

1 Einleitung und Zielstellung

Erkrankungen durch parasitische Protozoen sind weltweit eine der größten Gesundheitsgefahren. Mehr als eine Million Menschen starben 1999 an Malaria, etwa 16-18 Millionen Menschen sind mit *Trypanosoma cruzi*, dem Erreger der Chagas-Krankheit, infiziert. Etwa 140 000 Todesfälle pro Jahr sind auf Infektionen durch Leishmanien und Trypanosomen zurückzuführen (World Health Report 2000). Die Therapiemöglichkeiten für diese Infektionen sind äußerst unbefriedigend: Die Medikamente haben schwere Nebenwirkungen und sind bei vielen Patienten nicht effektiv, oder sie sind zu teuer zum Einsatz in den betroffenen Ländern. Deshalb besteht ein dringender Bedarf an neuen Wirkstoffen (Harder 2001). Dennoch waren unter 1223 Medikamenten, die zwischen 1975 und 1996 auf dem Markt kamen, lediglich drei gegen die erwähnten parasitären Protozoen gerichtet (WHO/TDR 2000). Naturstoffe aus Pflanzen gelten als wichtige Quelle bei der Suche nach neuen antiparasitären Wirkstoffen (Willcox et al 2001). Die beiden größten Gruppen der Antimalariamittel leiten sich von pflanzlichen Produkten ab (Chinin aus *Cinchona species* und Artemisinin aus *Artemisia annua*).

Ziel dieser Arbeit war es, das neu entdeckte pflanzliche Alkaloid Antidesmon auf seine Aktivität gegen parasitische Protozoen und seine Toxizität auf Säugetierzellen zu testen. Bei guter Wirksamkeit und geringer Toxizität wäre eine neue Leitsubstanz für dringlich benötigte antiparasitäre Medikamente gefunden.

1.1 Charakterisierung der untersuchten Substanz: Antidesmon

Entdeckung und Strukturaufklärung

Antidesmon, ein neuartiges pflanzliches Alkaloid, wurde 1996 am Institut für Pflanzenbiochemie Halle/ Saale entdeckt. Im Rahmen einer Diplomarbeit wurden Naturstoffe aus Wurzeln und Blättern von *Antidesma membranaceum*, einer afrikanischen Pflanze, untersucht (Buske 1996). Unter den isolierten Reinsubstanzen fand sich neben bekannten Sekundärmetaboliten des Pflanzenstoffwechsels eine Substanz mit ungewöhnlicher Struktur, die den Trivialnamen Antidesmon erhielt (Buske et al. 1999). Durch genauere Untersuchung mit spektroskopischen Methoden und Derivatisierungen wurde die Struktur als 3-Methoxy-2-methyl-5-*n*-octyl-1,5,6,7-tetrahydro-chinolin-4,8-dion aufgeklärt (Bringmann et al. 2000, Abb.1).

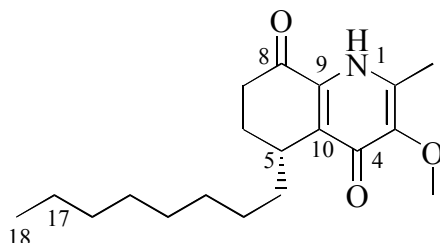


Abbildung 1: Struktur von Antidesmon

Vorkommen und Isolierung

Das in dieser Arbeit zur Testung verwendete Antidesmon wurde aus *Antidesma membranaceum* Müll. Arg. und *Antidesma venosum* E. Mey isoliert. Die Pflanzen kommen im äquatorialen Afrika

vor, wo sie als Sträucher oder bis 20 m hohe Bäume wachsen (Abb. 2). Antidesmon kann in allen Pflanzenteilen in unterschiedlichen Konzentrationen nachgewiesen werden. Außer in den zwei genannten wurde Antidesmon in zehn weiteren *Antidesma*-Arten und zwei Arten verwandter Gattungen gefunden (Buske 2000). Es sind eine Reihe von volksmedizinischen Anwendungen von *Antidesma*-Arten in Südostasien bekannt, die jedoch lokal beschränkt und in ihrer Zubereitung und Anwendung sehr heterogen sind, so dass sich kein eindeutiges Wirkprinzip zuordnen lässt (Perry 1980). Aus Ostafrika sind keine volksmedizinischen Anwendungen bekannt (Chhabra et al. 1990). Blattmaterial von *Antidesma bunius* wurde in der europäischen Medizin als Diaphoretikum benutzt (Hoppe, 1958). Mittlerweile wurde der Biosyntheseweg des Antidesmons in der Pflanze aufgeklärt (Bringmann, Rischer et al., 2000).



Abbildung 2: *Antidesma venosum* (Abbildung: Dr. A. Buske)

Antidesmon zählt zu den so genannten Sekundärmetaboliten. So werden niedermolekulare Produkte des Sekundärstoffwechsels ($MW < 1500$) in Pflanzen und niederen Organismen bezeichnet (Steglich 1997). Sie haben keine Bedeutung für den Energiestoffwechsel oder den Aufbau von Stützgewebe, sondern übernehmen Aufgaben, für die den Pflanzen spezielle Organe fehlen, oder entstehen im Metabolismus von Produkten des Primärstoffwechsels (Harborne 1995).

Es sind bisher nur drei weitere Substanzen mit dem Antidesmon zugrunde liegenden 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-Bicyclus bekannt (Tinto et al. 1991; Alves et al. 1999). Diese wurden in Pflanzen der Gattung *Hyeronima* gefunden, die den *Antidesma*-Arten nahe verwandt ist (Webster 1994). Eine der Substanzen erwies als identisch mit Antidesmon, die andere als Strukturanalogon mit verkürzter Seitenkette (Buske 2000)

Um die für die biologische Testung notwendigen Mengen zu gewinnen, wurde das Isolationsverfahren optimiert (Buske 2000). Die Prüfung der so erhaltenen Reinsubstanz erfolgte mit HPLC (high performance liquid chromatography) und spektroskopischen Methoden (Buske 2000). Die Ausbeute mit dieser Methode beträgt etwa 40 mg Antidesmon pro kg getrocknetem Blattmaterial (Buske 2000).

Bioaktivität

Eine der wichtigsten Anwendungen der Naturstoffchemie ist die Suche nach Leitstrukturen für die Pharmazie. Etwa 40% aller Arzneimittel leiten sich von Naturstoffen ab (Falbe 1998). Es stellte sich die Frage, ob das neuartige Alkaloid Antidesmon eine Aktivität gegen Krankheitserreger besitzt. Auf der Suche nach strukturähnlichen Substanzen, deren Bioaktivität bekannt ist und die einen Hinweis auf mögliche Wirkungsart des Antidesmons geben könnten, wurde Melochinin (Abb. 3) gefunden, ein Naturstoff aus *Melochia pyraminata* (Medina et al. 1979). Die Substanz ist Ursache der oftmals tödlichen Rinderlähmung, die das weidende Vieh in mittelamerikanischen Ländern befällt, wenn dieses in der Trockenzeit Blätter der giftigen Pflanze frisst (Breuer 1981).

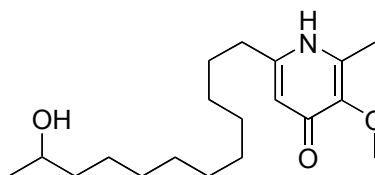


Abbildung 3: Struktur von Melochinin

Deferiprone (Abb. 4) ist eine weitere dem Antidesmon strukturverwandte Substanz, ein synthetischer Chelatbildner, der zur Therapie der Thalassämie und bei Schwermetallvergiftungen eingesetzt wird (Olivieri 1996). Deferiprone zeigt Aktivität gegen *Trypanosoma cruzi in vitro* (Jones 1996; Singh 1997).

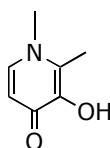


Abbildung 4: Struktur von Deferiprone (1,2-Dimethyl-3-hydroxy-4(1H)-pyridon)

1.2 Charakterisierung der untersuchten Krankheitserreger

Auswahl der untersuchten Krankheitserreger

Mit Deferiprone fand sich eine dem Antidesmon strukturverwandte Substanz, die eine antiparasitäre Aktivität gegen *T. cruzi* aufweist. Daher wurde Antidesmon in der vorliegenden Arbeit zunächst auf Aktivität gegen *T. cruzi* untersucht. Des Weiteren wurde die Wirkung auf zwei weitere Trypanosomenspezies, *T. brucei rhodesiense* und *T. evansi*, geprüft, sowie die Aktivität gegen *Leishmania donovani*, ein weiteres humanpathogenes Protozoon aus der Familie der

Trypanosomatidae. Zusätzlich wurde die Wirkung von Antidesmon auf *Plasmodium falciparum*, ein humanpathogenes Protozoon, das der Familie der Apicomplexa angehört, untersucht. Hierbei interessierte besonders der Aspekt, ob sich eine eventuelle Aktivität gegen *Trypanosomatidae* auch auf *Plasmodium* erstreckt.

1.2.1 Familie der *Trypanosomatidae*

Die *Trypanosomatidae* sind parasitische Protozoen (einzellige eukaryotische Lebewesen) und gehören zum Stamm der *Euglenozoa* und dem Unterstamm *Kinetoplasta*. Sie besitzen ein einzigartiges Organell, den Kinetoplasten, der mitochondriale DNA enthält (Lucius und Loos-Frank 1997). Die Fortbewegung der Parasiten erfolgt mit Hilfe eines Flagellums, dessen Ursprung in Nähe des Kinetoplasten liegt.

Die Parasiten unterliegen im Laufe ihres Lebenszyklus einem Formwandel, in dem der Kinetoplast-Flagellum-Komplex vom vorderen zum hinteren Ende der Zelle wandert. Damit gehen Veränderungen des mitochondrialen Systems der Parasiten einher, die Ausdruck ihrer Anpassung an unterschiedliche Wirte und Gewebe sind (Cox 1993). Zu der Familie der *Trypanosomatidae* gehören die Gattungen *Trypanosoma* und *Leishmania*. Allen gemeinsam ist ein Wirtswechsel zwischen Säugetier und Insekt. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parasitenarten werden im Folgenden genauer charakterisiert.

1.2.2 *Trypanosoma cruzi*

Bedeutung

Trypanosoma cruzi verursacht die amerikanische Trypanosomiasis oder Chagas-Krankheit, so benannt nach Carlos Chagas, der die Krankheit 1909 in Brasilien erstmals beschrieb. Sie kommt endemisch in Süd- und Mittelamerika vor und ist dort von großer epidemiologischer Bedeutung. Die Anzahl der Infizierten wird auf 16-18 Millionen geschätzt, etwa 100 Millionen Menschen leben unter Infektionsrisiko (WHO 2001). *T. cruzi* wird durch den Kot blutsaugender Raubwanzen übertragen. Die Infektion ist eine Zoonose und der Mensch als Wirt im Lebenszyklus der Parasiten nicht notwendig. Eine Infektion von Menschen in größerem Umfang wurde erst möglich, als Siedler in Südamerika einzogen (v. Kirchhoff 1995). Die nachtaktiven Raubwanzen adaptierten sich an das Leben in Ritzen einfacher Behausungen, möglicherweise, weil ihr natürlicher Lebensraum durch Abholzung eingeschränkt wurde (Knobloch 1996) Daher ist die Chagas-Krankheit vor allem ein Problem armer Menschen in ländlichen Gegenden. Die Trypanosomen werden aber auch durch Bluttransfusionen, Transplantationen, intrauterine Infektion oder Verletzungen in Diagnostiklaboren übertragen (v. Kirchhoff 1995). Benannt wurde der Parasit nach dem brasilianischen Arzt Dr. Oswaldo Cruz, dem es erstmals gelang, die Parasiten auf Affen zu übertragen und in ihrem Blut nachzuweisen (Sauerteig und Weinke 2000).

Chagas-Krankheit

Bei der menschlichen Infektion mit *T. cruzi* unterscheidet man drei Phasen: die akute, die intermediäre oder indeterminierte und die chronische Phase. In der Mehrzahl der Fälle dringen die

Parasiten in der Umgebung des Auges ein, was zum charakteristischen Romaña- Syndrom führt (Konjunktivitis, Ödem der Augenlider, Schwellung der regionalen Lymphknoten). Ist die Inokulationsstelle an anderen Körperpartien, kann dort die Bildung eines Hautknötchens („Chagom“) beobachtet werden (Sauerteig und Weinke 2000, Knobloch 1996). Die Symptome der akuten Krankheit sind uncharakteristisch: Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphknotenschwellungen und Ödeme. Sie werden vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet und sind in ihrer Ausprägung sehr unterschiedlich (WHO 1991). Die Mortalität erreicht in einigen Regionen 10% und mehr (Sauerteig und Weinke 2000). Komplikationen werden durch akute Myokarditis und Meningoenzephalitis verursacht (Knobloch 1996). In den meisten Fällen verschwinden die Symptome nach 4-8 Wochen (WHO 1991). Es folgt die intermediäre oder indetermierte Phase, die einer asymptomatisch persistierenden Infektion entspricht (Knobloch 1996). Sie dauert in der Regel 10-20 Jahre, in Einzelfällen länger. Nur bei etwa einem Drittel der Patienten finden sich Zeichen der chronischen Erkrankung (Sauerteig und Weinke 2000). Tierexperimentell fanden sich Hinweise auf starke Einflüsse der Geschlechts und des sozialen Ranges auf den Verlauf der Erkrankung (Schuster und Schaub 2001). Die häufigste und bedeutendste Veränderung ist eine dilatative Kardiomyopathie mit Arrhythmien und Reizleitungsstörungen. Pathologisches Substrat dieser Veränderungen ist eine chronische mikrofokale und disseminierte Myokarditis (Elizari-Marcelo 1999). Seltener findet sich die Bildung von Megaorganen, wie Megaösophagus und Megakolon, die vor allem in Brasilien vorkommt (Elizari-Marcelo 1999). Sie soll Folge einer Zerstörung der Ganglienzellen in den Meißner- und Auerbach-Plexus sein (Sauerteig und Weinke 2000). Auch Veränderungen des retinalen Pigmentepithels wurden beobachtet (Fröhlich et al 1997). Die Pathogenese der chronischen Krankheit ist weitgehend unklar. Es existieren verschiedene Erklärungsmodelle; das populärste erklärt die Schäden durch Autoimmunprozesse, da in geschädigten Geweben der Patienten histologisch meist keine Parasiten gefunden wurden. Diese Theorie wird seit langem kontrovers diskutiert, in letzter Zeit vor allem aufgrund der Tatsache, dass sich mit immunhistochemischen Methoden oft *T.-cruzi*-Antigen in solchen Geweben nachweisen lässt (Kierszenbaum 1999). Andere Modelle gehen von neuronalen Schäden während der akuten Infektion als Ursache der chronischen Krankheit aus oder erklären diese durch Mikrozirkulationsstörungen oder die Aktivierung von Eosinophilen und Neutrophilen durch die Parasiten (Kierszenbaum 1999). Die Diagnostik erfolgt in der akuten Phase durch direkten Parasitennachweis im peripheren Blut; verschiedene Anreicherungsverfahren erleichtern den Nachweis. Auch in Muskelbiopsien können die Parasiten nachgewiesen werden (Sauerteig und Weinke 2000). In der chronischen Phase werden ELISA und Immunofluoreszenz zum serologischen Nachweis angewandt. Die sicherste Methode, in der chronischen Phase einen Parasitennachweis zu führen, ist die von Brumpt 1914 entwickelte Xenodiagnose. Hierbei lässt man

(im Labor gezogene) Raubwanzen nymphen Blut des Patienten saugen und untersucht nach 1, 2 und 3 Monaten den Kot der Wanzen auf Parasitenausscheidung (Sauerteig und Weinke 2000).

Erreger

Durch Saugen von Blut eines infizierten Menschen oder Tieres nimmt die Raubwanze trypomastigote Formen von *T. cruzi* auf, die sich im Enddarm des Insekts als Epimastigote vermehren (Abb. 5). Mit dem Kot werden dann direkt nach einer Blutmahlzeit metazyklische Trypomastigote ausgeschieden, die durch den Stichkanal in das Gewebe des Wirts gelangen können, wenn dieser sich etwa an der Stichstelle kratzt (Lucius und Loos-Frank 1997). Die Erreger können auch durch andere Hautläsionen oder – nach Einreiben des Kots in die Konjunktiva – über die Mukosa in das Gewebe eindringen (Sauerteig und Weinke 2000). Die Parasiten lassen sich von Zellen des mononukleär-phagozytierenden Systems aufnehmen. Sie können auch bei Zellen, die eigentlich nicht zur Phagozytose befähigt sind, wie Muskel- und Nervenzellen, eine induzierte Phagozytose anregen. Die Parasiten zerstören nach kurzer Zeit die entstandene parasitophore Vakuole und liegen dann frei im Zytoplasma (Lucius und Loos-Frank 1997). Sie wandeln sich zu amastigoten Formen um und vermehren sich. Noch innerhalb der Zelle entwickeln sie sich zu Trypomastigoten, die mit dem Aufplatzen der Wirtszelle frei werden und ins Blut gelangen (Abb. 5). Anders als die afrikanischen Trypanosomen ist *T. cruzi* nicht zur Antigenvariation befähigt (Cox 1993). Daher werden die meisten Parasiten vom Immunsystem erkannt und eliminiert. Dennoch können etliche Trypomastigote überleben und weitere Zellen infizieren, da *T. cruzi* unter anderem ein komplementinhibierendes Protein (Knobloch 1996) sowie die Fähigkeit zur Immunglobulinspaltung besitzt (Cox 1993).

Therapie

Es stehen heute zwei spezifische Medikamente zur Behandlung der akuten Chagas-Krankheit zur Verfügung: Nifurtimox (Lampit), eingeführt 1965, und Benznidazol (Ragonil, Radanil) sind seit 1971 in klinischem Gebrauch (Croft et al 1997). Beide Medikamente sind toxisch und sollten zu Beginn der Therapie nur stationär verabreicht werden. Die Behandlungsdauer beträgt 50-60 Tage (Sauerteig und Weinke 2000). Unerwünschte gastrointestinale und neuropsychiatrische Nebenwirkungen bei der Therapie mit Nifurtimox sind häufig (30-70%). Die Produktion von Nifurtimox ist mittlerweile eingestellt worden (Croft et al 1997). Benznidazol soll die Parasitämie wirksamer beeinflussen als Nifurtimox und verträglicher sein. Dennoch treten auch hier in 10-70% Nebenwirkungen auf; häufig sind Übelkeit, Schwindel und periphere Polyneuropathie, zudem wurden im Tierversuch – wie auch für Nifurtimox – mutagene und embryotoxische Wirkungen festgestellt.

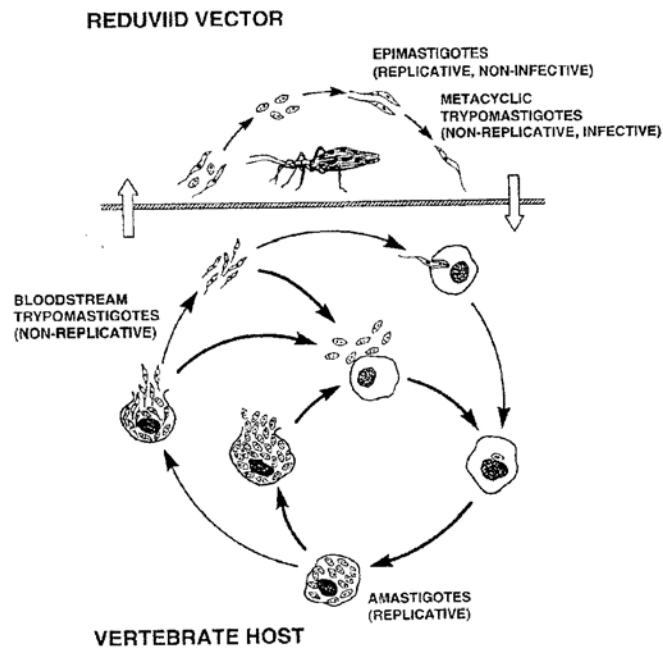


Abbildung 5 : Lebenszyklus von *T. cruzi* (aus Urbina 1999)

Durch die lange Behandlungsdauer, die häufigen und ernsten Nebenwirkungen und die relativ hohen Kosten der Medikamente ist die Therapiesituation schwierig. In der akuten Phase der Krankheit können Benznidazol und Nifurtimox die Mortalität senken; allerdings scheinen sie den Übergang in die chronische Phase nicht verhindern zu können (Muegler-Serrano et al 2002). In der chronischen Phase sind die Medikamente wenig effektiv; eine brasilianische Studie ergab, dass bei chronisch Infizierten die Parasitämie auch nach einer Therapie mit Nitroderivaten fortbestand (Braga et al 2000). Zudem wurde sowohl über natürlich vorkommende wie auch experimentell induzierbare Resistenzen gegen Nifurtimox und Benznidazol berichtet (Filardi und Brener 1987, Murta und Romanha AJ 1998). Es besteht daher dringender Bedarf für neue, effektive Medikamente (Amato Neto 1999). Nur wenige neue Substanzen sind seit der Einführung von Benznidazol und Nifurtimox zur Therapie chagaskranker Patienten erprobt worden (Abb. 6). Darunter hat Allopurinol in einigen kleinen Studien Effektivität gegen *T. cruzi* gezeigt (Croft et al 1997). Des Weiteren wurde über einzelne Fälle berichtet, in denen eine Therapie von Chagaskranken mit Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol erfolgreich war (Coura und de Castro 2002)

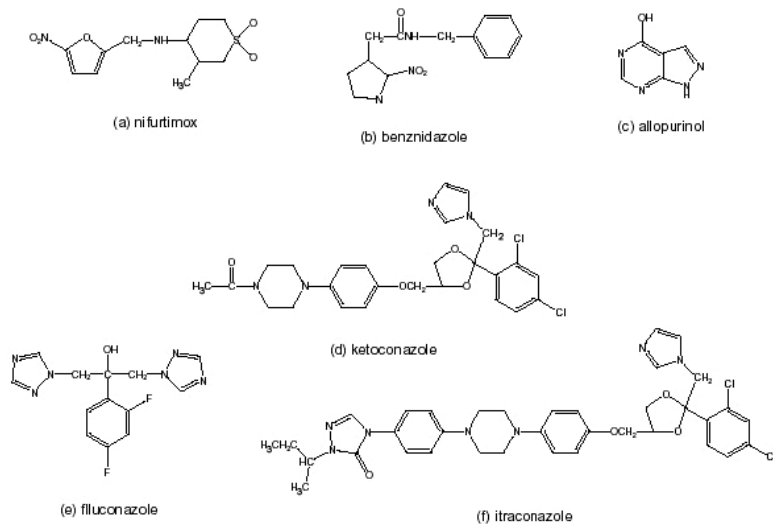


Abbildung 6: Medikamente, die zur Therapie der Chagas-Krankheit eingesetzt werden (aus Coura und de Castro 2002)

1.2.3 *Trypanosoma brucei rhodesiense*

Bedeutung

Trypanosoma brucei rhodesiense und *gambiense* verursachen die humane afrikanische Trypanosomiasis, auch „Schlafkrankheit“ genannt. Unbehandelt verläuft die Erkrankung in der Regel tödlich. Etwa 60 Millionen Menschen leben unter Infektionsrisiko. Das Verbreitungsgebiet der humanen afrikanischen Trypanosomiasis entspricht dem des einzigen Vektors, der Tsetsefliege der Gattung *Glossina*, und liegt im tropischen Afrika zwischen 14° nördlicher und 29° südlicher Breite (Brun et al 2000).

Humane Afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit)

Infektionen mit *T. brucei rhodesiense* verlaufen meist akut mit klinischen Manifestationen innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen. An der Eintrittsstelle bildet sich zunächst häufig eine rötlich-derbe Hautschwellung („Trypanosomenschanke“), gefolgt von der ersten Erkrankungsphase mit intermittierenden Fieberschüben und Lymphknotenschwellungen. In der zweiten Erkrankungsphase zeigen die Patienten die Symptome einer chronischen Enzephalitis mit neurologischen Ausfällen, Krampfanfällen und Schlafstörungen. Der Tod tritt oft durch interkurrente Infektionen und Mangelernährung ein (Knobloch 1996).

Erreger

Die metazyklischen Formen der Parasiten werden beim Saugakt der infizierten Tsetsefliege übertragen und breiten sich nach Vermehrung im Säugetierwirt nach wenigen Tagen hämatogen aus, bis sie schließlich das ZNS penetrieren. Sie leben extrazellulär in Blut, Liquor und interstitiellem Raum. Die Oberfläche der Parasiten ist mit einer einheitlichen Schicht eines Glykoproteins (VSG= variable surface glycoprotein) bedeckt, auf das der Wirtsorganismus mit Bildung spezifischer Antikörper reagiert, durch die die Erreger krisenhaft auf der Blutbahn

eliminiert werden. Regelmäßig überlebt jedoch eine Subpopulation der Trypanosomen, die genetisch determiniert mit einer neuen VSG-Variante ausgestattet ist, die vom Immunsystem zunächst nicht erkannt wird (Brun et al 2000).

Therapie

Im ersten Krankheitsstadium ist das Mittel der Wahl Suramin (Germanin), ein Naphtylamin, das intravenös appliziert werden muß. Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit, Diarrhö und Stomatitis (Denise und Barrett 2001). Im zweiten Stadium der Erkrankung ist das Mittel der Wahl Melarsoprol (Arsobal), eine Kombination einer trivalenten Arsenverbindung mit dem Schmermetallchelator Dimercaprol in Propylenglycol (als Lösungsmittel), die 1949 zur antitrypanosomalen Therapie eingeführt wurde (Lang 2000). Die Substanz wird über einen spezifischen parasitären Purintransporter angereichert - dessen Fehlen bei bestimmten Parasitenstämmen zu Melarsoprolresistenz führt - und scheint irreversibel an Trypanothion zu binden und die Trypanothionreduktase zu hemmen (Lang 2000, Denise und Barrett 2001). Trypanothion wirkt bei Trypanosomen und einigen anderen Parasiten als Antioxidans, analog dem Gluthathion bei Säugetieren, und ist für die Aufrechterhaltung des Redoxstatus von Thiolgruppen bedeutsam. Die Therapie ist mit ernststen Nebenwirkungen belastet; bei 2-10% der Behandelten kommt es zu einer Enzephalopathie, die oft zum Tod führt (Brun et al 2000).

1.2.4 *Trypanosoma evansi*

Bedeutung

T. evansi ist von Afrika über Vorder- bis nach Ostasien verbreiten und wurde in die Neue Welt eingeschleppt. Das Protozoon parasitiert bei vielen Arten von Huftieren und ruft dort die Surra hervor. Es kann aber auch Nagetiere und Carnivore befallen (Lucius und Loos-Frank 1997).

Erreger

T. evansi wird von Insekten übertragen, doch im es erfolgt keine Entwicklung im Insekt. Trypanosomen, die sich in Blutresten an den Mundwerkzeugen der Vektoren befinden (meist Stechfliegen), werden passiv mit dem Stich übertragen. Von manchen Autoren wird *T. evansi* als Unterart von *T. brucei* angesehen, die sich durch sekundäre Reduzierung der Insektenphase abgespalten hat (Lucius und Loos-Frank 1997). Manche Stämme haben den Kinetoplast und damit die Fähigkeit verloren, sich an Insektenbedingungen anzupassen.

Surra

Die Surra ist eine Erkrankung mit Fieber, zentralnervösen Störungen und extremer Abmagerung bei Pferden, Kamelen, Wasserbüffeln und Hunden. Bei Pferden kann rasch das ZNS befallen werden und zu fortschreitender Lähmung und schließlich zum Tod führen. Rinder und Schweine werden ebenfalls infiziert, entwickeln aber keine Symptome (Lucius und Loos-Frank 1997).

Therapie

Die Therapie erfolgt unter anderem mit Suramin, Quinapyramin oder Melarsoprol, wobei zunehmend Resistenzen bekannt werden (El Rayah 1999).

1.2.5 *Leishmania donovani*

Bedeutung

Leishmania donovani ist der Erreger der viszeralen Leishmaniose in Ostafrika, Indien und Nordostchina (Harms-Zwingenberger und Bienzle 2000). Jährlich werden weltweit etwa 500 000 neue Fälle von viszeraler Leishmaniose gemeldet (WHO 2000). Im Gegensatz zu den kutanen und mukokutanen Leishmaniosen verlaufen über 90% der manifesten Erkrankungen tödlich (Harms-Zwingenberger und Bienzle 2000).

Viszerale Leishmaniose (Kala-Azar)

Die meisten Leishmanieninfektionen bleiben inapparent, nur in etwa 10% der Fälle manifestiert sich die Erkrankung. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 3-6 Monate. Aufgrund des speziellen Tropismus der Erreger werden von der viszeralen Leishmaniose makrophagenreiche Organe wie Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark besonders betroffen (Harms-Zwingenberger und Bienzle 2000). Die Hauptsymptome sind Fieber, Hepatosplenomegalie und progrediente Panzytopenie. Bei HIV-Infizierten entwickelt sich häufig ein atypisches klinisches Bild (Desjeux 1999). Im fortgeschrittenen Stadium entsteht charakteristischerweise durch Aussaat der Erreger in die Haut ein verändertes Hautkolorit, das zu der aus dem Hindi stammenden Bezeichnung Kala-Azar (schwarze Krankheit) führte. Häufigste Todesursachen sind durch die Leukopenie begünstigte Sekundärinfektionen und Hämorrhagien.

Erreger

Leishmanien werden durch Phlebotomen (Schmetterlingsmücken) übertragen, die in den Tropen und Subtropen weit verbreitet sind. Die Infektion kann jedoch auch durch Bluttransfusionen, Organtransplantationen und durch kontaminierte Injektionskanülen bei Drogensüchtigen erfolgen (Rajasekariah 2001). Die Phlebotomen nehmen bei der Blutmahlzeit amastigote, unbegeißelte Leishmanien aus Haut oder Blut der Wirtes auf; diese entwickeln sich zur promastigoten, begeißelten Form. Nach Inokulation werden die Promastigoten innerhalb von Minuten von Makrophagen oder Monozyten des Wirts phagozytiert und vermögen mittels komplexer Mechanismen zu überleben, nachdem das Phagosom mit Lysosomen fusioniert (Lucius und Loos-Frank 1997). Nach der etwa zwei Tage dauernden intrazellulären Replikation platzen die Wirtszellen und die freigesetzten Amastigoten werden erneut von Makrophagen bzw. Monozyten aufgenommen.

Therapie

Die Therapie der ersten Wahl sind seit über 50 Jahren die 5-wertigen Antimonpräparate Natriumstibogluconat (Pentostam) und Megluminantimoniat (Glucantime); beide Präparate müssen über mindestens 30 Tage parenteral verabreicht werden. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Myalgien und Arthralgien sind bei den zur Behandlung notwendigen hohen Dosen häufig (80%). Die Wirkungsweise der Antimonpräparate ist unklar, doch Akkumulation und Retention der Präparate in Makrophagen gelten als wichtige Faktoren (Roberts et al 1995).

1.2.6 *Plasmodium falciparum*

Bedeutung

Malaria, hervorgerufen durch Protozoen der Gattung *Plasmodium*, gilt als eine der weltweit größten Gesundheitsgefahren mit etwa 500 Millionen Erkrankungsfällen pro Jahr. Wichtigster und gefährlichster Erreger ist *Plasmodium falciparum*, Erreger der *Malaria tropica* und nahezu allein verantwortlich für die Mortalität der Malaria, die derzeit mit jährlich 1,5-2,7 Millionen Todesfällen geschätzt wird (Phillips 2001). Die geographische Verbreitung der Erkrankung entspricht vor allem der des Vektors, der Anophelesmücke, in Afrika, Asien und Mittel- und Südamerika.

Malaria tropica

Die Inkubationszeit beträgt 8 bis 15 Tage. Das Fieber ist nach kurzer Initialphase hoch und in Gegensatz zu anderen Malariaformen selten periodisch. Die hohe Letalität wird bedingt durch zerebrale Malaria mit Krampfanfällen und neurologischen Ausfällen bis hin zum Koma sowie schwere hämolytische Anämie, Lungenödem, Niereninsuffizienz, Spontanblutungen, disseminierte intravaskuläre Koagulation und Hyperpyrexie (Eckert 1997).

Erreger

Plasmodium falciparum ist ein Protozoon der Gattung *Plasmodium* und gehört zu den *Apicomplexa*. Moskitos der Gattung *Anopheles* übertragen beim Stich die infektiösen Sporozoiten. Sie gelangen in die Blutbahn des Wirtes, dringen in Leberzellen ein und wandeln sich zu Schizonten um, die bis zu 30 000 Merozoiten enthalten. Die Merozoiten wiederum infizieren nach ihrer Freisetzung in die Blutbahn Erythrozyten und führen damit zur Parasitämie. Nach Befall der Erythrozyten entwickeln sich die Merozoiten zu Ringformen, die bei *P. falciparum* das entscheidende diagnostische Kriterium darstellen. Die Parasiten reifen intraerythrozytär zu Schizonten heran, die sich in bis zu 32 Merozoiten teilen, welche nach Zerstörung der Wirtszelle ins Blutplasma freigesetzt werden, woraufhin sie weitere Erythrozyten befallen. Während bei anderen Plasmodienformen der Anteil der infizierten Erythrozyten meist auf unter 2% begrenzt ist, können von *P. falciparum* prinzipiell alle Erythrozyten befallen werden (Lang 2000).

Therapie

Die unkomplizierte *Malaria tropica* wird mit der Gabe von Chloroquin (Resochin) über drei Tage behandelt. Die Wirkungsweise dieses 4-Aminochinolins ist nicht genau bekannt, die Nebenwirkungen umfassen Übelkeit und Kopfschmerzen sowie Hypotonie; insgesamt ist die Toxizität bei therapeutischer Dosierung gering (Lang 2000). In den meisten Malariagebieten gibt es eine zunehmende Resistenzentwicklung von *P. falciparum*- Stämmen gegen Chloroquin (Löscher 2000). Bei vermuteter Chloroquinresistenz der Erreger wird mit Mefloquin (Lariam), Halofantrin (Halfan) oder einer Kombination von Atavaquon und Proguanil (Malarone) behandelt.