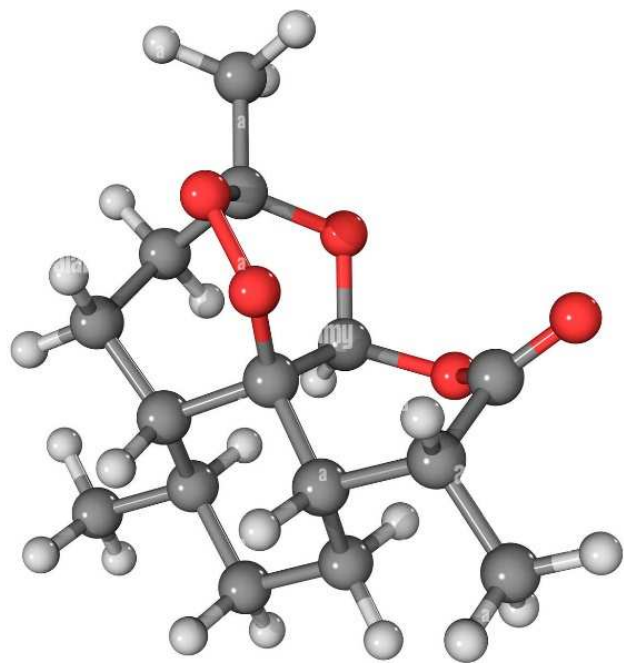
In addition to the widespread problem of multiple drug resistance in *P. falciparum*, vector control has failed in many countries because of insecticide resistance or other factors, some of them socioeconomic. Protection of the populations of endemic countries remains an elusive target. These obstacles 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.



# Léčba malárie

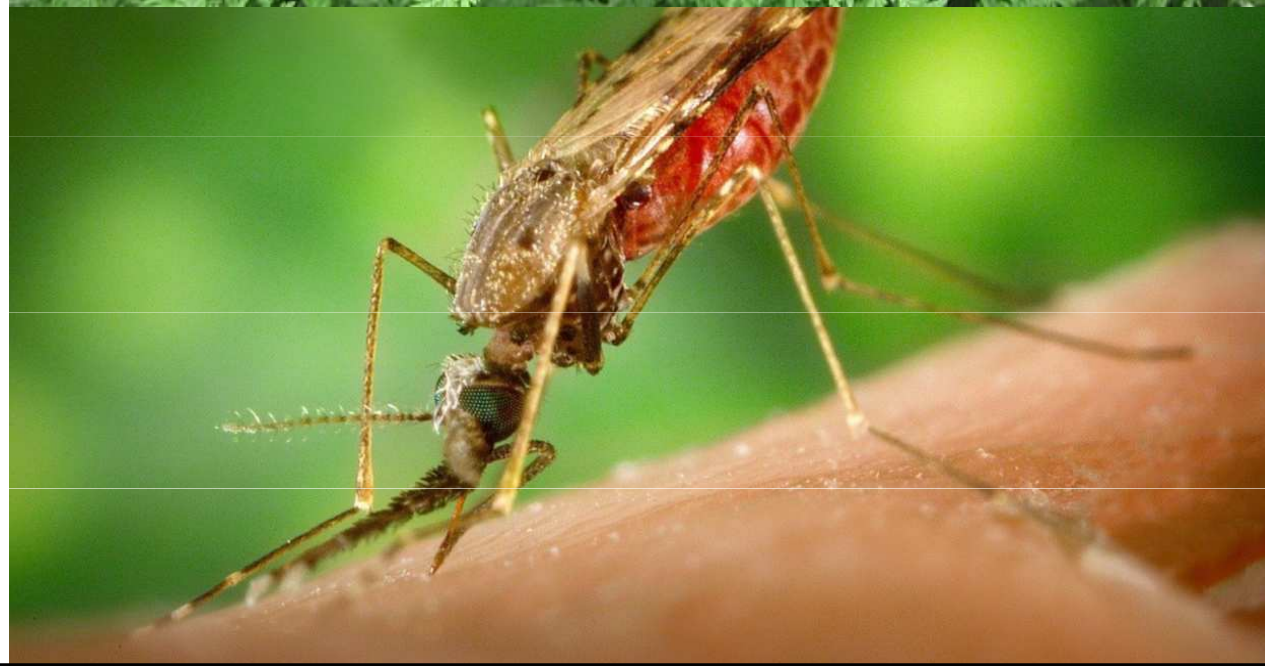
- Nejefektivnější léčbou malárie je **artemisinová kombinovaná terapie (ACT)**. Léky ACT jsou jen mírně toxické, mají málo vedlejších účinků a proti parazitovi účinkují velice rychle. Na mnoha místech, kde Lékaři bez hranic působí, jsou ale léky ACT jen obtížně dostupné.
- **Moskytiéry postříkané** dlouhodobě účinkujícími insekticidy jsou důležitým **způsobem kontroly malárie**. V oblastech, kde je nemoc endemická, distribuují Lékaři bez hranic moskytiéry těhotným ženám a dětem do pěti let, které jsou nejnáchylnější k těžké malárii.

# Artemisinin účinné antimalarikum (*Artemisia annua*)



alamy

Image ID: 25496T  
www.alamy.com

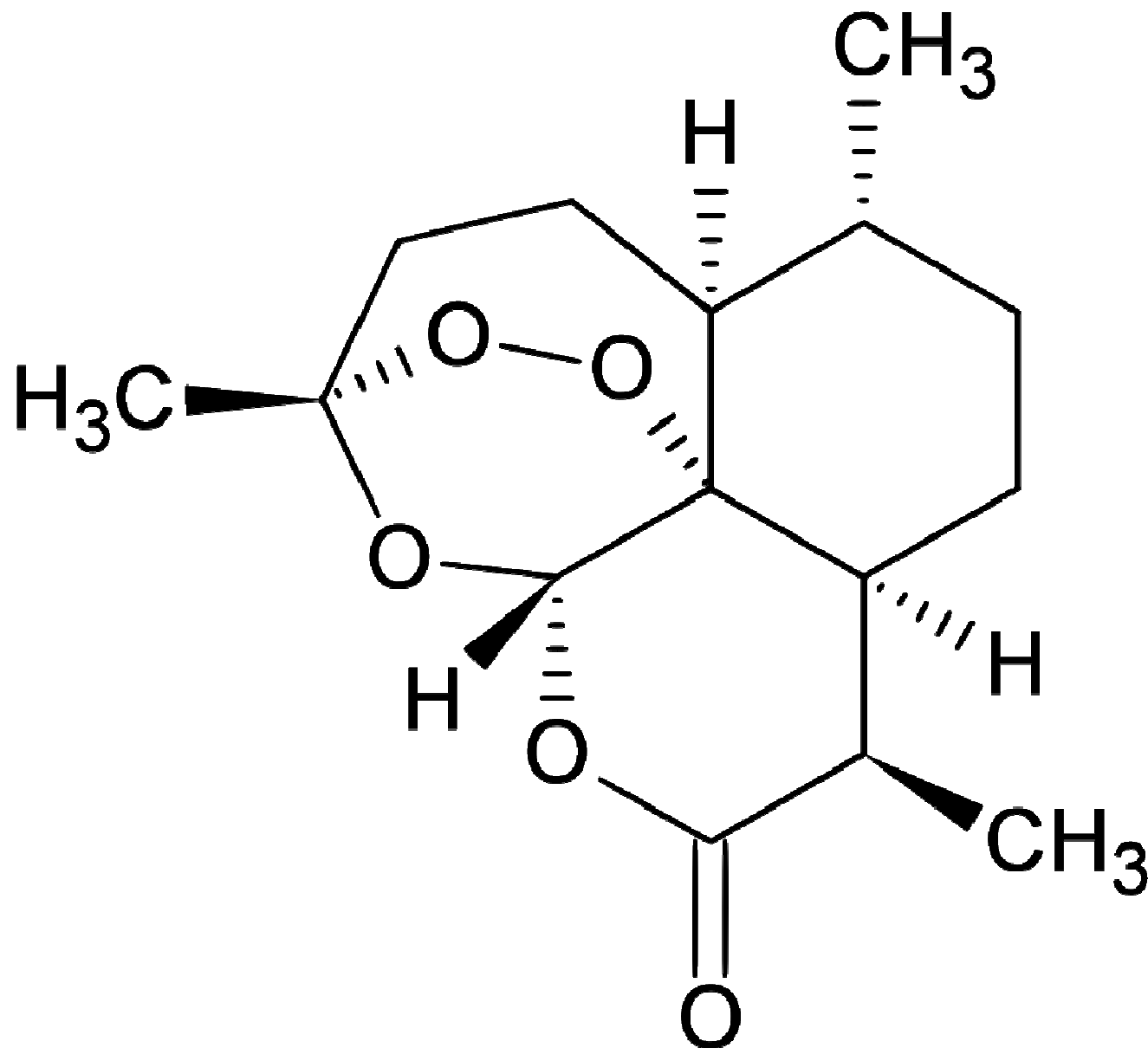


# Artemisin – *Artemisia annua*

- **Artemisinin** je přírodní extrakt z pelyňku druhu *Artemisia annua*. Chemicky patří mezi seskviterpenické laktony a používá se jako lék proti malárii. Antimalarický účinek artemisininu objevila **čínská farmakoložka Tchu Jou-jou v 70. letech 20. století, za což dostala v roce 2015 Nobelovu cenu**. V současnosti se artemisinin produkuje pomocí geneticky modifikovaných kvasinek a existuje celá řada polosyntetických derivátů (artemether).
- Artemisinin je účinný prokazatelně **proti *Plasmodium falciparum***, jakož i dalším druhům plasmodií. Světová zdravotnická organizace doporučuje v léčbě malárie **použití artemisininu v kombinaci s jinou chemickou látkou jako je například meflochin a lumefantrin** atd., aby se předcházelo vzniku rezistence proti artemisininům. Vzhledem k jejich rychlému metabolismu v těle artemisininy nepůsobí preventivně, nýbrž **pouze terapeuticky**. (artesunát, dihydroartemisinin).



# Schéma chemické struktury artemisininu



# Chinovník lékařský – chinin

**Chinovník** (*Cinchona*), dříve nazývaný také **chinovník**, je rod rostlin z čeledi mořenovité.

Jsou to stromy nebo keře s jednoduchými vstřícnými listy a pětičetnými květy v bohatých vrcholových květenstvích. Plodem je tobolka s mnoha semeny.

Rod zahrnuje asi 24 druhů a je rozšířen výhradně v tropické Střední a Jižní Americe. Kůra chinovníků obsahuje účinné alkaloidy, z nichž nejvýznamnější je chinin, používaný zejména k léčbě malárie.

Nejznámějším druhem je chinovník lékařský, pro produkci chininu je však v dnešní době převážně pěstován jiný, blízce příbuzný druh *Cinchona calisaya*, vyznačující se vyšším obsahem alkaloidů.





# Chinovník pýřitý



Chinovník pýřitý na Havaji



Detail květu chinovníku pýřitého



Plody chinovníku pýřitého



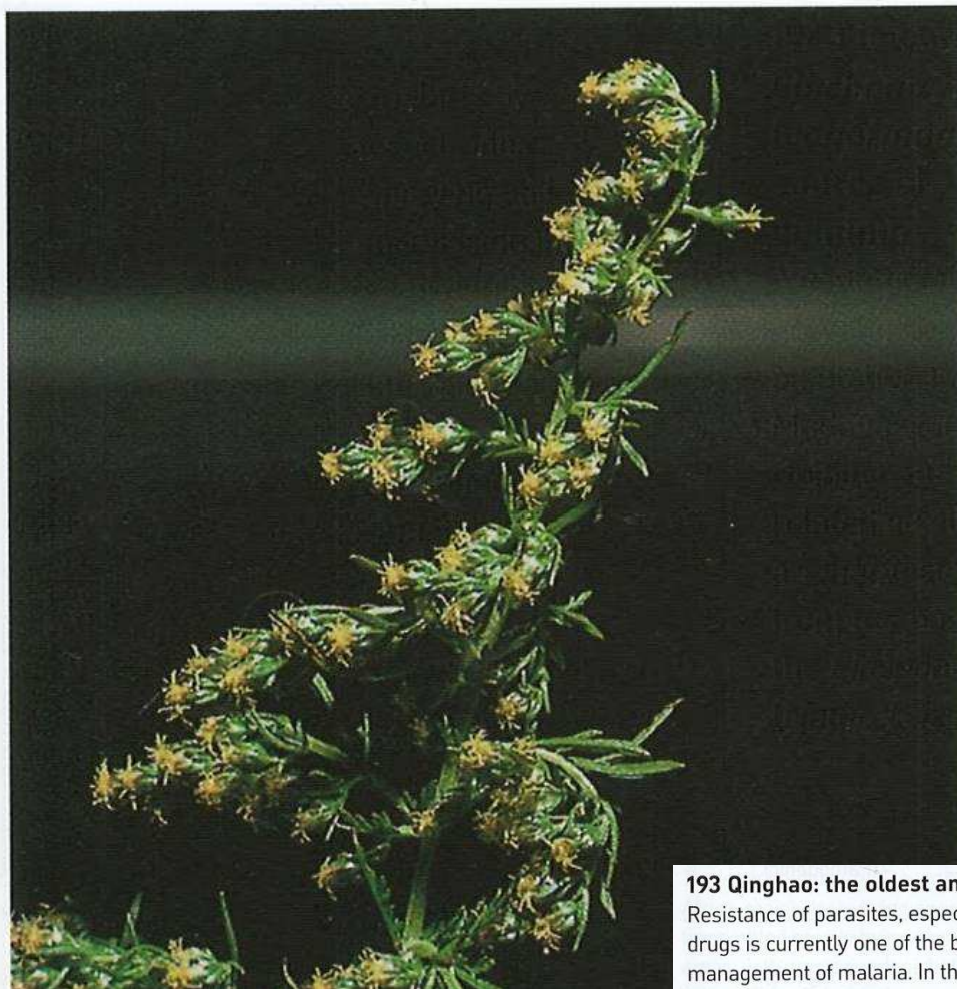
Květenství *C. calisaya*



Chinovníková kúra

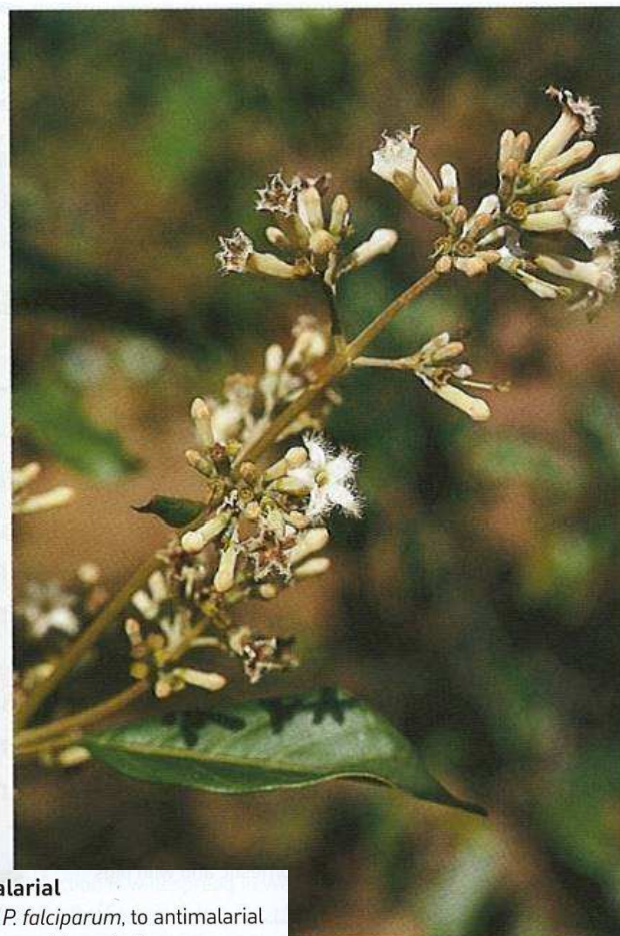


# Rostlina *Cinchona ledgeriana*



## 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)

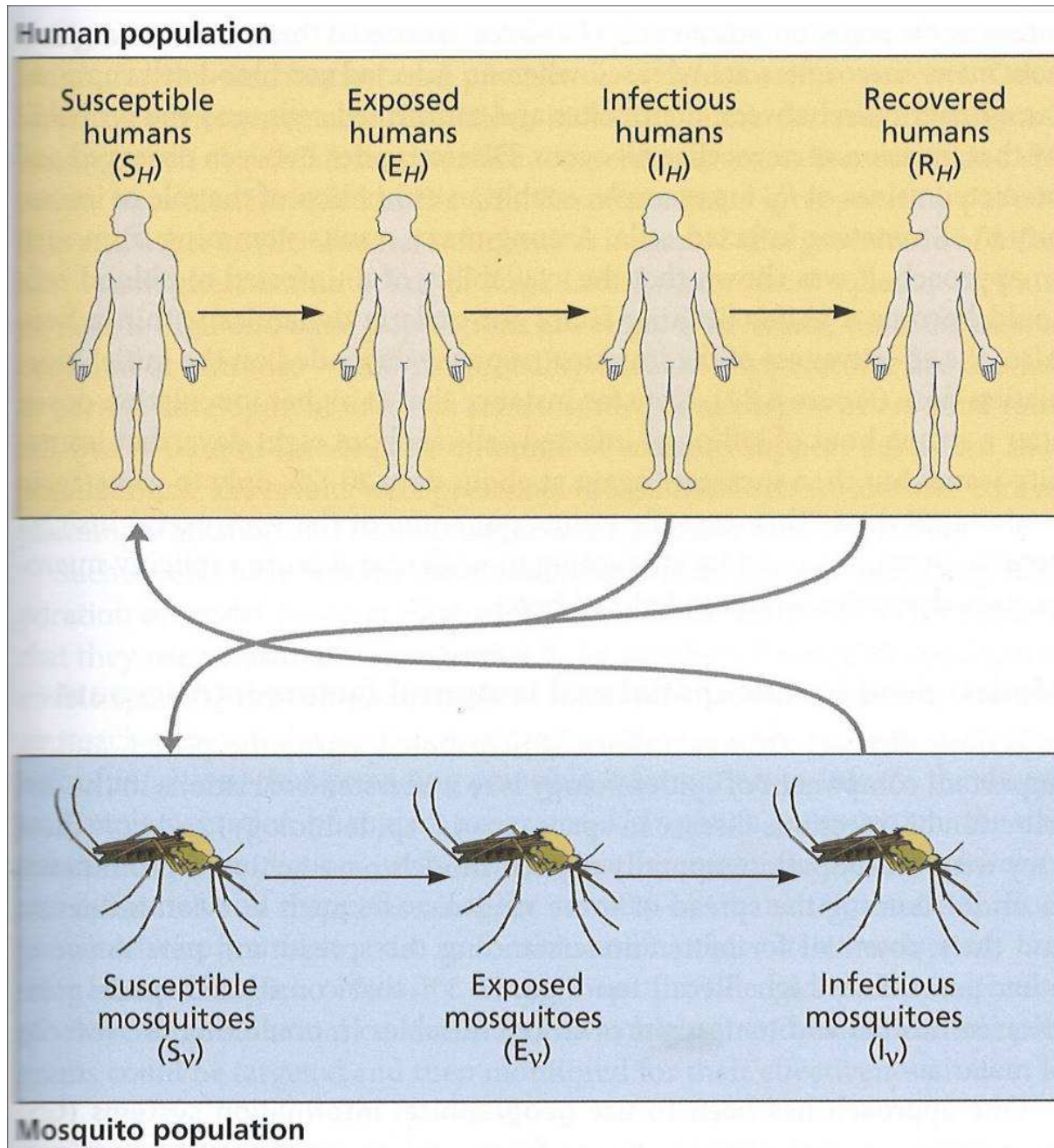


## 194 Flowers of *Cinchona ledgeriana*, the source of quinine

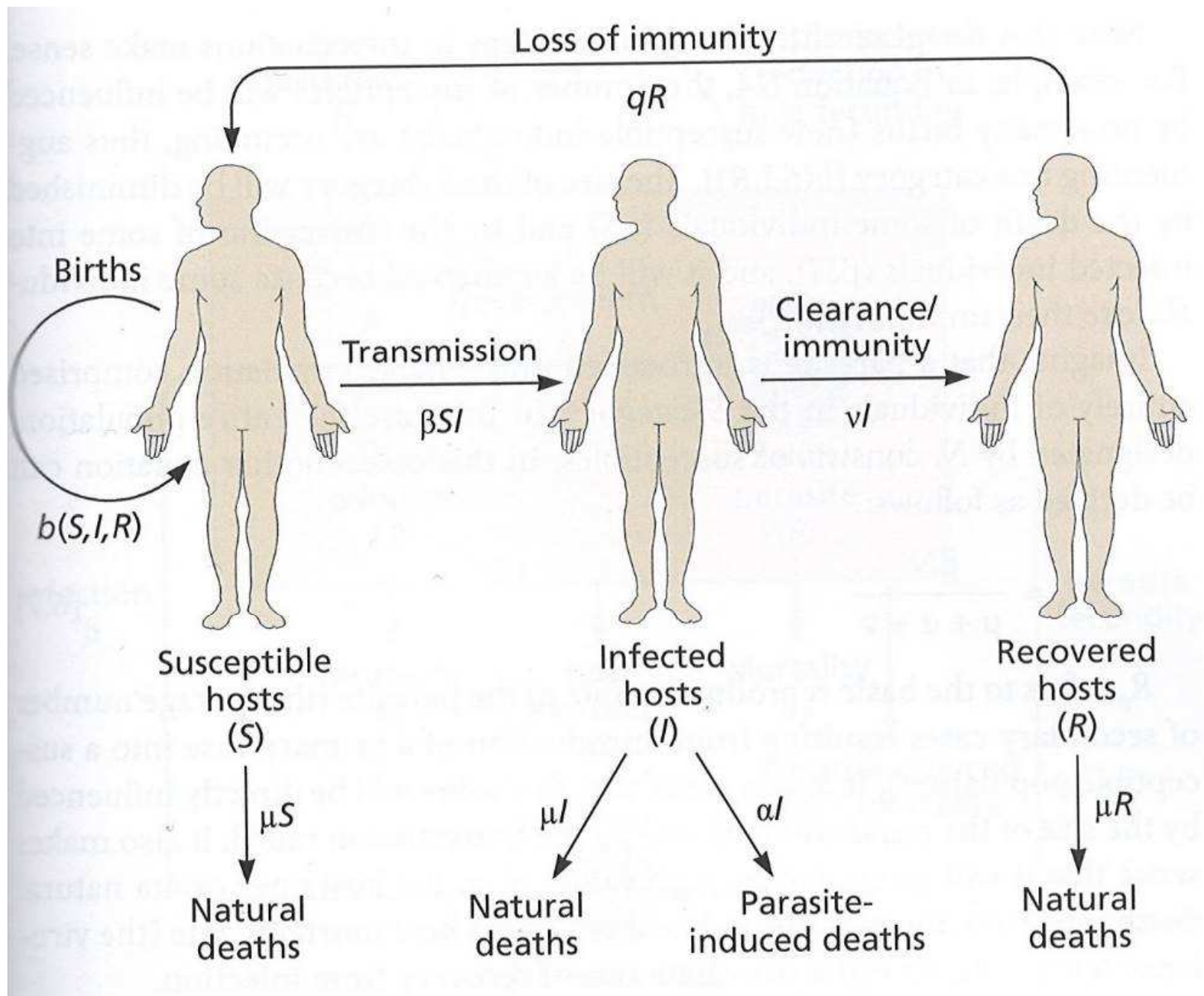
A young plant growing in a plantation in Madagascar. Quinine and related alkaloids are harvested from the bark of the *Cinchona* tree. (Natural size)



# Model šíření malárie

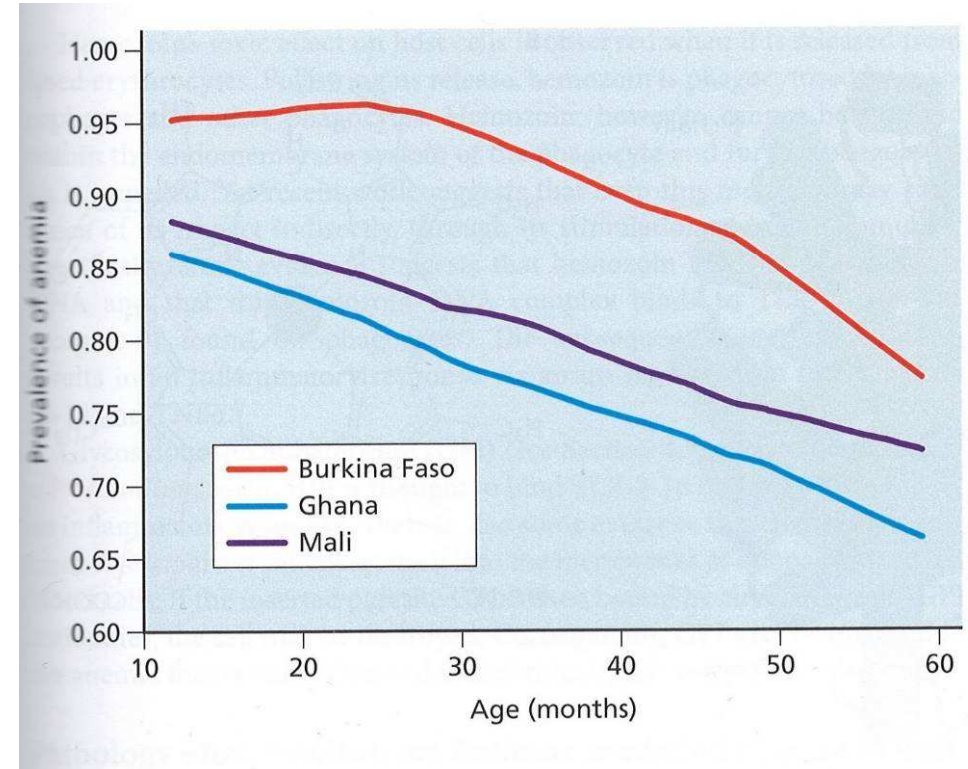
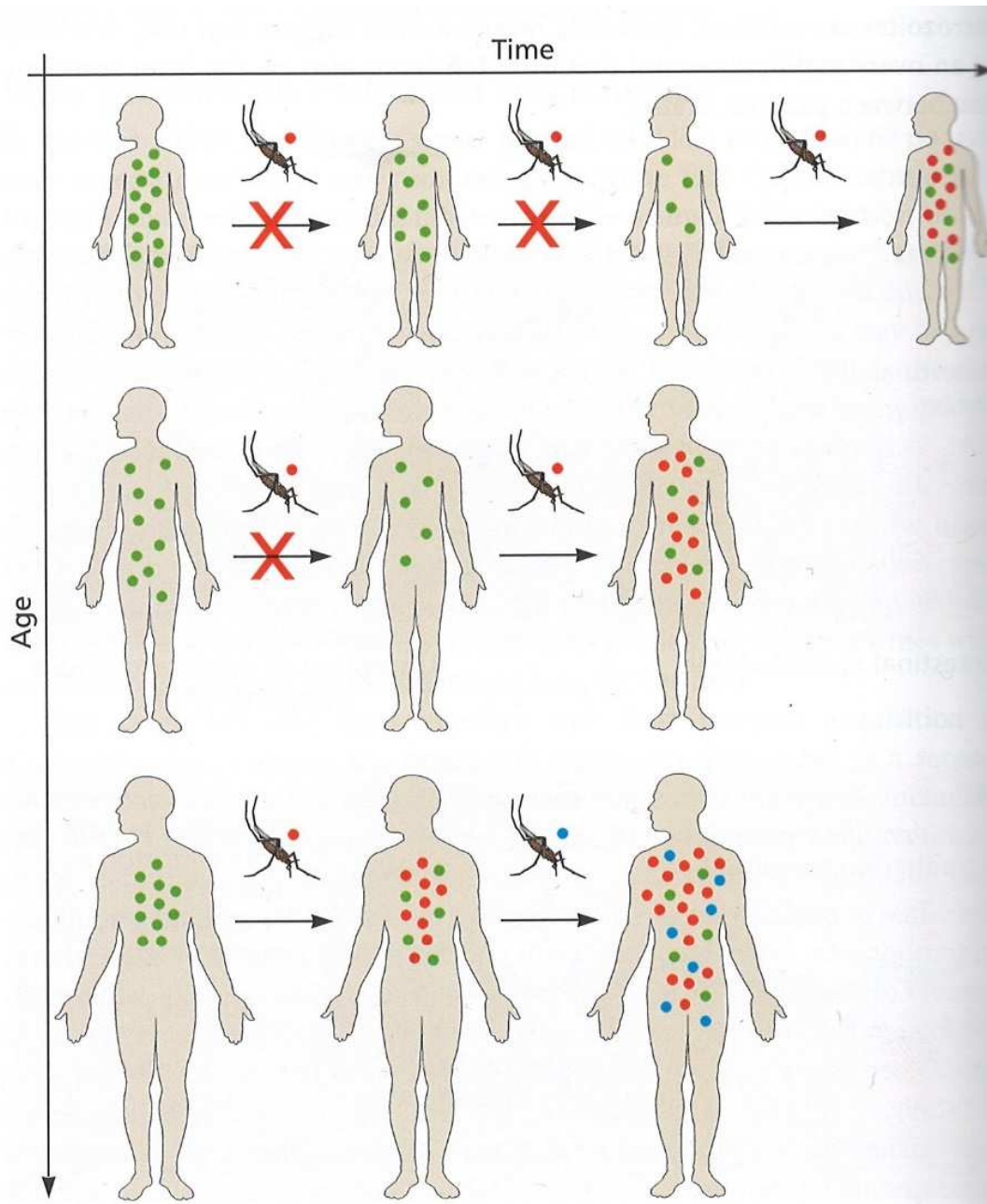


# Základní SIR model pro mikroparazity

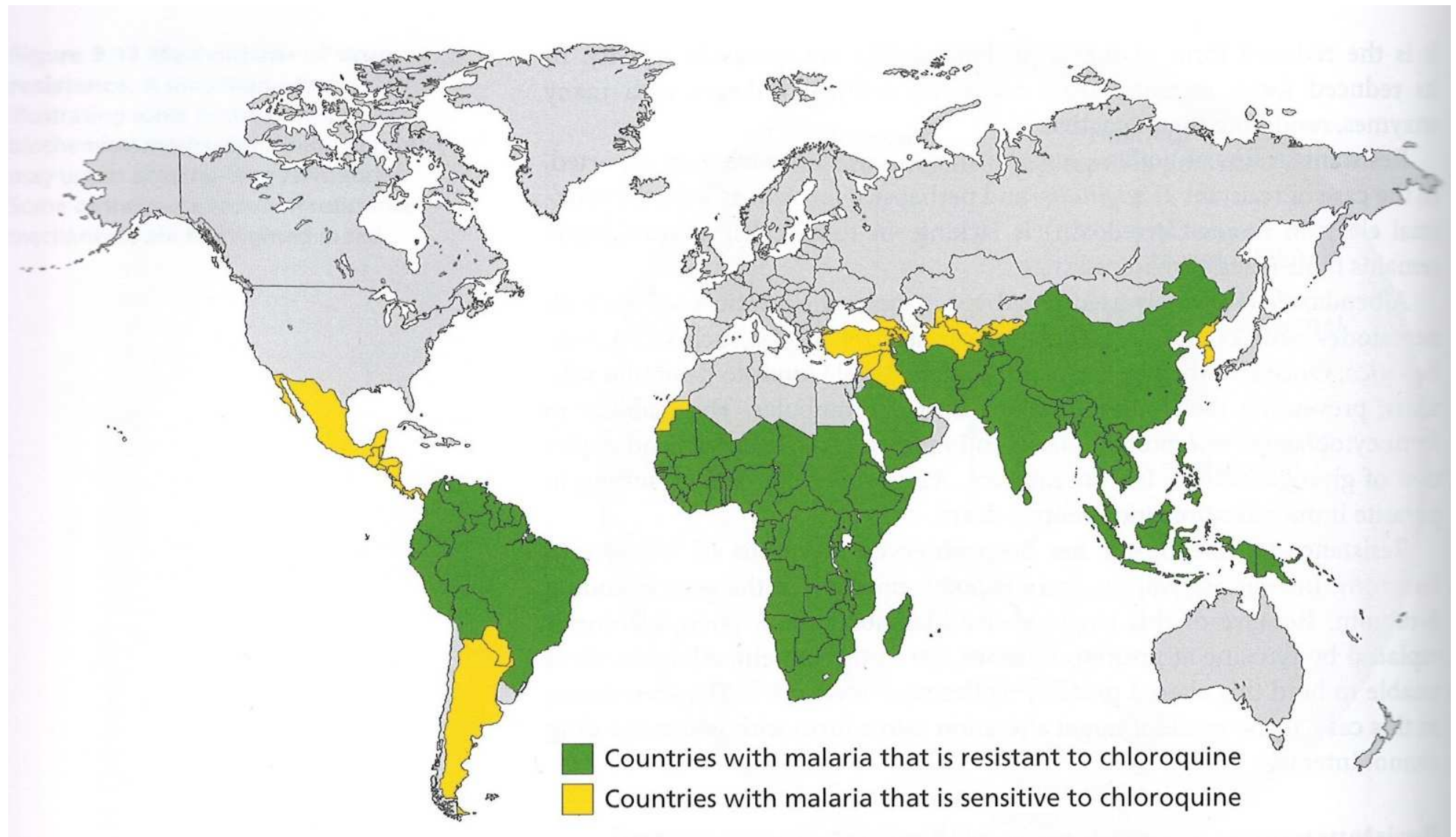




# Závislost ochrany proti malárii na věku

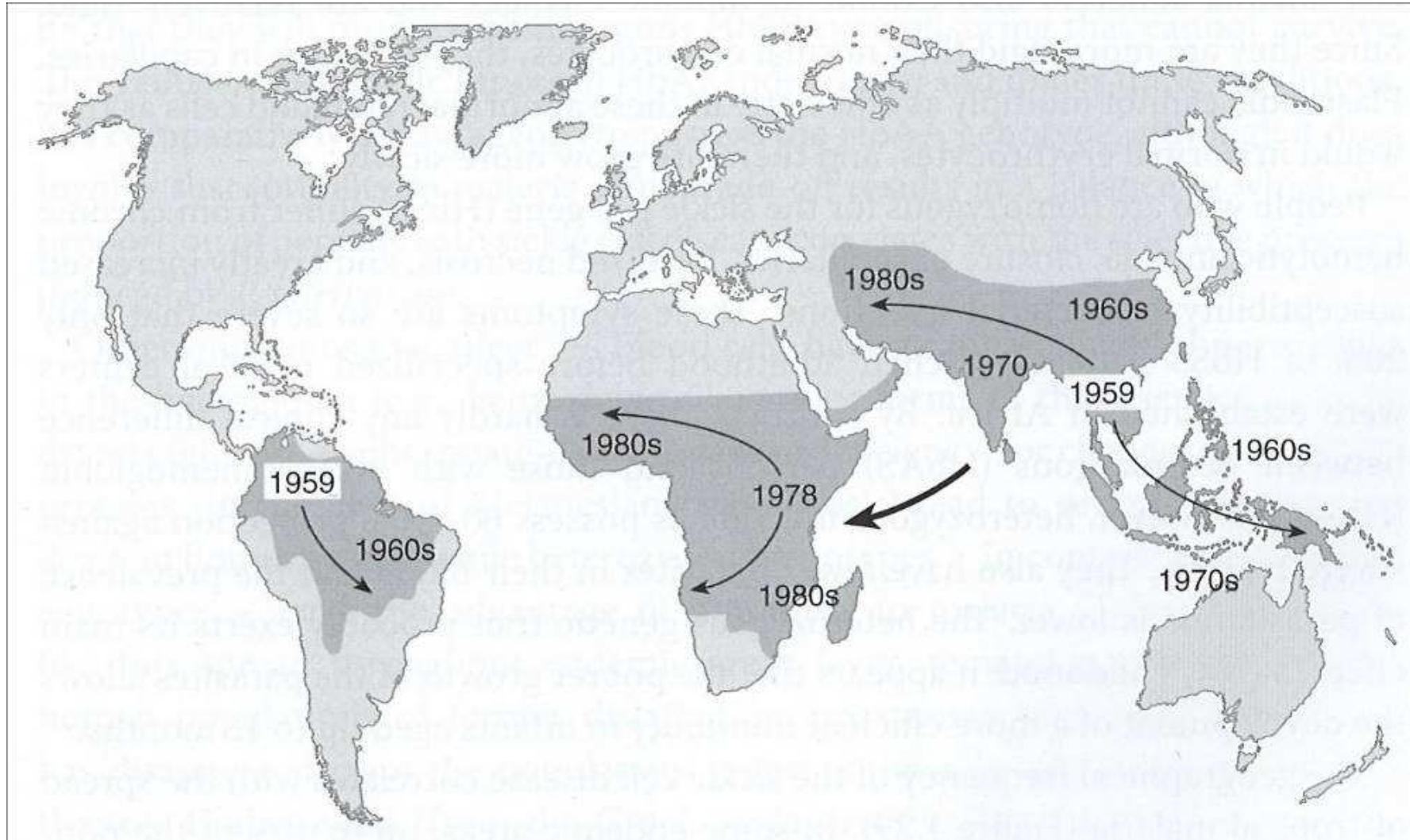


# Distribuce rezistence vůči antimalariku Chloroquinu



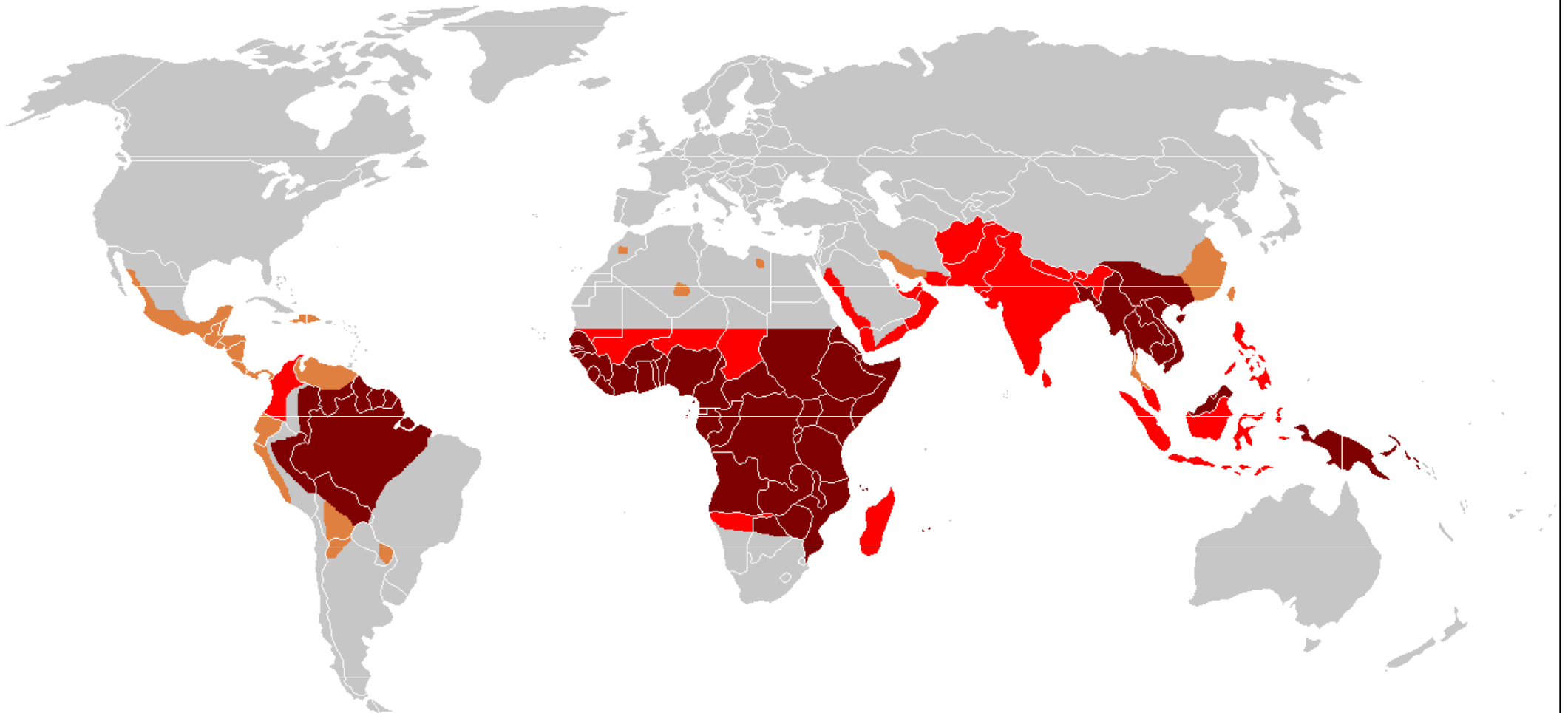


# Chronologie celosvětového šíření rezistence vůči chlorochinu u *Plasmodium falciparum*





# Rozšíření malárie ve světě



Výskyt malárie rezistentní na chlorochin



*Plasmodium falciparum* nebo chlorochinová rezistence



Zvýšený výskyt chlorochinové nebo multirezistentní malárie

# Chlorochin

**Chlorochin** je široce používané **chinolinové léčivo**, jehož účinek je **podobný chininu**. Používá se především jako **antimalarikum** – po podání se tato látka **koncentruje v tělech původců malárie a blokuje jejich metabolické pochody**. Byl vyvinut během amerického programu hledajícího antimalarika za druhé světové války.

**Chlorochin** je lék primárně používaný k prevenci a léčbě **malárie v oblastech**, kde malárie zůstává citlivá na její účinky. Některé typy malárie, rezistentní kmeny a komplikované případy obvykle vyžadují jinou nebo dodatečnou medikaci. Chlorochin se také příležitostně používá pro **amébiázu**, která se vyskytuje ***mimo střeva, revmatoidní artritidu a lupus erythematodes***.

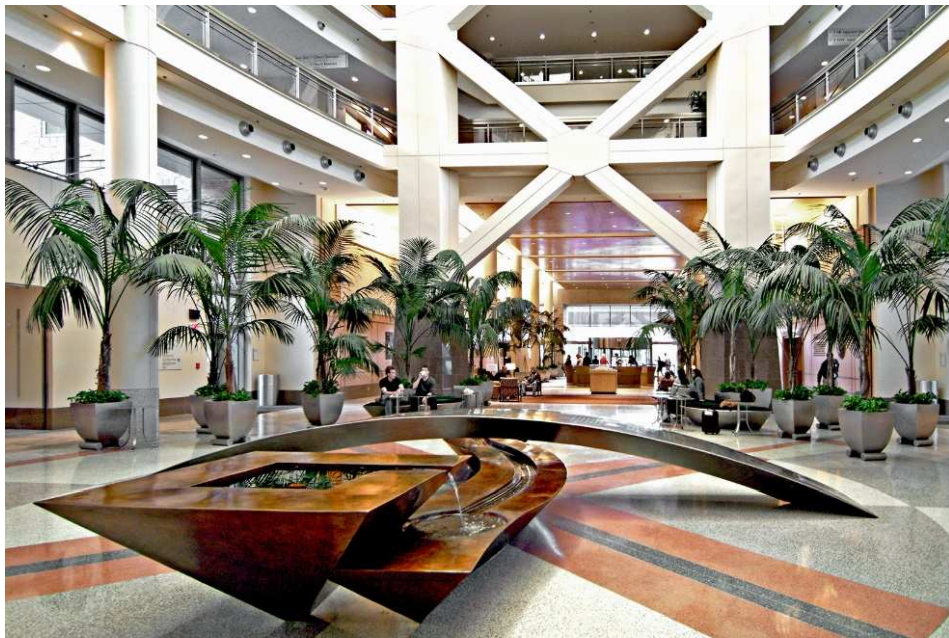
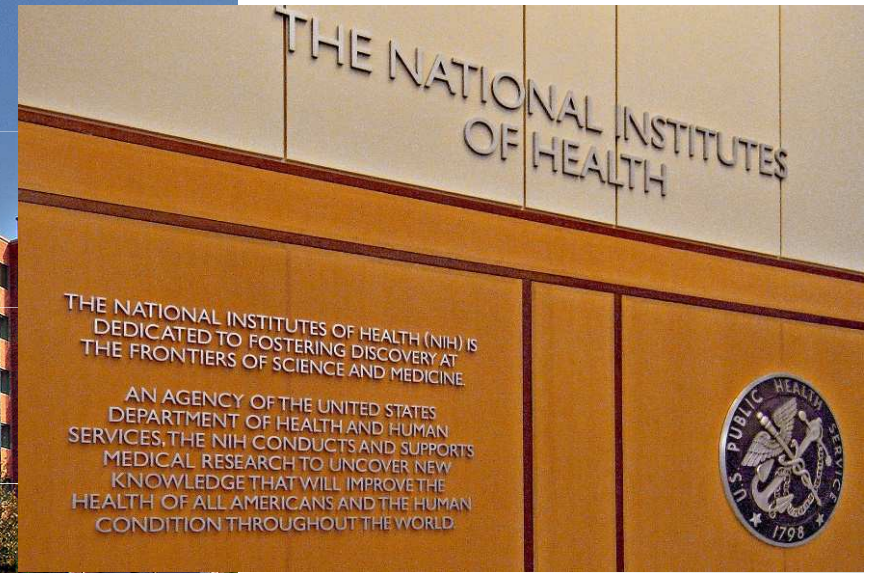
I když to nebylo formálně studováno v těhotenství, zdá se, že je bezpečný. Byl studován k léčbě **COVID-19 na začátku pandemie**, ale tyto studie byly z velké části zastaveny v létě 2020 a **NIH** nedoporučuje jeho použití pro tento účel. Užívá se ústy.

**Mezi nežádoucí účinky** patří rozmazané vidění, nevolnost, zvracení, křeče v břiše, bolesti hlavy, průjem, otoky nohou/kotníků, dušnost, bledé rty/nehty/kůže, svalová slabost, snadná tvorba modřin/krvácení, sluchové a psychické problémy.



# NIH - kampus National Institutes of Health Bethesda v Marylandu

NIH - Centrum klinického výzkumu





# Lékařské využití

Chlorochin byl objeven v roce 1934 Hansem Andersagem. Je na seznamu základních léků Světové zdravotnické organizace. **Je dostupný jako generický lék.**

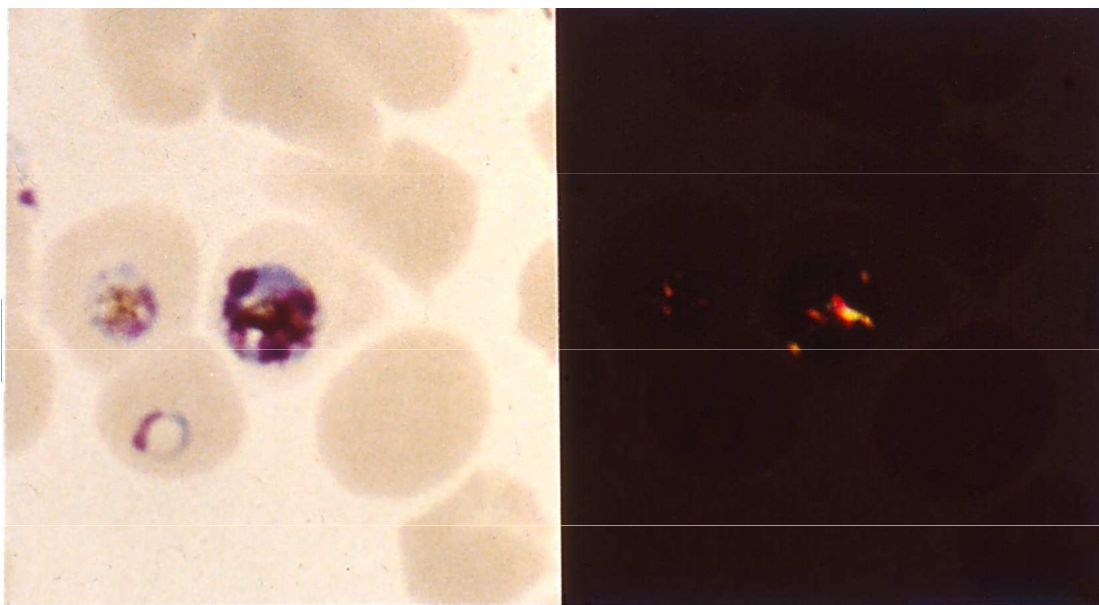
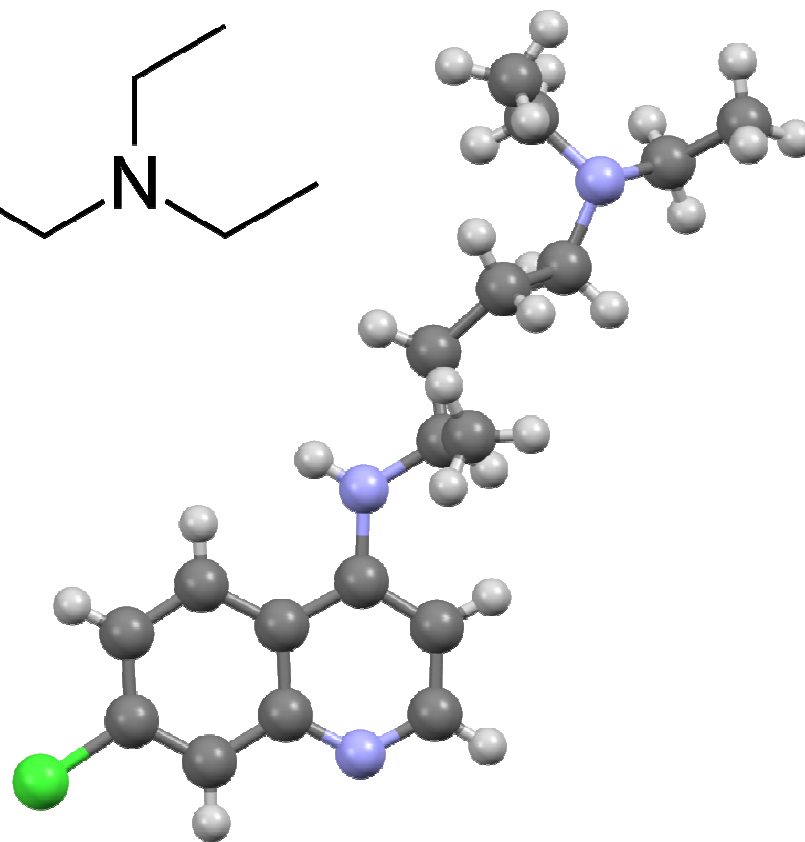
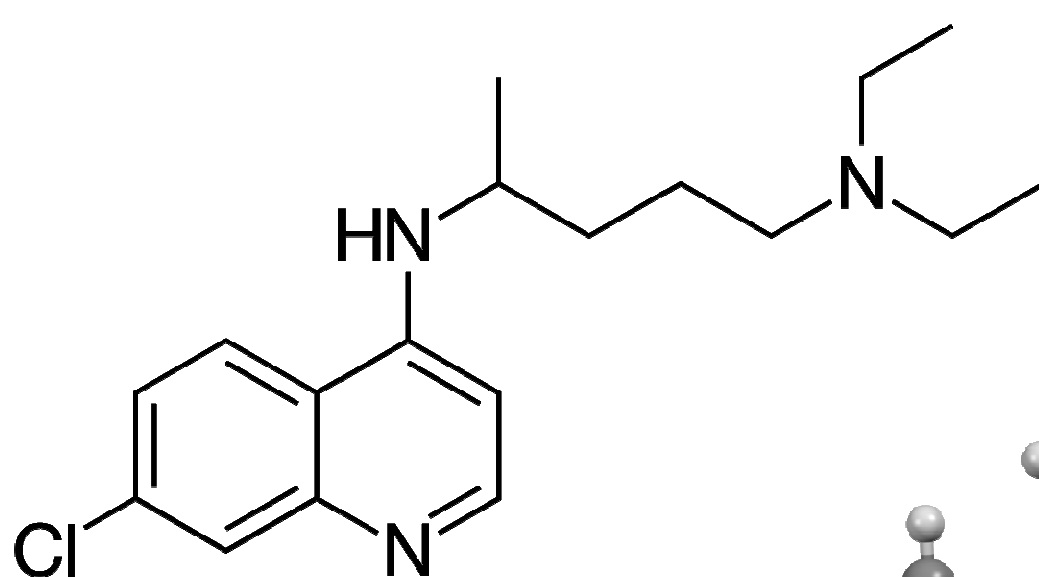
*(Generika jsou ekvivalenty originálních léčivých přípravků, které mohou přijít na trh po vypršení jejich patentové ochrany. Generické léky se na trhu objevují buď jako značkové, s vlastní ochrannou známkou, nebo neznačkové, používající zjednodušený název příslušné účinné látky).*

Chlorochin byl široce používán při **hromadném podávání léků**, což mohlo přispět ke **vzniku a šíření rezistence**. Před použitím se doporučuje zkontrolovat, zda je chlorochin v dané oblasti stále účinný.

V oblastech, kde je přítomna rezistence, mohou být místo toho použita **jiná antimalarika**, jako **je meflochin nebo atovachon**.

**Centra pro kontrolu a prevenci nemocí nedoporučují léčbu malárie samotným chlorochinem kvůli účinnějším kombinacím.**

# Strukturální schéma léku proti malárii.



**Hemozoin formace v *P. falciparum*:**  
Mnoho antimalarik je silnými inhibitory  
růstu krystalů hemozoinu.

# Chlorochin - lékové interakce

Chlorochin má řadu **lékových interakcí**, které by mohly být klinicky znepokojivé:

- **Ampicilin** – hladiny mohou být sníženy chlorochinem;
- **Antacida** – mohou snížit absorpci chlorochinu;
- **Cimetidin** – může inhibovat metabolismus chlorochinu; zvýšení hladiny chlorochinu v těle;
- **Cyklosporin** – hladiny mohou být zvýšeny chlorochinem; a dále
- **Meflochin** – může zvýšit riziko křečí.

**Těhotenství** - nebylo prokázáno, že by chlorochin měl škodlivé účinky na plod, pokud se používá v doporučených dávkách pro profylaxi malárie. Malé množství chlorochinu se vylučuje do mateřského mléka kojících žen. Tento lék však lze bezpečně předepsat kojencům, účinky nejsou škodlivé. Ženám, které jsou těhotné nebo plánují otěhotnět, se stále nedoporučuje cestovat do oblastí s rizikem malárie.

**Starší lidé** - neexistuje dostatek důkazů, které by určily, zda je chlorochin bezpečný pro podávání lidem ve věku 65 let a starším. Vzhledem k tomu, že je vylučován ledvinami, měla by být toxicita pečlivě sledována u osob se špatnou funkcí ledvin, což je pravděpodobnější případ u starších osob.



# Světová zdravotnická organizace: infografika, která uvádí, že hydroxychlorochin nezabraňuje onemocnění nebo úmrtí na COVID-19.

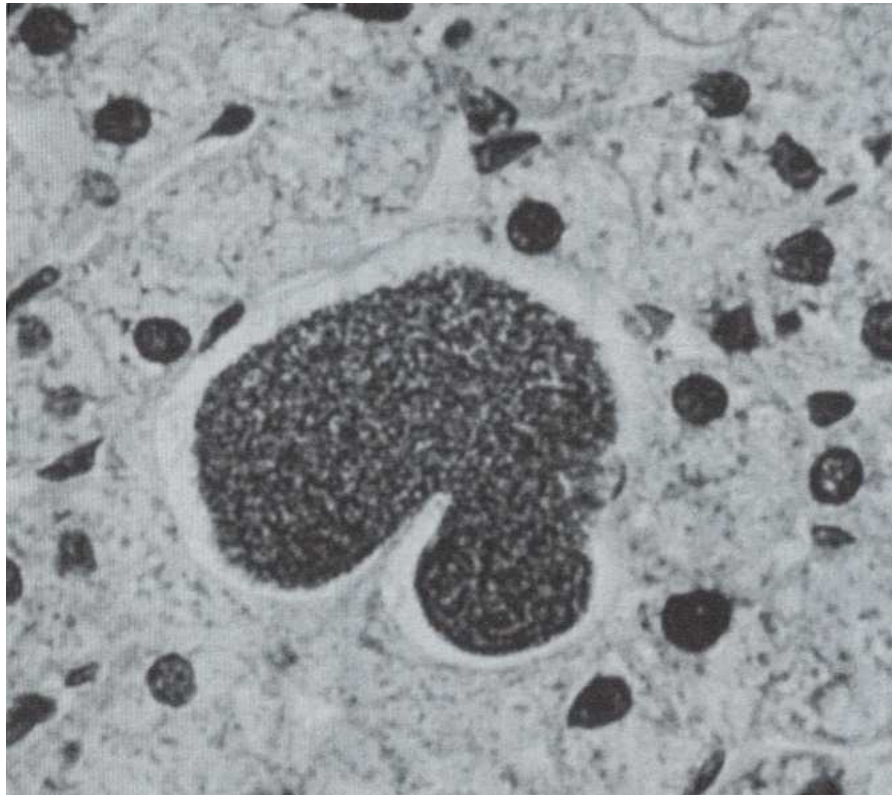
**FACT: Clinical trials confirm  
that hydroxychloroquine  
does not prevent illness or  
death from COVID-19.**

.....

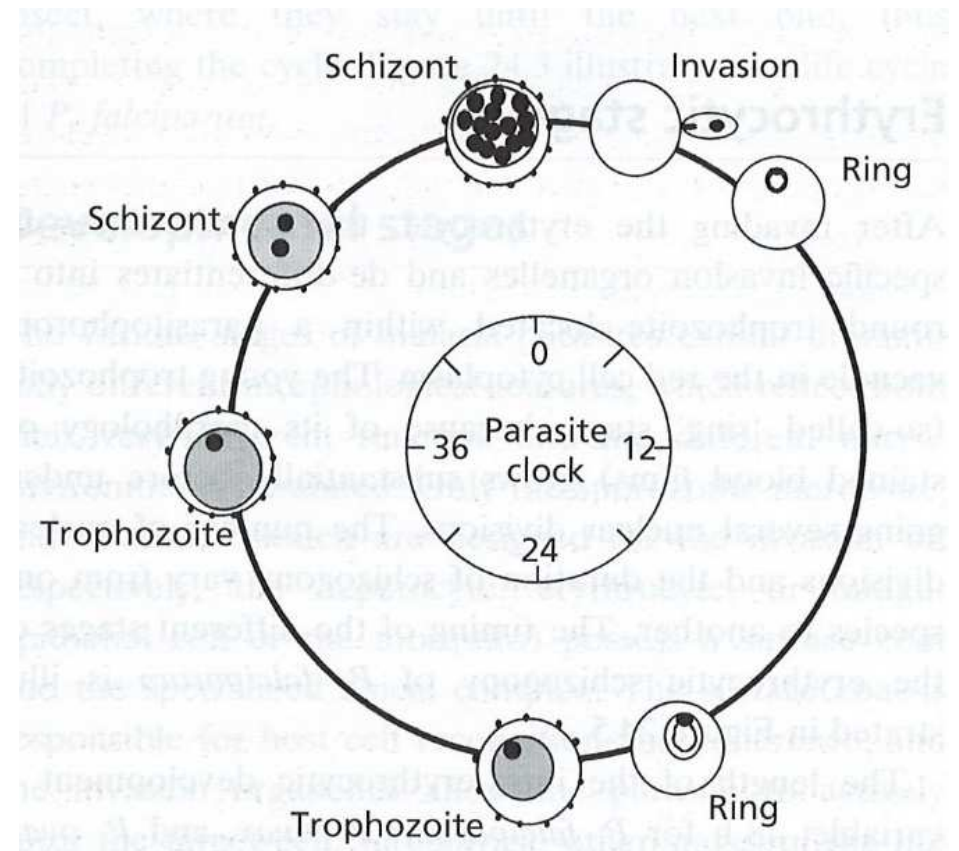
Hydroxychloroquine or chloroquine, a common treatment for malaria and certain autoimmune diseases, has been studied as a preventative treatment for COVID-19. Evidence from these studies shows that hydroxychloroquine has little to no impact on illness, hospitalization, or death.



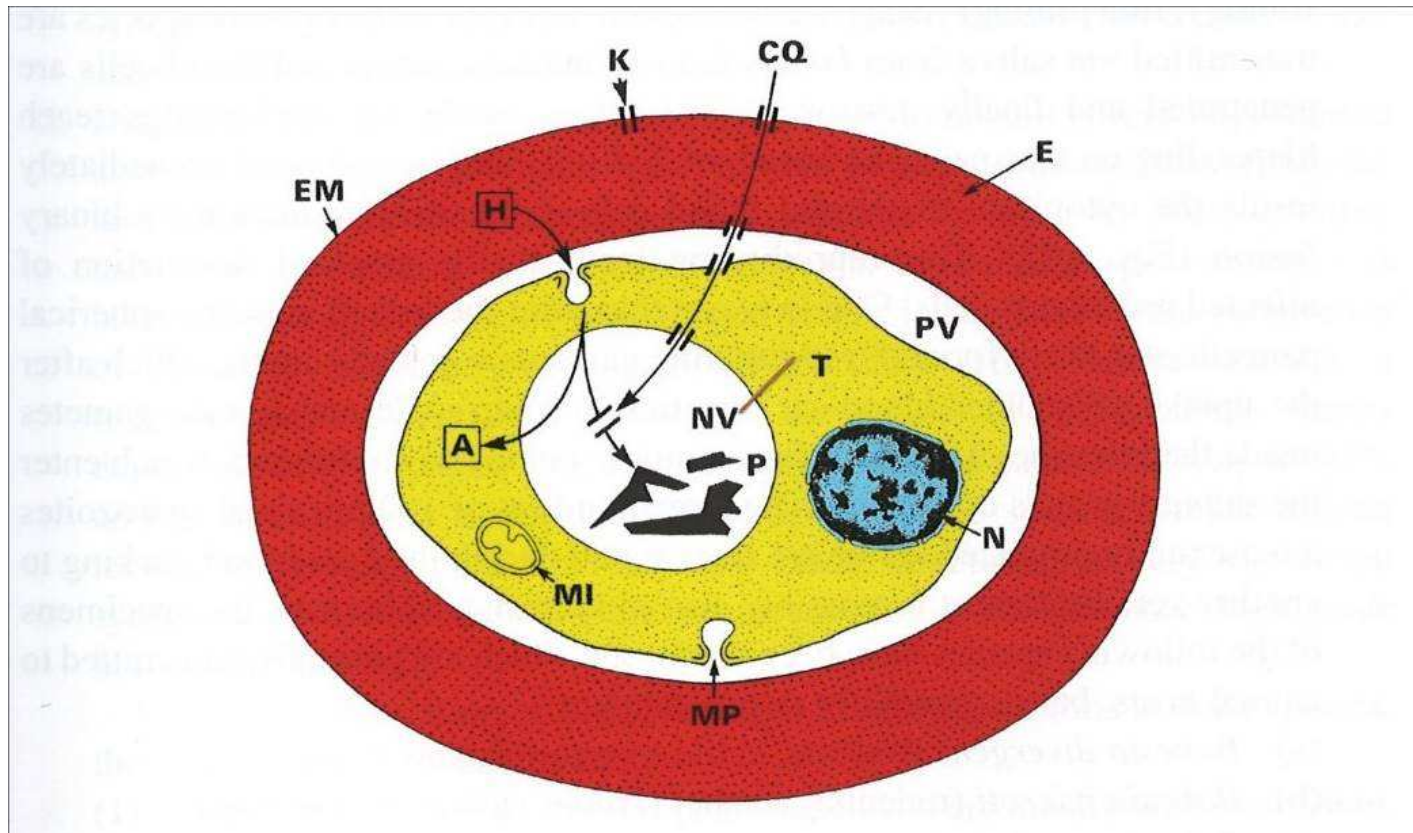
# Časový průběh intra-erytrocytárního cyklu *Plasmodium falciparum*



Jaterní pre-erytrocytární schizont



# Schéma znázorňující působení chloroquinu na intraerytrocytární stádia malarických plasmodií

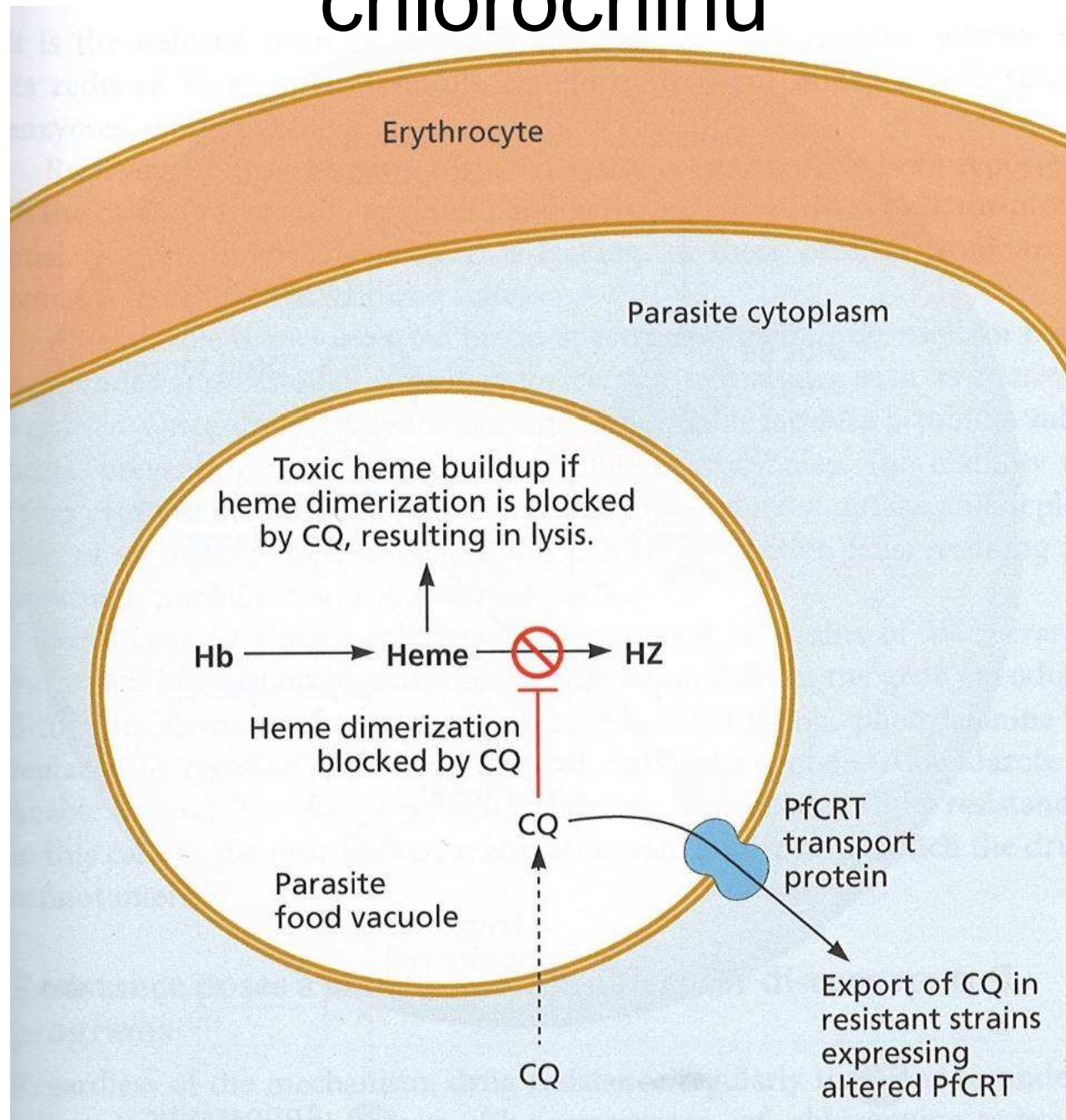


## Diagram působení Chlorochinu (CQ) na intraerytrocytární stadia Plasmodia:

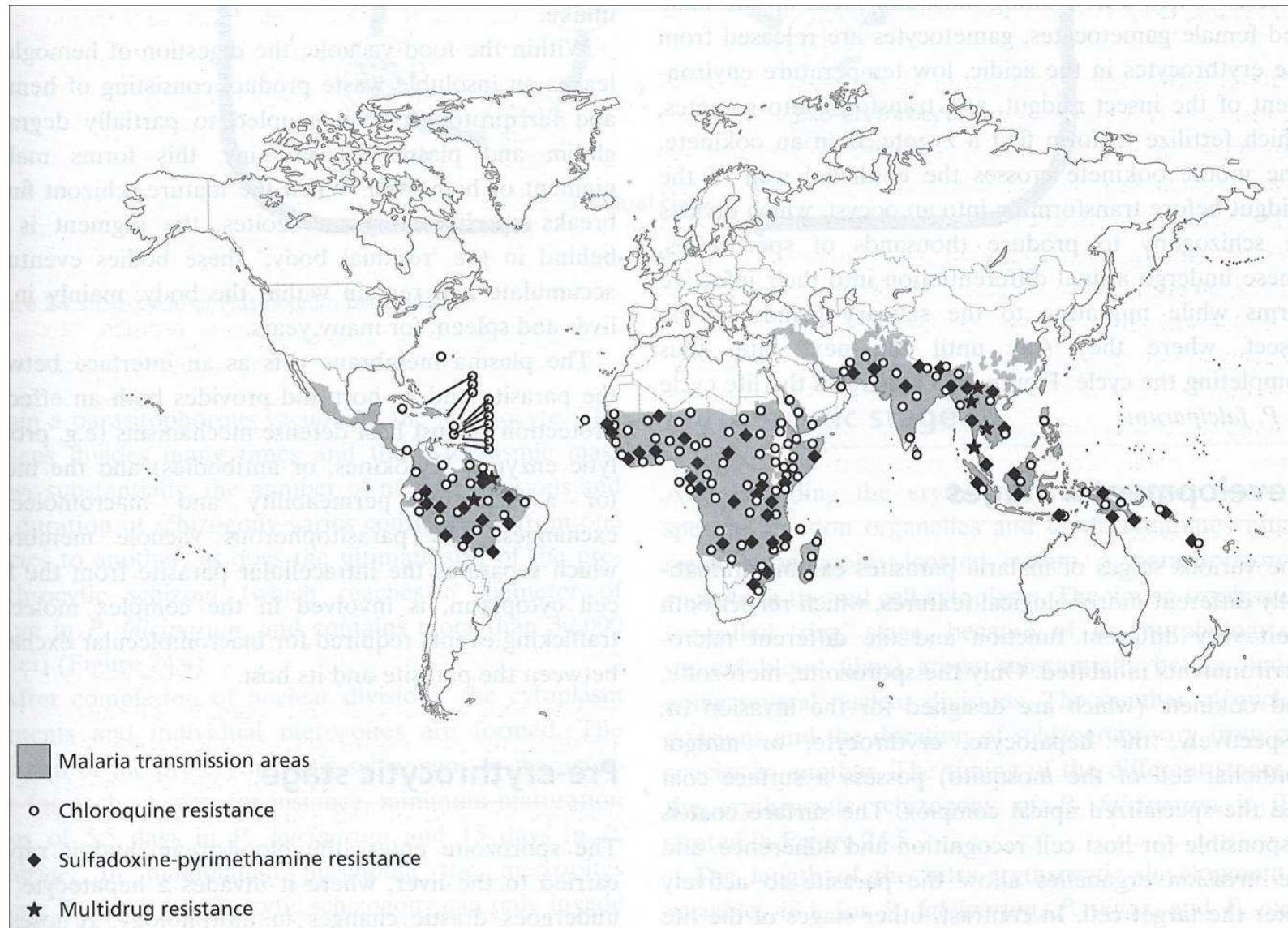
CQ proniká několika kanály (K) dovnitř parazitoformní vakuoly (PV) napadeného erytrocytu. CQ blokuje trávení hemoglobinu (H) zatímco globin dává vznik aminokyselinám (A), které jsou transportovány do cytoplasmy. **Legenda:** A – aminokyseliny; E – erytrocyt; EM – membrána erythrocytu; MI – mitochondrie; MP – mikroporus – cytostom, P – pigment- zbytek hemu; PV – parazitoformní vakuola; N - jádro



# Mechanismus rezistence vůči chlorochinu

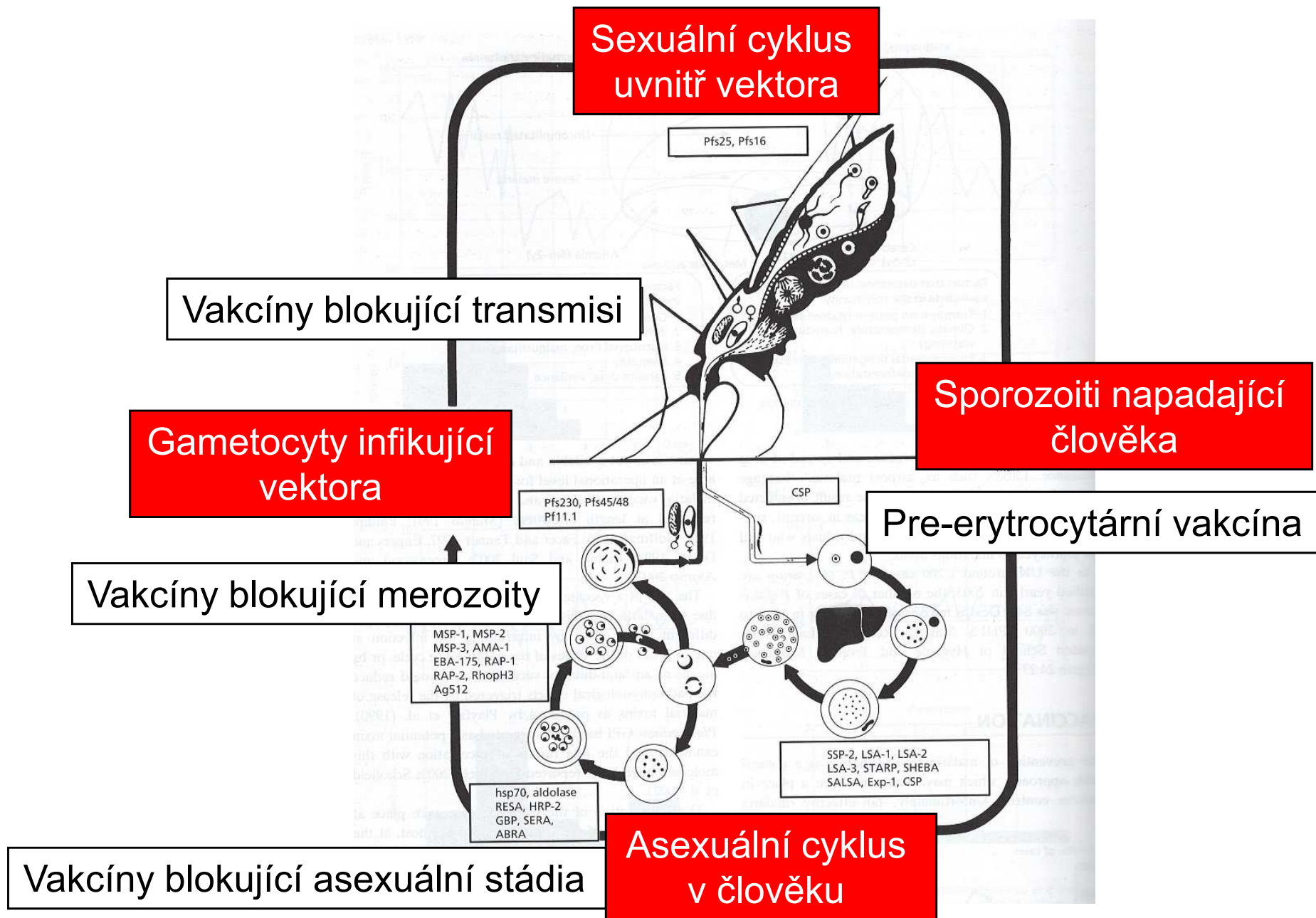


# Oblasti šíření malárie a rezistence *Plasmodium falciparum* (2001)





# Možné cíle pro vancíny proti malárii

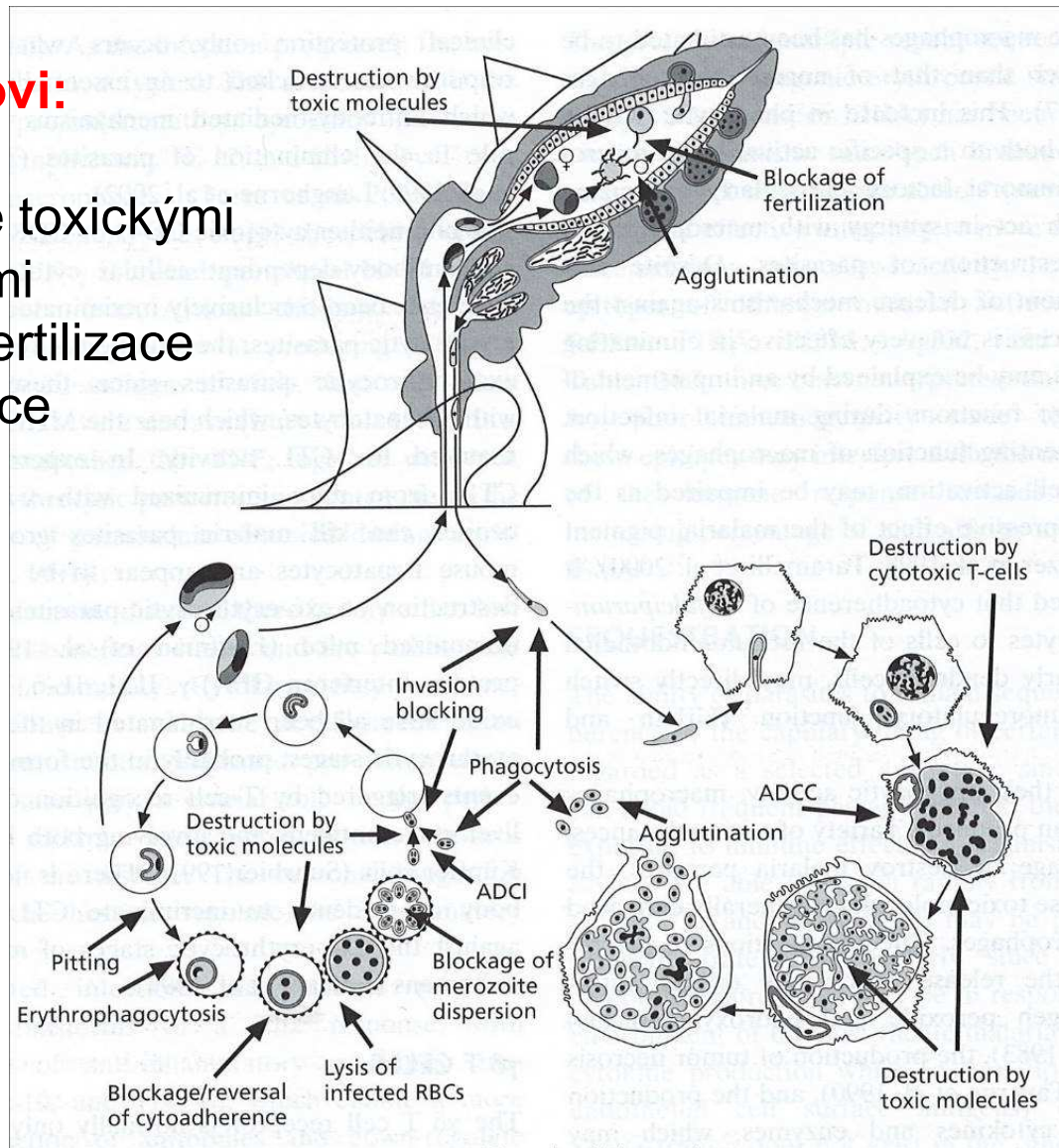




# Cílové body imunitního efektorového mechanismu v průběhu cyklu rodu *Plasmodium*

## V komárovi:

Destrukce toxickými molekulami  
Blokáda fertilizace  
Aglutinizace



## V člověku

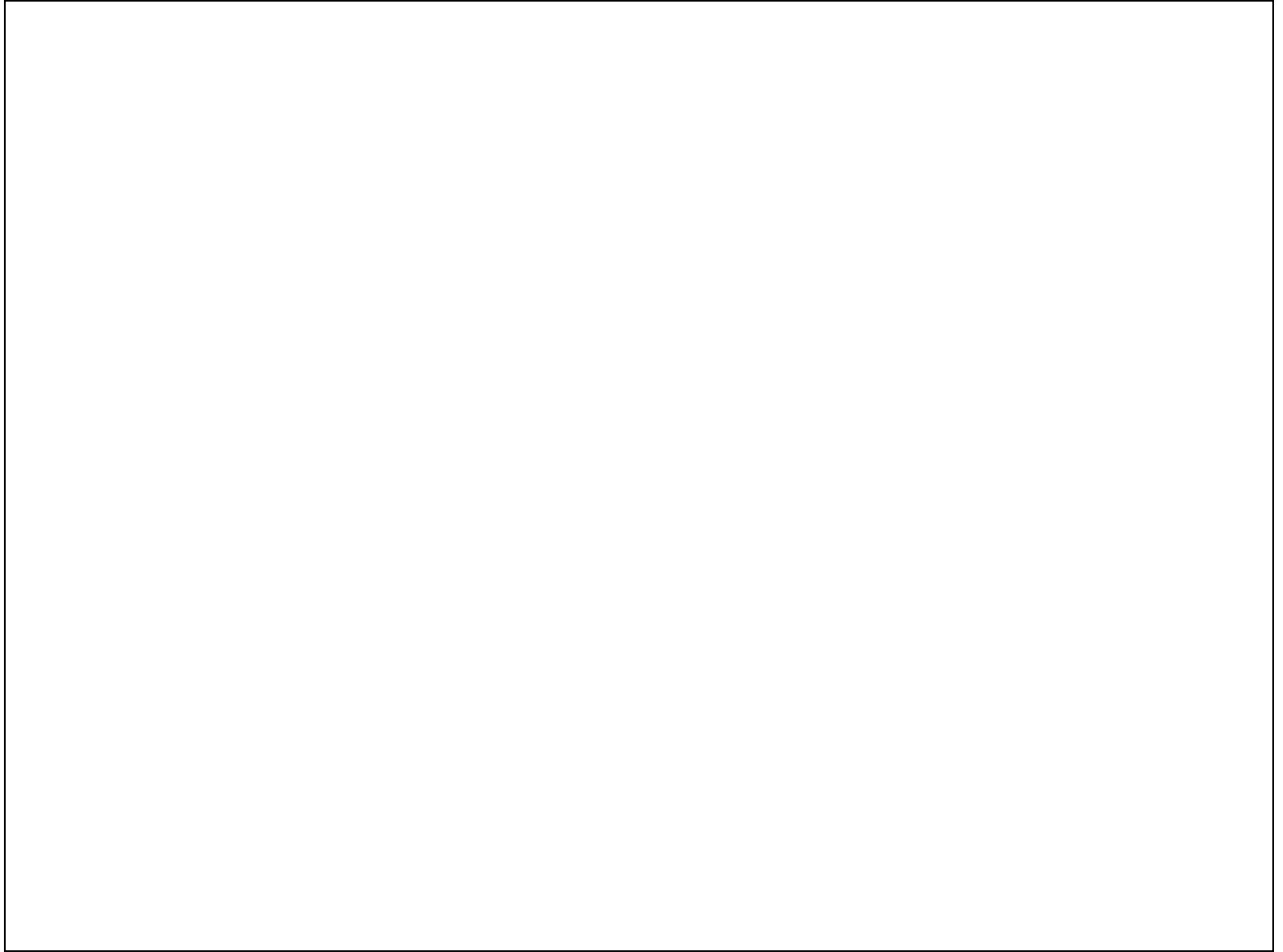
Destrukce cytotoxickými T buňkami  
Destrukce toxickými molekulami  
Aglutinizace  
Blokáda disperze merozoitů  
Fagocytoza  
Blokáda invaze  
Lyze napadených RBCs  
Blokáda cytoadherence  
Erythrofagocytoza  
ADCC  
ADCI  
Pitting

## 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	-

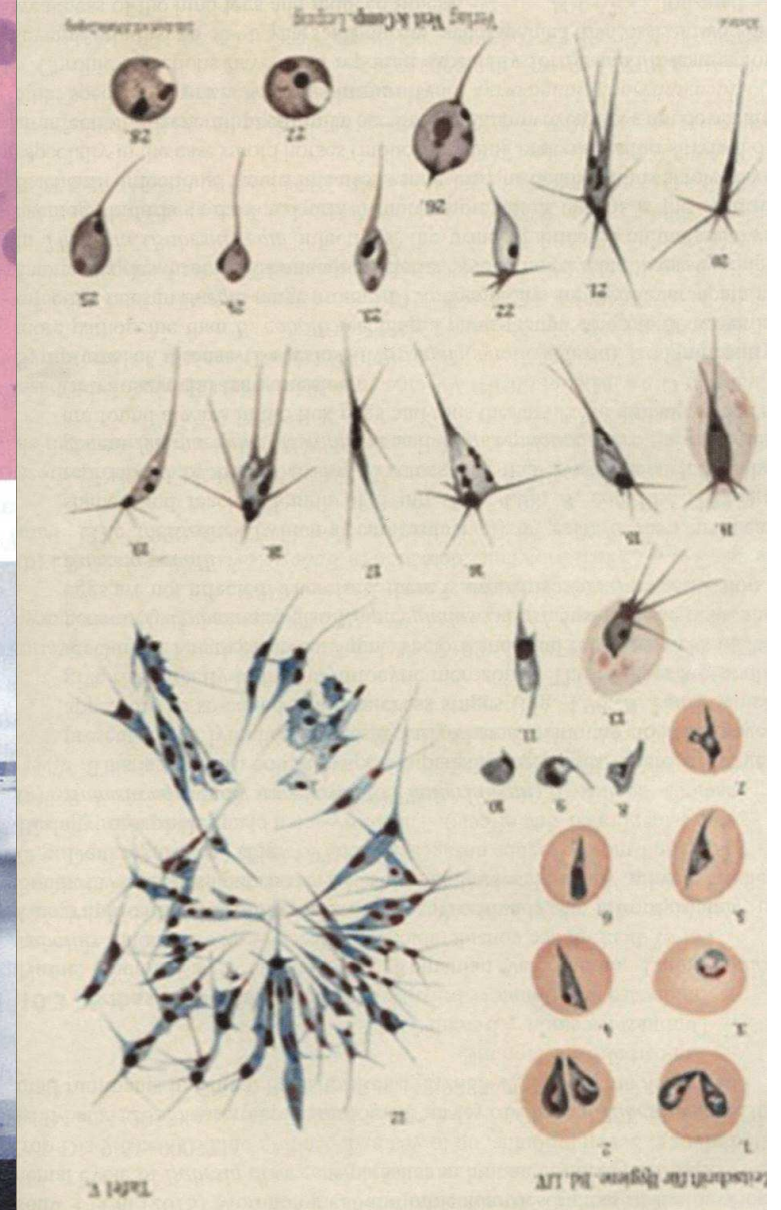
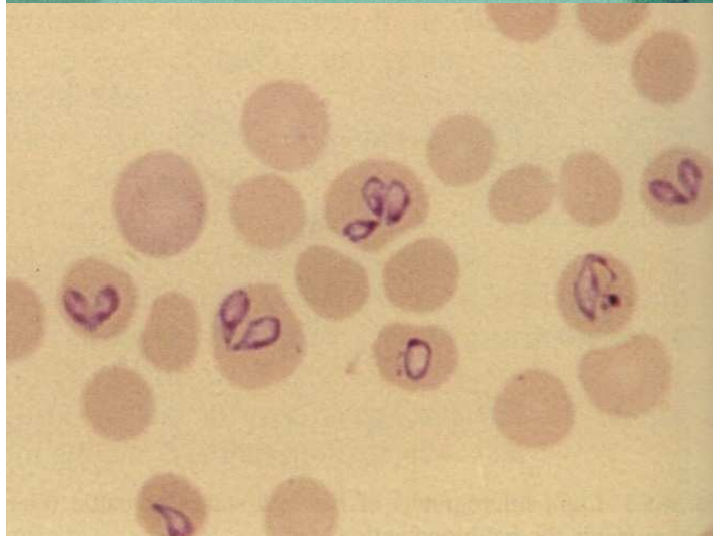
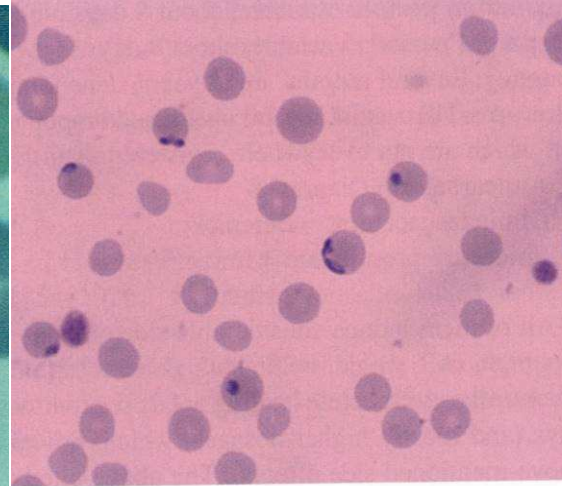
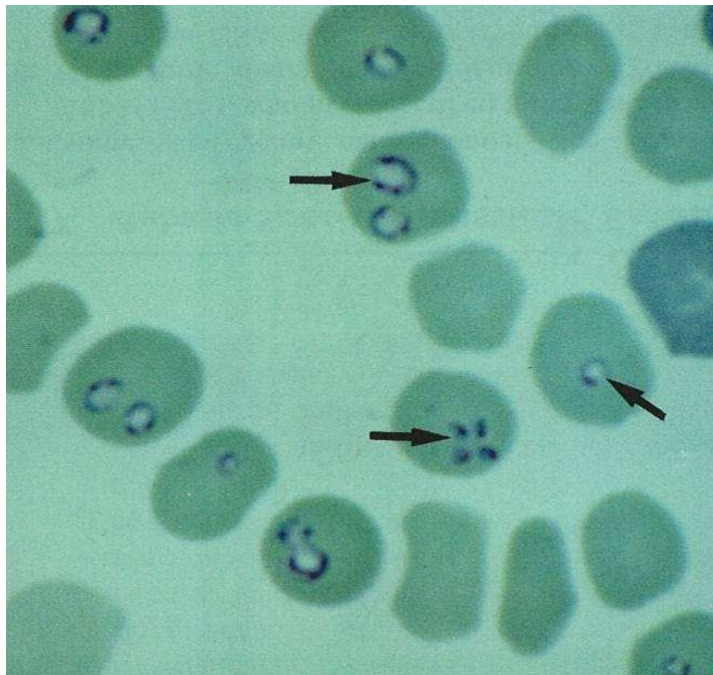
**Děkuji za pozornost !**





**Babesie**

# Babesie paraziti člověka a zvířat



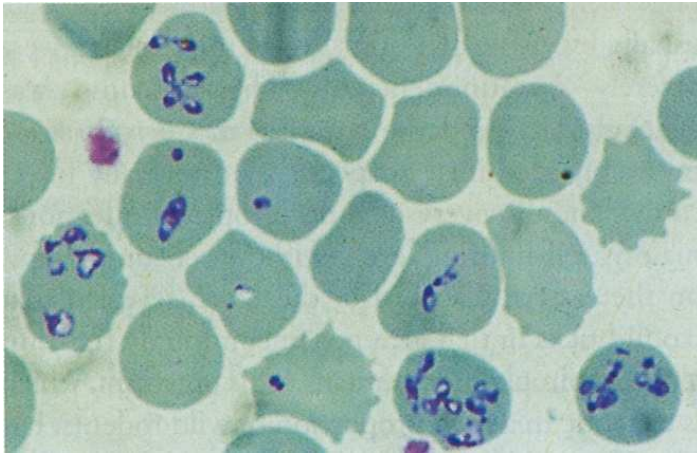


# Apicomplexa – Babesia - klasifikace

**Table 5** The protozoa (phylum Apicomplexa) of medical importance

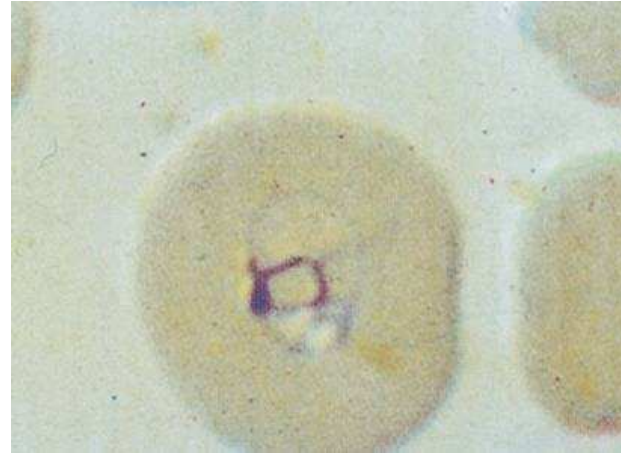
Phylum	Subclass	Order	Family	Genus and Species
<i>Sarcomastigophora</i> (see <b>Tables 17</b> and <b>18</b> )				
<i>Ciliophora</i> (see <b>Table 17</b> )				
<i>Microspora</i> (see <b>Table 19</b> )				
<i>Apicomplexa</i>				
	Piroplasmata		Babesiidae <sup>1</sup>	<i>Babesia bovis</i> <i>B. divergens</i> <i>B. microti</i> <i>Babesia</i> sp. Near <i>odocoilei</i>
	Coccidiasina	Eucoccidiorida		
		Suborder Haemospororina	Plasmodiidae	<i>Plasmodium (Plasmodium) vivax</i> <i>P. (P.) ovale</i> <i>P. (P.) malariae</i> <i>P. (P.) knowlesi</i> <sup>2</sup> <i>P. (Laverania) falciparum</i>
		Suborder Eimeriorina	Sarcocystidae	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Sarcocystis hominis</i> <sup>3</sup> <i>S. suihominis</i> <sup>4</sup> <i>Sarcocystis</i> spp. <sup>5</sup>
			Eimeriidae	<i>Isospora belli</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i>
			Cryptosporidiidae	<i>Cryptosporidium hominis</i> <i>C. parvum</i> <i>Cryptosporidium</i> sp. near <i>parvum</i> <sup>6</sup>

# Babesie v krvinkách člověka



## 100 *Babesia divergens* in human blood

Human infection with species of piroplasm transmitted by the bite of the tick *Ixodes ricinus* infected from cattle is a rare occurrence. Infection in normal people with this piroplasm may give rise to a self-limiting fever and parasitaemia, as in the case of infection with the rodent parasite *Babesia microti* on the north-eastern seaboard of the USA via the tick *Ixodes scapularis*. Heavy red-cell infection may develop, however, in splenectomised patients, leading to fatal haemolytic anaemia. This patient died from an infection acquired from the cattle parasite *B. divergens* in Scotland. Other species of *Babesia* that occasionally infect humans, e.g. the WA1, CA1 and MO1 isolates from the USA are now being recognised by molecular characterisation. (Giemsa  $\times 700$ )



## 101 *Babesia microti* in human blood

This blood film was made from a German forest worker who had earlier been bitten by a nymphal ixodid tick, probably *Ixodes ricinus*. The patient suffered from a mild, self-limiting fever only. There is an interesting parallel between zoonotic infection with *B. microti* and *Borrelia burgdorferi* in several countries. (Giemsa  $\times 2600$ )



## 102 Unfed adult female *Ixodes ricinus* (sheep tick)

This common tick of cattle and sheep is widely distributed throughout Europe and the former Soviet Union. It is responsible for the transmission not only of piroplasmosis but also of European tick encephalitis and other arboviruses, including louping ill of cattle, which occasionally affects humans. ( $\times 4.5$ )



# Babesia - babesiosa

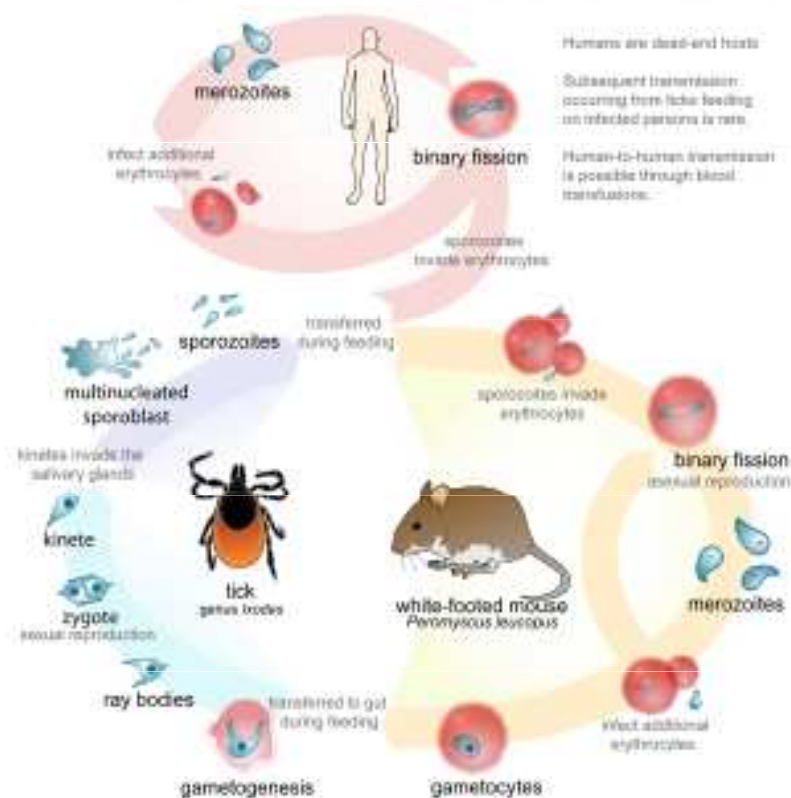
Zařazení do systému:

3. podtřída: Pirolasmia

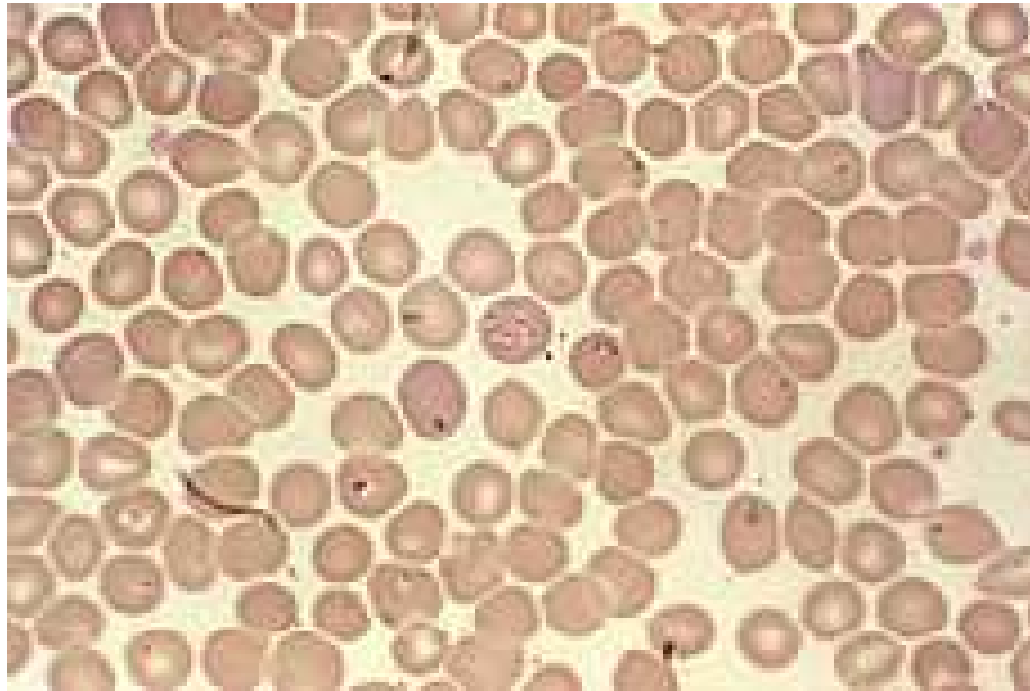
řád: Piroplasmida

Piroplasmy 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 nynfu (transstadiální přenos), z nynfy 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 - nynfa - imago. Ookineta vzniklá fúzí jednojaderných gamet migruje přímo do slinných žláz přenašeče.

**Babesiosy** 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

(U člověka se sníženou obranyschopností (AIDS, po operaci sleziny) tyto druhy vyvolávají i smrtelné onemocnění)

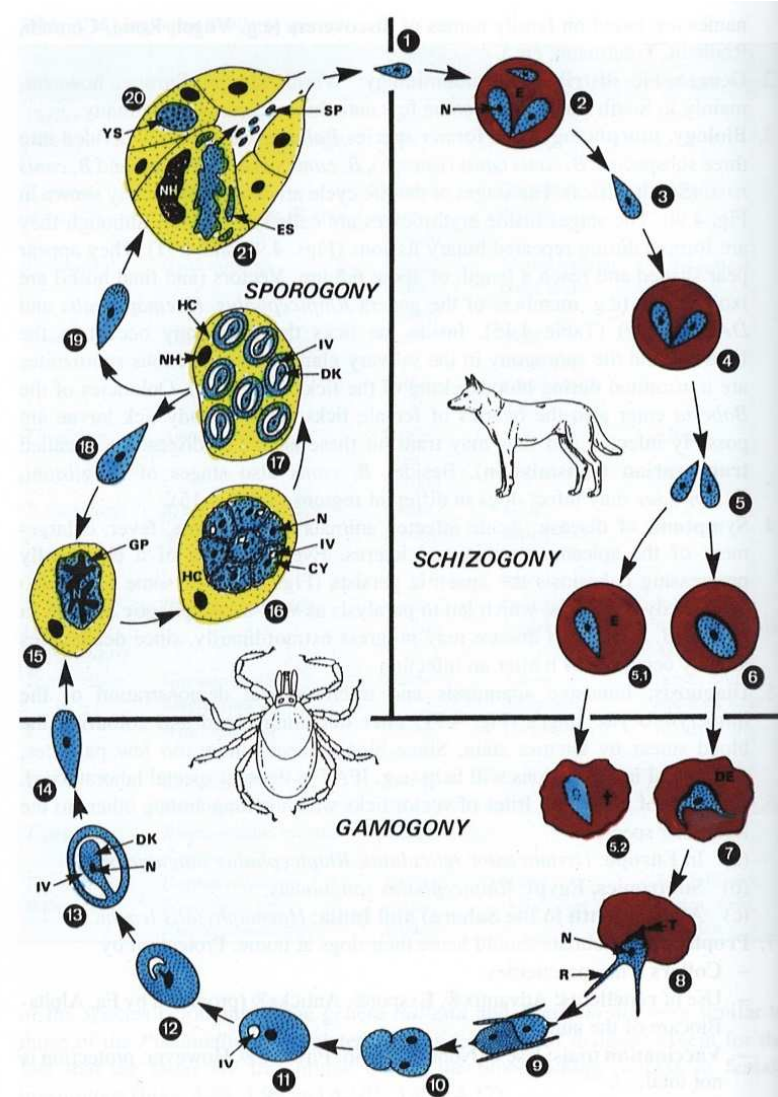
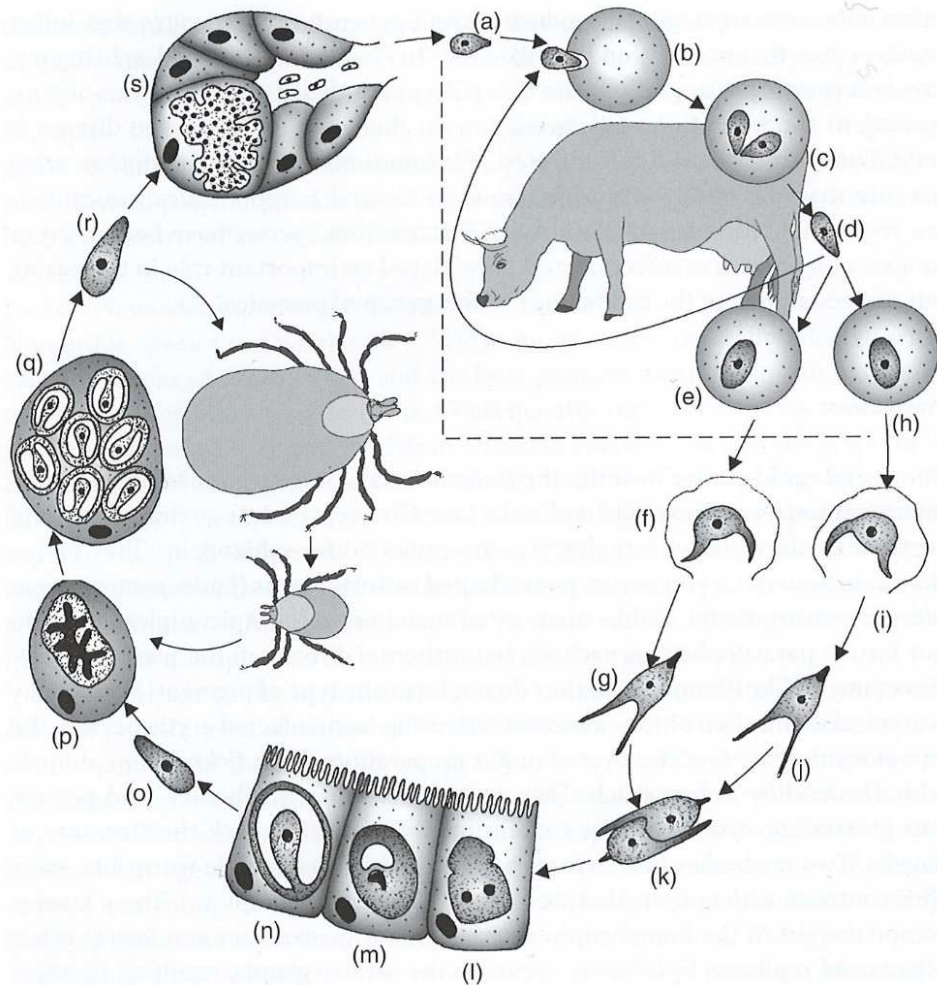
Babesia panthera	Felis silvestris Panthera leo	Rhipicephalus
Babesia caballi	kůň, mula, osel	Hyalonema, Dermacentor

# Životní cyklus Babesie I

- **Klíště *Ixodes ricinus* je definitivní hostitel**
- **Člověk a hlodavci jsou meziphostitelé**
- Přenos na člověka je zajištěn klíštětem (vektorem) případně při transfuzi
- **Během ŽC – merogonie probíhá u obratlovce sporogonie u bezobratlého.**
- Člověk se nakazí při sání infikovaného klíštěte
- **Sporozoity** ze slinných žláz klíštěte jsou **inokulovány** do krve člověka/obratlovce
- **V krevním oběhu se mění na trofozoity, které napadají RBC a mnohonásobně se v nich binárním dělením množí.**
- **V krvinkách se vyskytují v párech nebo v tetrádách.**



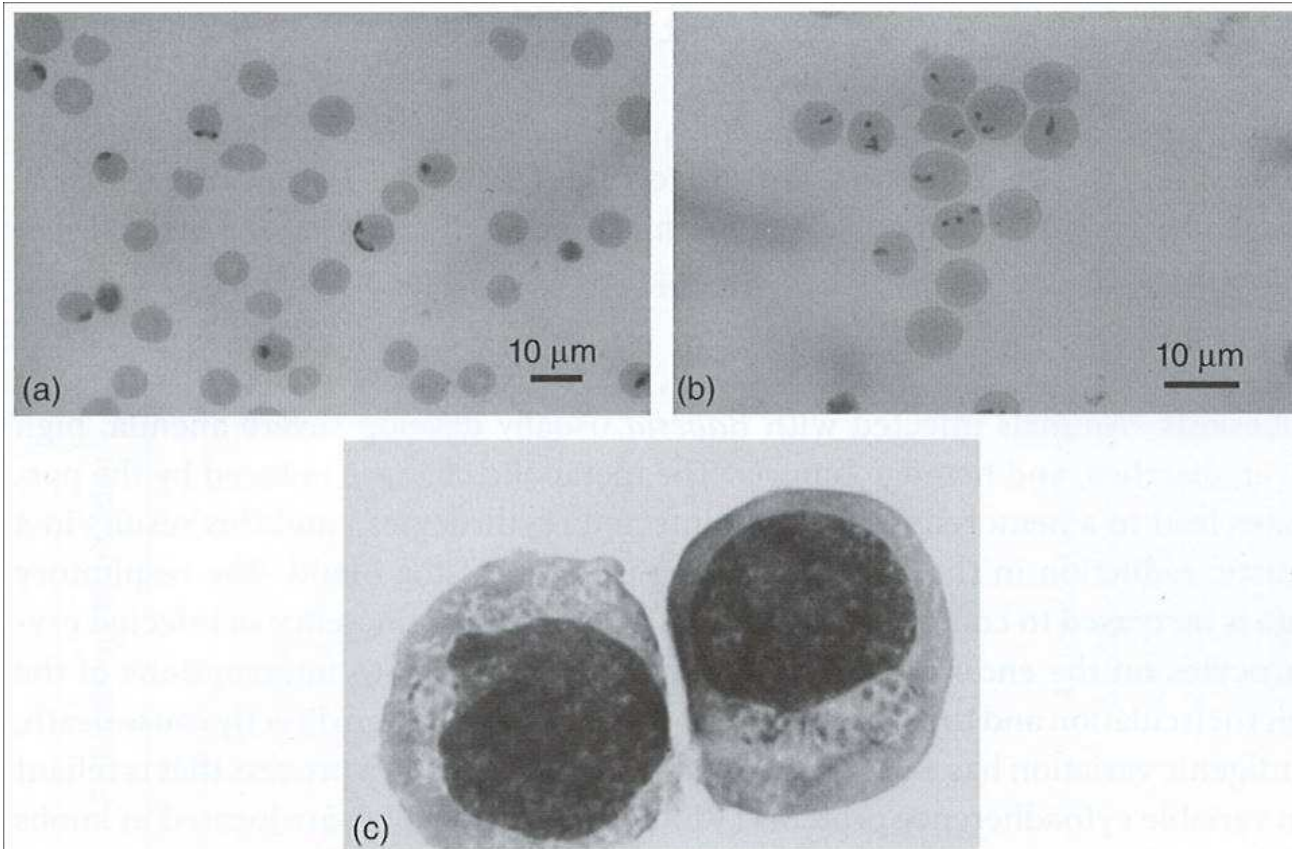
# Životní cyklus *Babesia divergens* a *Babesia canis*



# Životní cyklus Babesie II

- **Napadené erythrocyty praskají a napadány jsou nové RBC**
- Samičky klíšťat se nakazí sáním na napadených hlodavcích
- **Transovariální a transtadiální přenos**
- **V zažívacím traktu klíštěte probíhá gamogonie**
- Během pohlavní fáze vývoje vznikají **sporozoiti, kteří migrují do slinných žláz klíštěte.**
- **Sporozoiti jsou infekční pro člověka**
- **Gametocyty a schozonti se u člověka nevyskytují**
- **K přenosu z člověka na člověka dochází nejčastěji při transfuzi.**

# Infekce buněk parazity rodu *Babesia* a *Theileria*

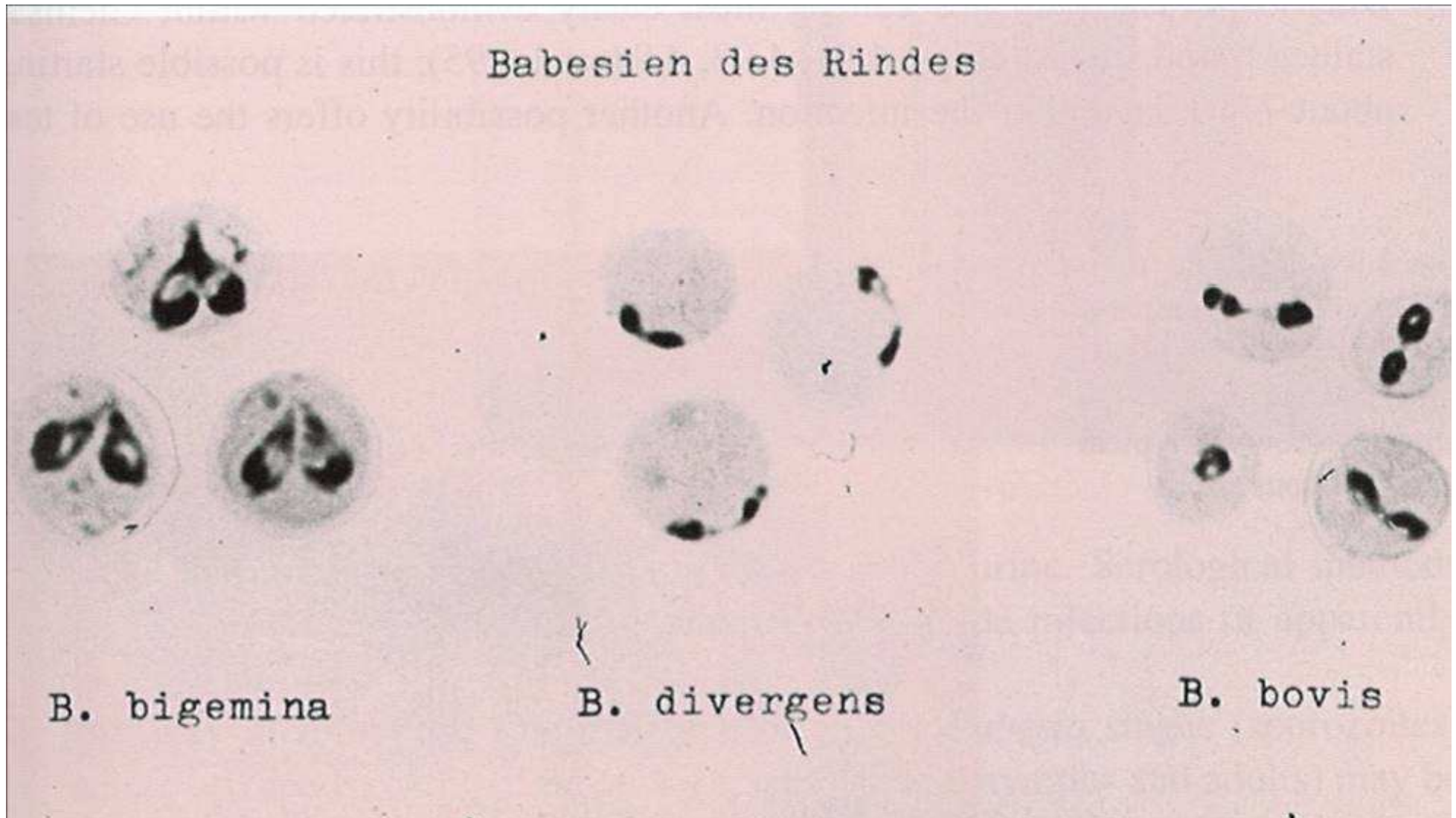


**Figure 2.72** Infection of cells with *Babesia* and *Theileria*. (a) Blood smear of a cow with *Babesia divergens* in erythrocytes (by kind permission of H. Mehlhorn). (b) Blood smear with *Theileria parva* in erythrocytes. (Image

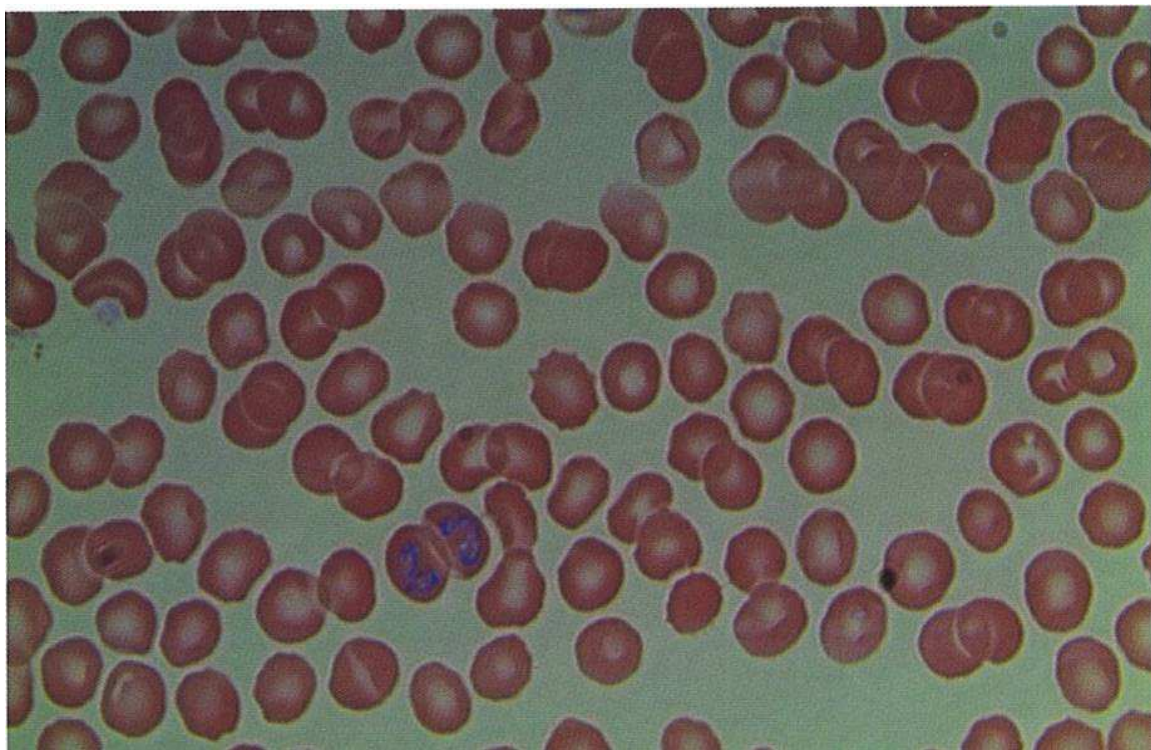
by Archive of the Department of Parasitology, University of Hohenheim). (c) T lymphocytes infected with schizonts of *Theileria parva*. (Image: Courtesy of D. Dobbelaere.)



# Mikrofoto babesií parazitujících u dobytka

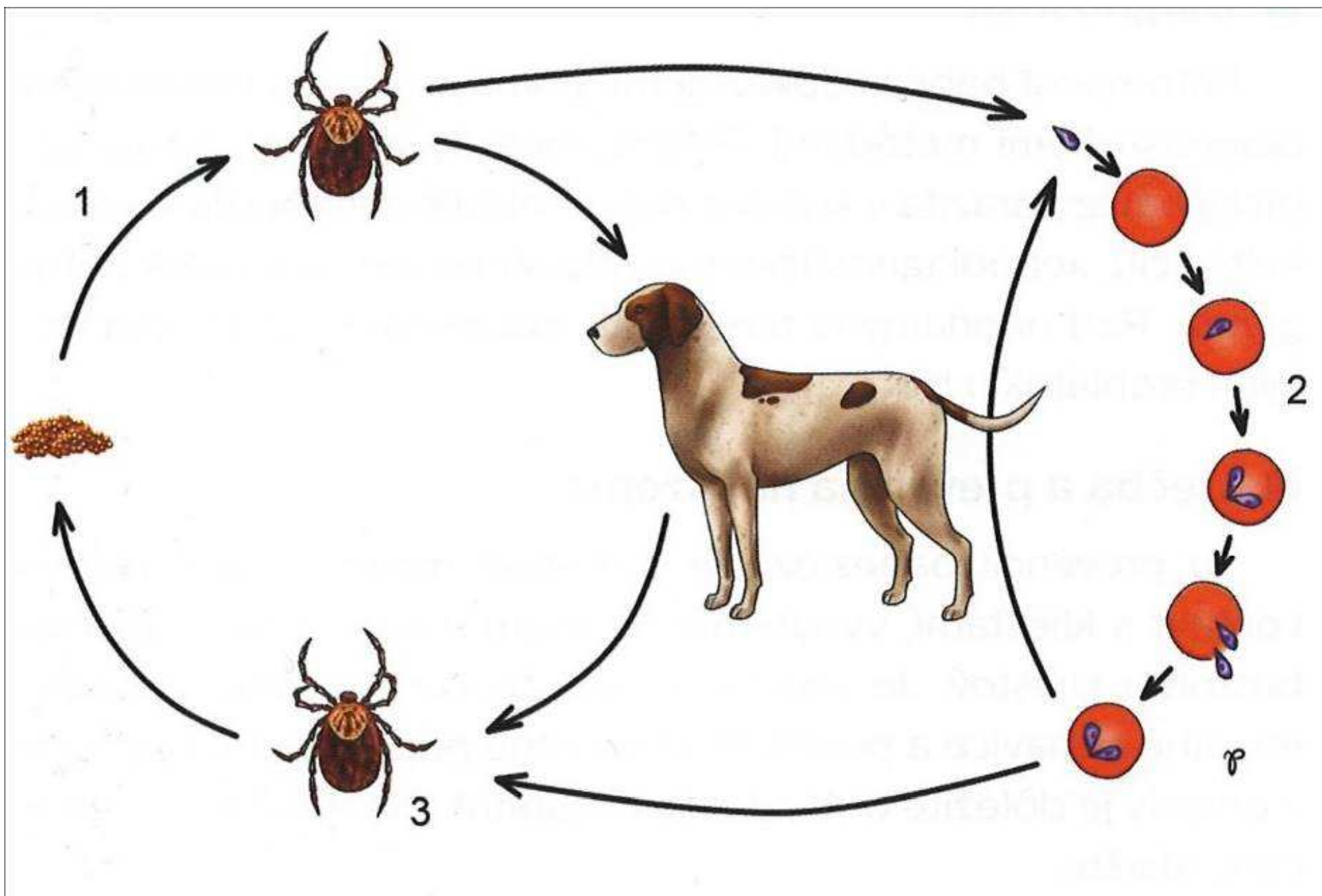


# *Babesia canis* v erythrocytech psa



Moč psa infikovaného babesiosou

# Životní cyklus *Babesia* spp.





# *Ixodes ricinus* – vektor babesiósy



# *Ixodes ricinus* – životní cyklus

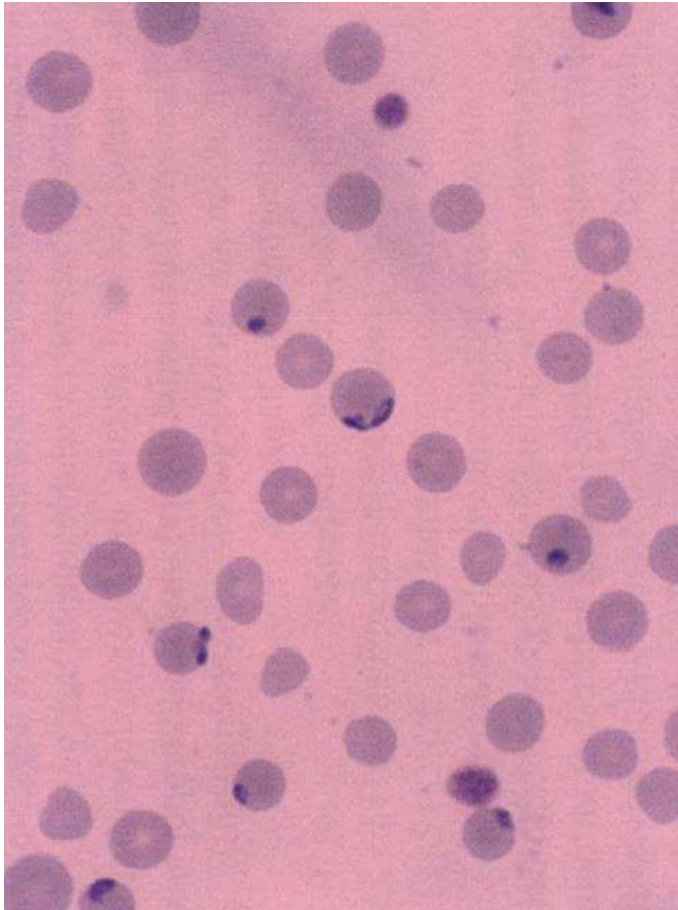


# Diagnostika

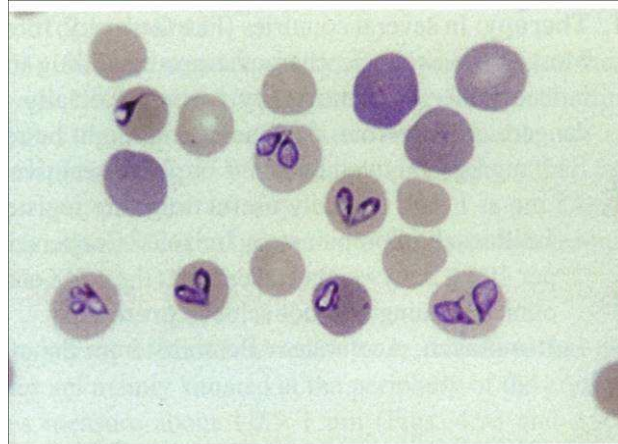
- Mikroskopické vyšetření
- Molekulární diagnostika (PCR)
- Serodiagnostika
- Inokulace pokusnému zvířeti



# Zástupci Babesia spp.



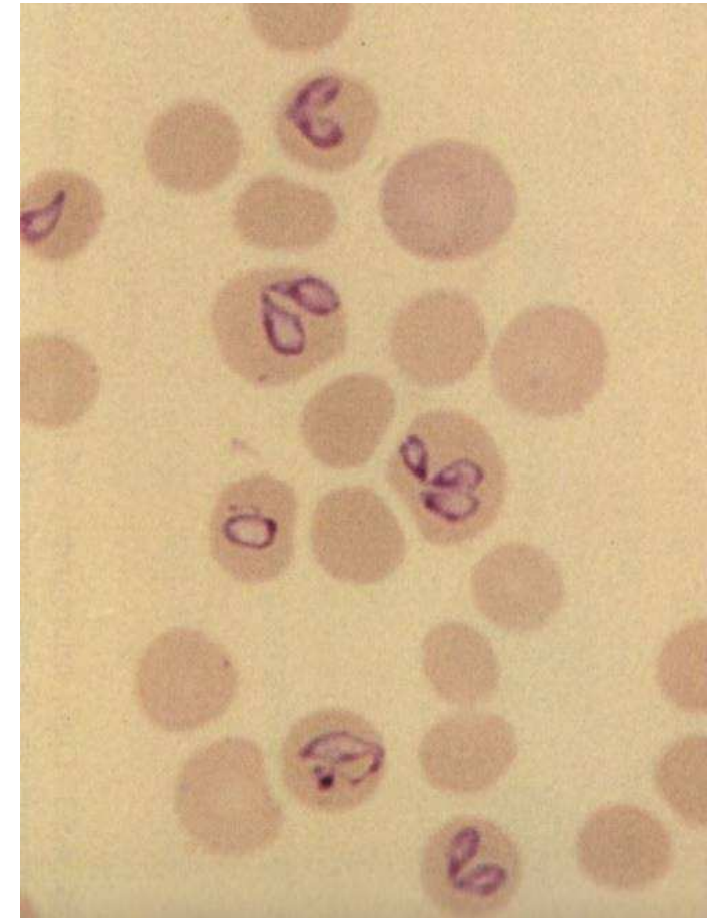
B. divergens



B. canis

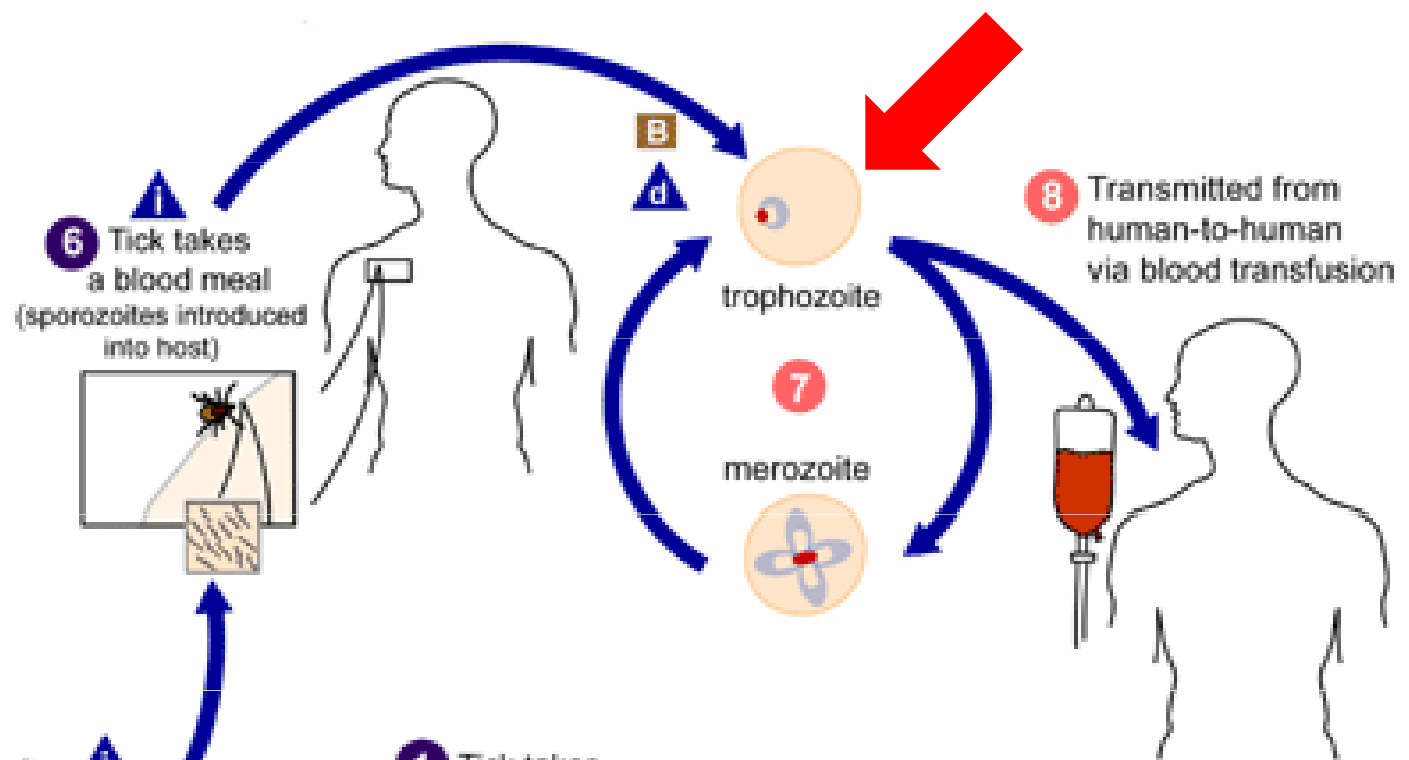


B. bigemina

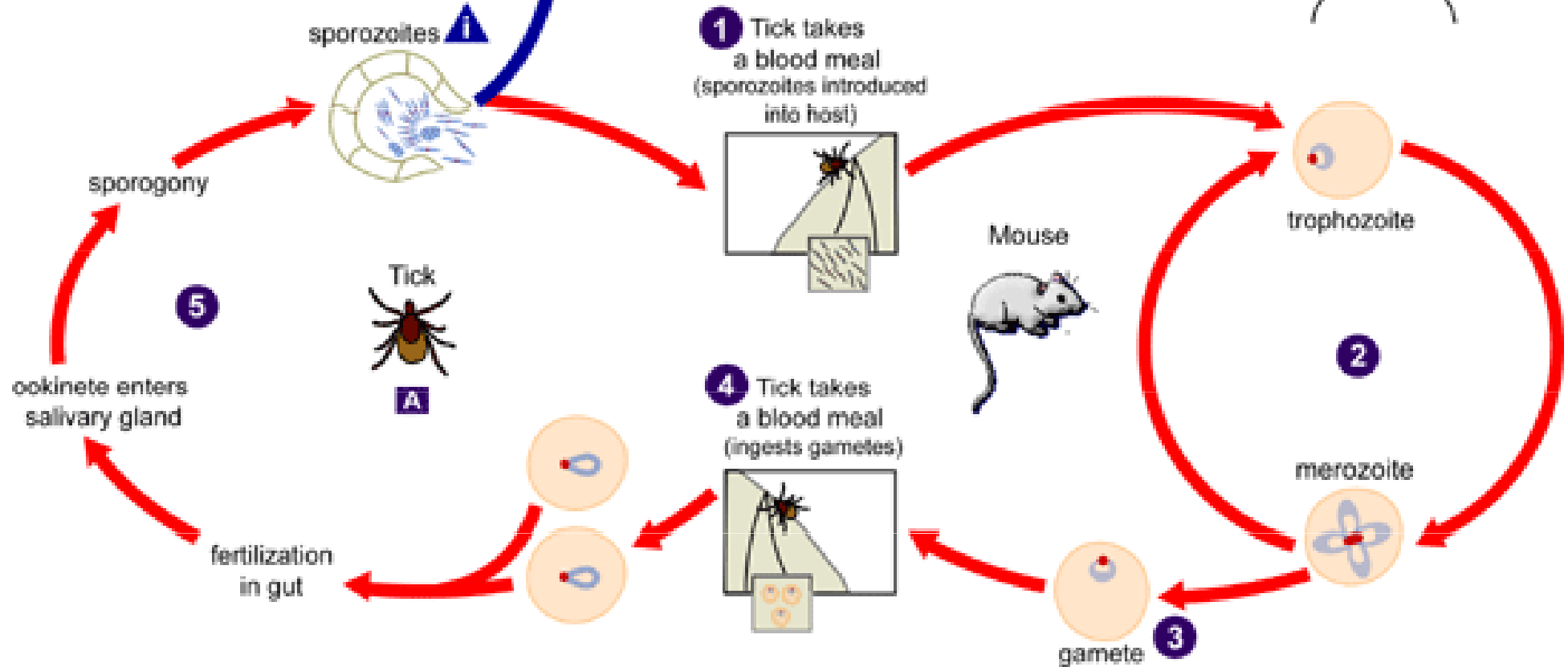




© 2010, Hocking, University of Tennessee



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



# Patogenita

- **Haemolýza napadených erytrocytů je nejtypičtější příznak nemoci.**
- Subklinické stadium **připomíná malárii**
- **Akutní stadium** se vyznačuje střední parasitémií – **horečka, únava, bolesti hlavy, pocení, anorexie, horečky jsou ale nepravidelné, objevuje se hepatosplenomegalie a hemolytická anémie**
- **U silné nákazy je vysoká parasitémie a vyskytuje se u imunokompromitovaných pacientů, zde často fatální.**
- Dochází k orgánovým komplikacím: **selhání ledvin, diseminativní intravaskulární koagulace (DIC), akutní respirační distress syndrom (ARDS) congestivní cardiac selhání/ failure (CCF)**



# 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

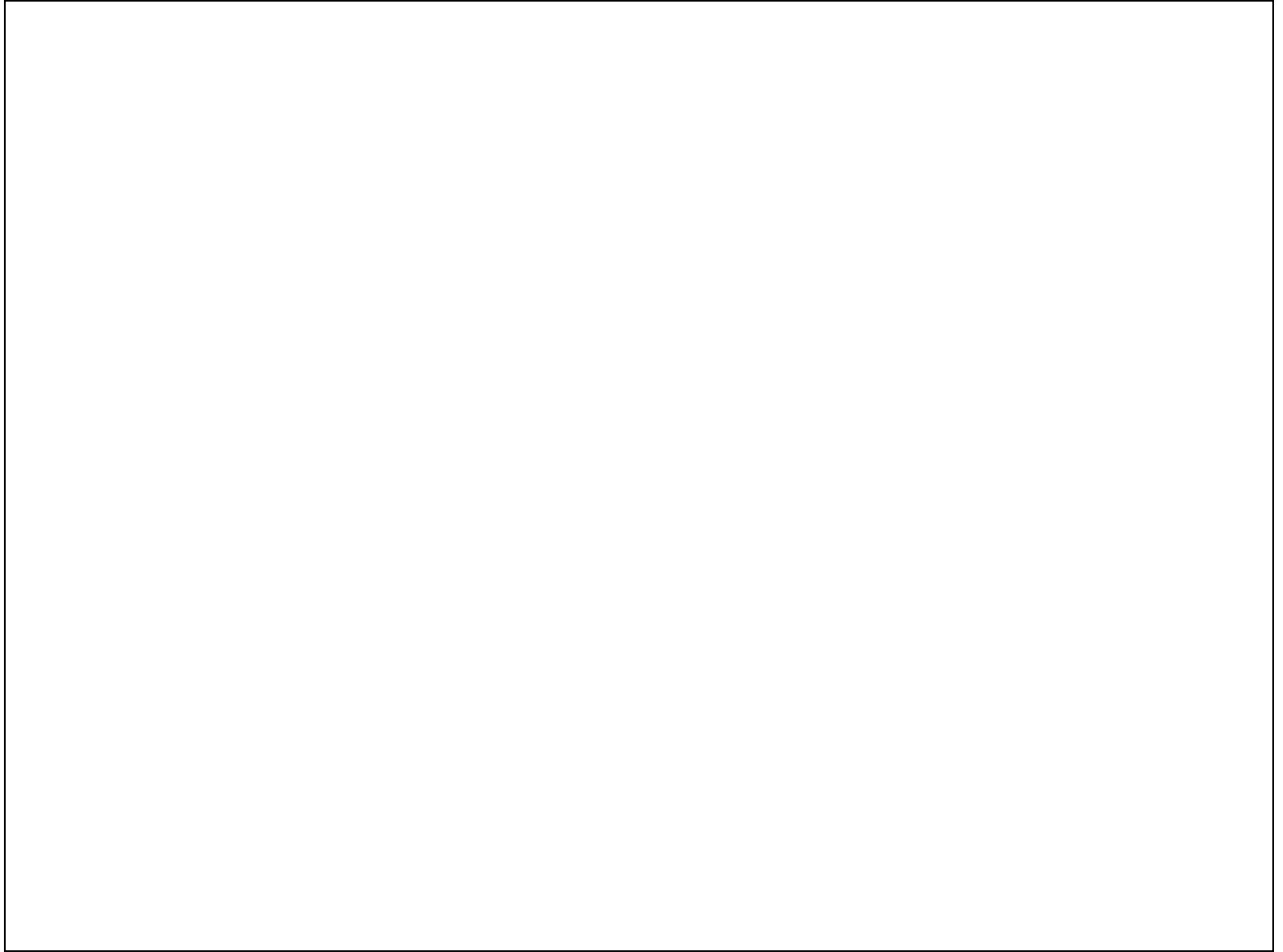
# Přehled důležitých zástupců skupiny *Piroplasma*

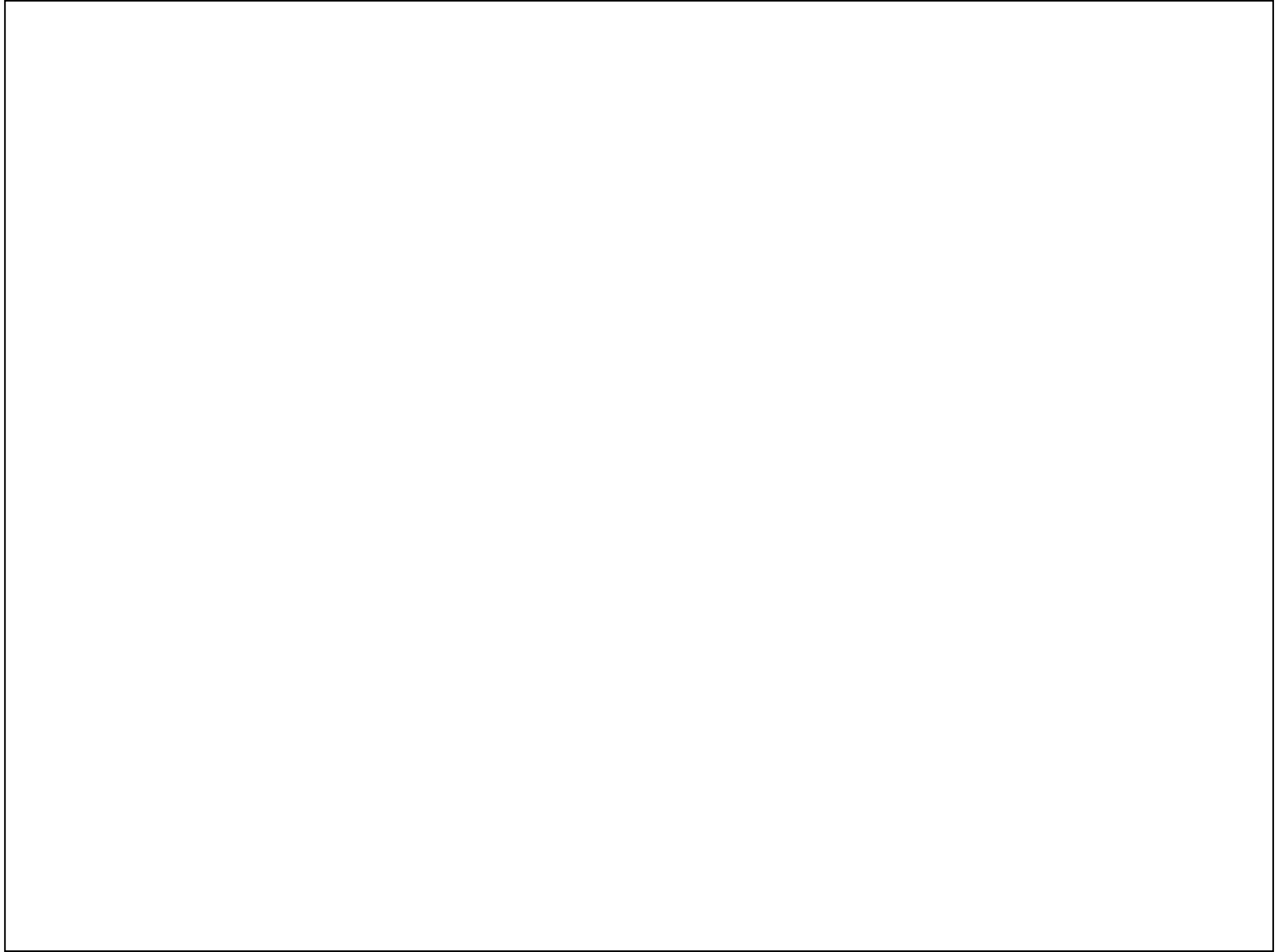
Species	Intermediate host tick	Disease	Pathogenicity distribution
<b>Babesia/final host</b>			
<b>Cattle</b>			
<i>Babesia divergens</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Red water, Babesiosis in humans	+ Europe
<i>Babesia bovis</i>	<i>Boophilus</i> sp., <i>Ixodes ricinus</i>	Plague-like hemoglobinuria	+ Worldwide in warm climates
<i>Babesia bigemina</i>	<i>Boophilus</i> sp.	Texas fever	+ Worldwide in tropics and subtropics
<i>Babesia major</i>	<i>Haemaphysalis</i> sp.	Babesiosis	-/+ Europe, Africa, South America
<b>Sheep/goat</b>			
<i>Babesia motasi</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Haemaphysalis</i> sp.	Babesiosis	+/- South Europe, Near East, Vietnam
<i>Babesia ovis</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp.	Babesiosis	-/+ South Europe, Near and Middle East, Africa, South America
<b>Dog</b>			
<i>Babesia canis</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Haemaphysalis</i> sp., <i>Dermacentor</i> sp.	Babesiosis	+ Worldwide
<b>Rodents</b>			
<i>Babesia microti</i>	<i>Ixodes</i> sp.	Babesiosis in humans	+ Worldwide
<b>Theileria/final host</b>			
<b>Cattle</b>			
<i>Theileria parva</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp.	East Coast, Corridor fever	+ Africa south of Sahara
<i>Theileria annulata</i>	<i>Hyalomma</i> sp.	Tropical Theileriosis	+ Mediterranean, North Africa, Near East, and Central Asia
<i>Theileria mutans</i>	<i>Amblyomma</i> sp.	-	- Africa south of Sahara
<b>Sheep, goat</b>			
<i>Theileria ovis</i>	<i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Dermacentor</i> sp. <i>Ixodes ricinus</i>	-	- Europe, Middle East, Asia, Africa
<i>Theileria hirci</i>	<i>Hyalomma</i> sp.	malignant Theileriosis	+ South Eastern Europe, Africa, Caucasus, India
<b>Horse</b>			
<i>Theileria equi</i> (formerly <i>Babesia</i> )	<i>Hyalomma</i> sp., <i>Rhipicephalus</i> sp., <i>Dermacentor</i> sp.	Theileriosis	+ Worldwide

**Děkuji za pozornost**

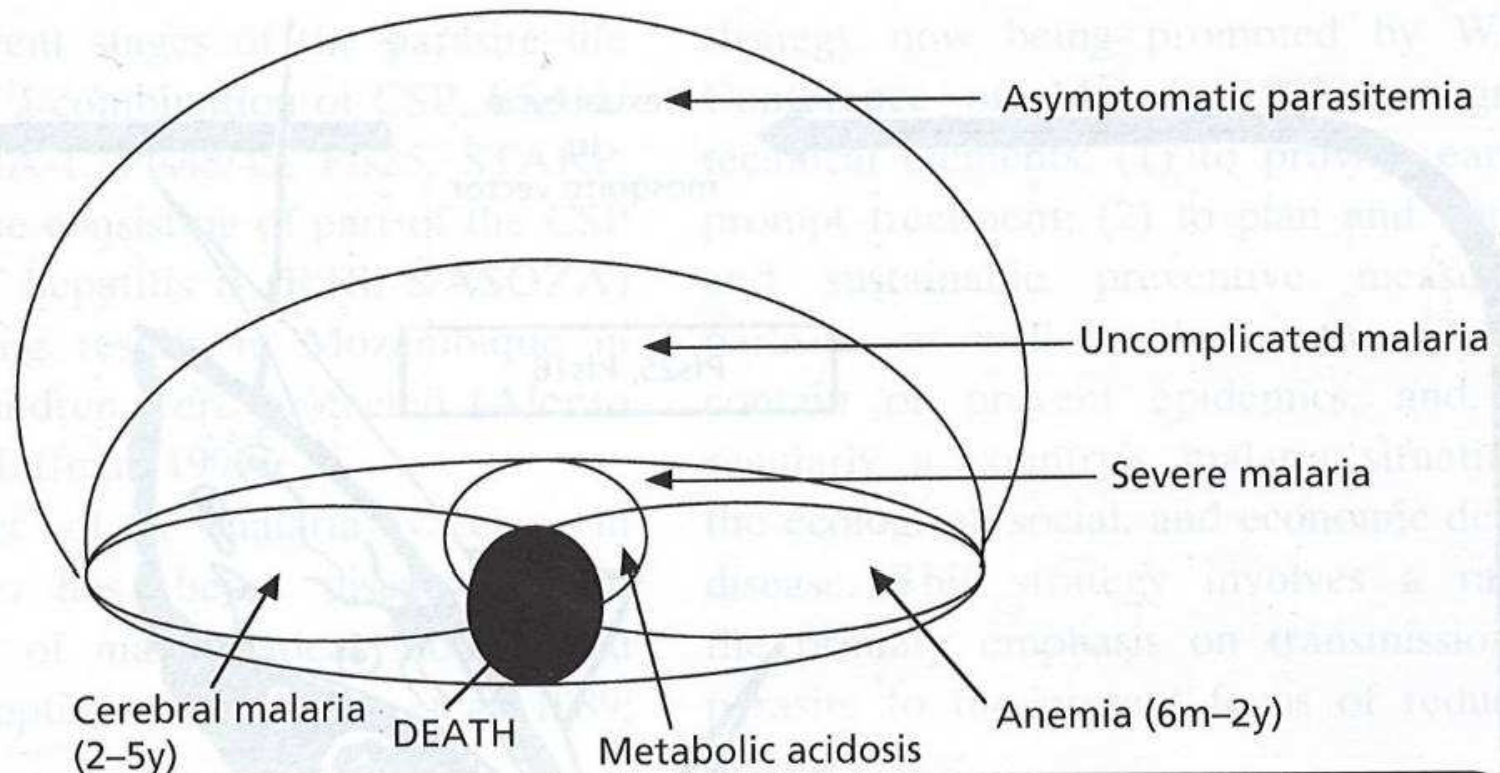








# Konceptuální diagram epidemiologie malárie



Factors that determine the relative sizes of each circle in the community:

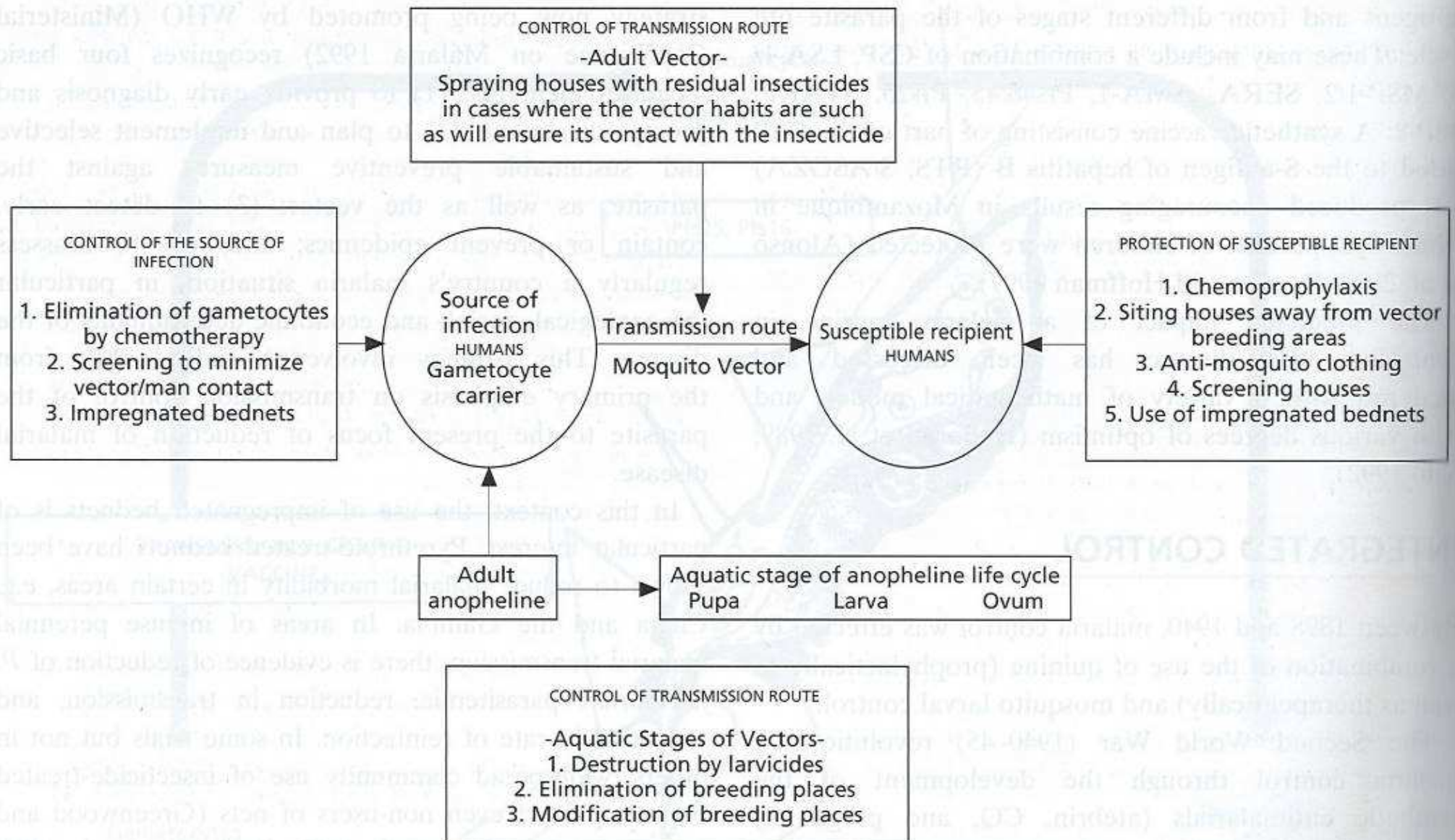
1. Transmission pattern (stable/unstable)
2. Climatic (temperature, humidity, global warming)
3. Environmental (irrigation schemes)
4. Ecological (deforestation)

Factors that determine which circle an individual patient falls into:

1. Genetic (HbS, HLA, TNF gene allele)
2. Behavioral (gem miners, loggers)
3. Nutritional (iron, malnutrition)
4. Immunity
5. Parasite dose, virulence



# Strategie integrované kontroly malárie



# 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.