

Parasitter og stikmyg

af B. R. LAURENCE

(With a summary: The Parasite and the Mosquito).

Virus, protozoer og rundorme findes som parasitter i stikmyg, men kræver desuden en tilværelse som snyltere i et eller andet hvirveldyr incl. mennesket, ofte med alvorlige sygdomme hos dette som følge.

Hvilke samspil af gensidige tilpasninger, der må kræves til opnåelse heraf, skal i det følgende kort blive behandlet i groveste træk.

Spredningsøkologi for parasit og virus med stikmyg

Der kan i en egn være mange arter af stikmyg, men alligevel vil et hvirveldyr på stedet måske kun blive stukket af een eller ganske få af de lokale stikmygarter. Stort set må man hævde, at stikmyg enten suger blod på fugle eller på pattedyr. Kun få er undtagelserne fra denne regel, men disse er til gengæld vigtige at bemærke, for på den måde er f. eks. virus af fuglemeningitis blevet overført til pattedyr. Hvad det er, som hos mennesket eller et andet hvirveldyr virker tiltrækkende eller frastødende på en stikmygart, har været genstand for indgående diskussioner. Her vil vi dog nøjes med blot at henvise til Mattingly (1969) og W. H. O. (1960). Hvilke parasitter eller vira, stikmyg pådrager sig, vil naturligt afhænge af disses mulige forekomst hos de dyr, som myggene foretrækker at suge blod af. Human malaria kan således kun overføres af myg af *Anopheles* og dermed nærstående slægter, mens fuglenes malaria har arter af stikmygslægten *Culex* som formidlere. Undertiden kompliceres det hele ved, at ikke een, men flere stikmygarter er implicerede i spredningen af en parasit (fig. 1). Nedenstående kan tages som eksempel herpå (Gillett, 1971).

I Østafrika har det virus, der fremkalder gul feber, sit naturlige hjemsted blandt skovens pattedyr og er især udbredt blandt aberne, hos hvilke viruset spredes fra individ til individ ved stik af myggen *Aedes africanus* Theobald, hvis levested er det samme som abernes, nemlig trækroneerne. Højeste stikkeaktivitet er fra ca. kl. 18.00 til ca. kl. 19.00, når solen er ved at gå ned. Med mindre man netop er beskæftiget med at fælde træer, skulle menneskets risiko for at blive stukket af denne myggeart være minimal. Imidlertid

Parasitter og stikmyg

sker det ofte, at abeflokke søger ud i det omgivende terræn for at fouragere i frugtplantager og på marker. Her vil de udsættes for at blive stukket af *Aedes simpsoni* Theobald, som derved løber en stor risiko for at blive inficeret med gul feber viruset. Denne myggeart er især dagaktiv og dertil nøje knyttet til frugtplantagerne, fordi den til sin larveudvikling specielt foretrækker de små vandsamlinger, som findes i bladhjørnerne af ananas- og bananplanterne. Risikoen for, at plantagearbejderne bliver stukket af disse inficerede myg, er følgelig stor, og kan i givet fald sætte en hel epidemi af gul feber i gang i den landsby, hvor de hører hjemme, via en tredje myggeart i kæden, nemlig *Aedes aegypti* L. Denne er i troperne en uhyre almindeligt forekommende art nær menneskelig bebyggelse, formentlig fordi den til sin larveudvikling foretrækker sådanne små beskidte vandsamlinger, som en østafrikansk landsby med primitive sanitære forhold som regel vil være velforsynet med.

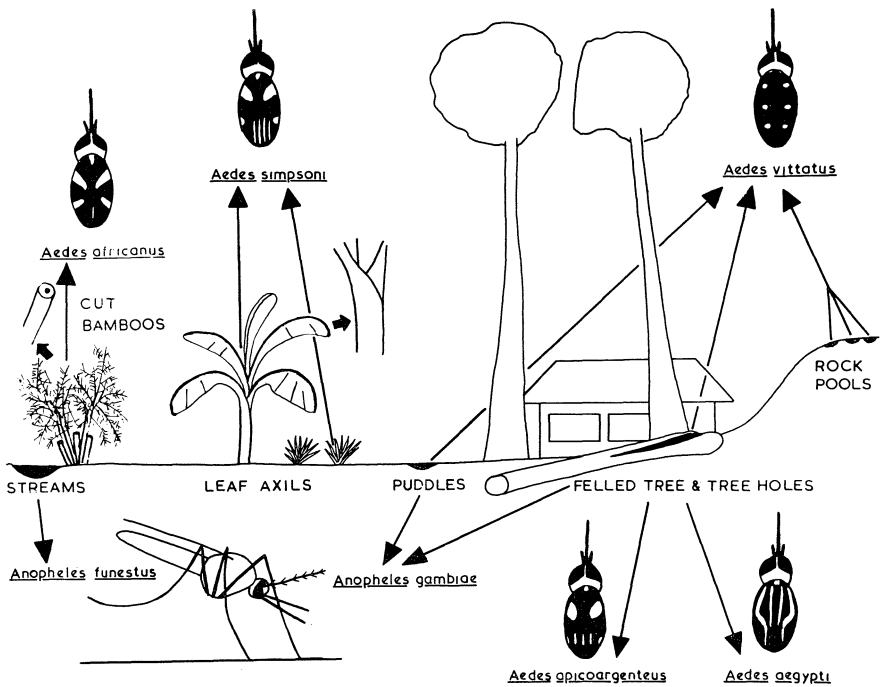


Fig. 1. Levested og ynglepladser for *Aedes* (*Stegomyia*) og *Anopheles* stikmygarter i og omkring en vestafrikansk landsby, Igbo Ora, Vestnigeria. De forskellige myggearter er skematisk angivet blot med overside af hoved og bryst med deres karakteristiske farvemønstre.

I Afrika kan viruset til gul feber kun opformerer i og overføres af nævnte tre stikmygarter, der iøvrigt alle henføres til underslægten *Stegomyia*. I Sydamerika, hvor gul feber har en tilsvarende spredningsbiologi, rekrutteres overførerne fra slægterne *Sabethes*, *Haemagogus* og *Aedes*' underslægt *Finlaya*.

På rette tid, og ikke mindst rette sted, skal altså parasit, myg og hvirveldyr eller menneske forefindes, for at hele den komplicerede livscyklus skal kunne gennemføres heldigt – set fra parasittens synsvinkel. Selv når dette er opfyldt, er det dog ikke derfor på forhånd givet, at samspillet vil blive gennemført med held. Livslængden af den inficerede myg må nemlig også indkalkuleres som en væsentlig post i det epidemiologiske regnskab. Myggen skal jo af gode grunde nemlig gerne leve mindst lige så længe, som det tager for parasitten, den huser, at udvikle sig til det infektionsdygtige stadium. For en microfilarie (fig. 2) vil dette altså strække sig over tidsrummet, fra den optages i myggens tarmkanal, til den via myggens forskellige væv og organer når frem til munddelene parat til videre transport, når myggen næste gang stikker.

I unge populationer af ikke-inficerede stikmyg i naturen har man påvist en daglig dødelighed på 10% til 20% (Gillies & Wilkes, 1965; Samarawickrema, 1967), uden at man dog derfor kan sige noget sikkert om de egentlige dødsårsager. Disse kender vi kun, når vi udspreder insecticider! Inden for de første 10 levedage synes alderen som sådan ikke at kunne betegnes som en direkte dødsårsag. Vi må derfor regne med andre – og ukendte – faktorer, der tilsammen og regelmæssigt tager sin daglige told af myggepopulationen.

Under forudsætning af, at de parasit- eller virusinficerede stikmyg formentlig indgår som en relativ lille del af populationens samlede individantal, bliver det på baggrund af de nævnte dødelighedsprocenter en yderligere lille del af myggebestanden, hvori de optagne parasitter formår at gennemføre hele deres udvikling, selv om de omgivende livsvilkår iøvrigt er optimale. Visse steder må man sandsynligvis regne med, at denne »for tidlige død« af myggene er en hovedårsag til, at en parasit – og dermed følgende sygdom hos menneske eller husdyr – ikke kan etablere sig.

De relative tætheder i individudbredelser af parasitter, stikmyg og hvirveldyr eller menneske spiller også ind i denne forbindelse, og i den senere tid er da også disse mere kvantitative problemer blevet inddraget i diskussionen af populationsdynamikerne med opstilling af matematiske modeller (Hairston & DeMeillon, 1968; Macdonald, 1957).

STIKMYG

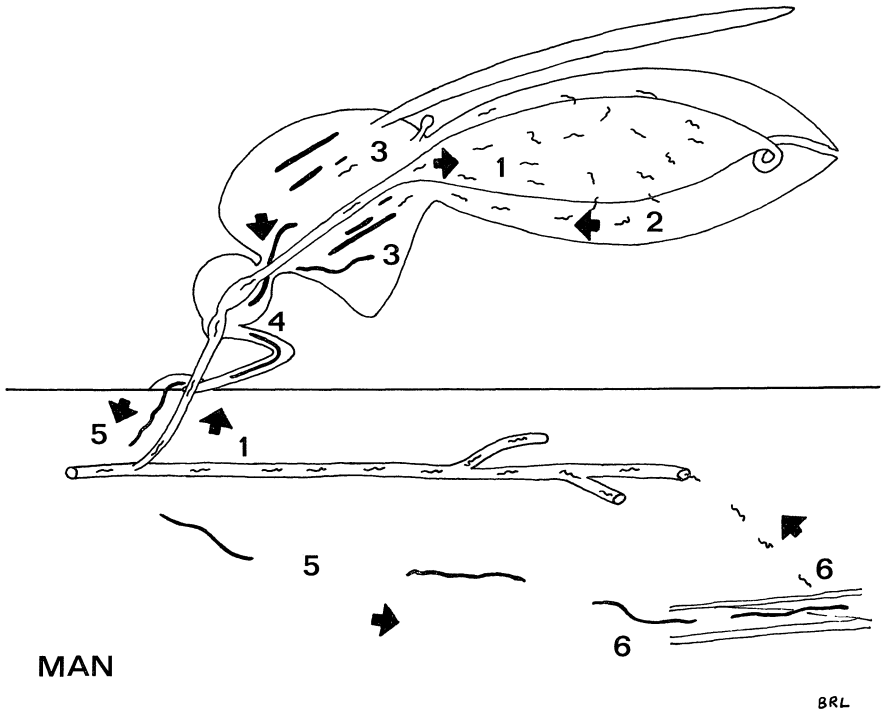


Fig. 2. En stikmyg under sugning af blod fra et menneske eller andet pattedyr inficeret med trådorme. Første stadiet larver af disse – microfilarier – vil, når de opholder sig i blodkapillærer i hudens yderste lag, have god chance for at blive suget op i en stikmygs tarmkanal, når denne suger blod (1). Fra myggens tarm vil microfilarierne vandre ud imellem organerne (2) i løbet af de nærmeste 3 timer for derpå normalt at havne i brystets flyvemuskulatur (3), hvor microfilarierne så den næste halve snes dage udvikler sig til andet og tredje stadium larver. I de følgende 8 til 12 dage vil 3. stadium larverne da påbegynde en vandring (4) fra brystmuskulaturen ned i myggens snabel (labium). Får myggen nu igen lejlighed til at stikke, vil disse larver med en vædske-dråbe overføres til hudoverfladen og herfra bore sig ned og ind i den nye vært (5) med fortsættelse af deres aktive vandring, indtil de når frem til et lymfekar (6). Heri vil ormene kunne vokse op til kønsmodenhed og få afkom (microfilarier), der via lungerne kan nå frem til blodkapillærerne, med de deraf følgende muligheder for overførsel af næste generation til en stikmyg (1).

Immunitetsreaktioner i lymfekarrens vægge som følge af afgivne stoffer fra trådormene vil få disse til at trække sig så meget sammen, at lymfens tilbagestrømning hindres, så der opstår ødemdannelser. Man siger da, at vedkommende lider af elefantiasis (fig. 5).

Stikmygs egnethed som vært for parasitter og virus

Parasitter optages jo af myggen sammen med blodmåltidet fra mennesket eller et andet hvirveldyr. Efter at blodet er blevet fordøjet, bruges dets indhold af næringsstoffer først og fremmest til opbygning af blommemasse i ovarierne ægceller. Man har vist, at denne proces tager fart efter ca. 4 timer, yderligere, at den er hormonalt reguleret, såvel ved sekretion fra særlig omdannede hjerneceller som fra de såkaldte corpora allata (Lea, 1967, 1970), der er nogle små kirtler i myggens bryst. Jævnside ægcellernes vækst sker der en stigning i delingsaktiviteten af dækvævscellerne omkring disse, og ifølge endnu upublicerede undersøgelser (Laurence & Simpson) med radioaktivt mærkede stoffer er der tillige påvist cellekernevekst i dækvævsceller og ampeceller til ægcellerne med aflejring af et stof, thymidin, der bruges til opbygning af kromosomerne i de nye cellekerner.

Ser man nu f. eks. på en microfilaries udvikling, efter at den fra tarmkanalen er vandret ind i brystmuskulaturen, har man fundet, at der også i denne lille parasit sker mange celledelinger og kernevekst. Det har følgelig været nærliggende at forestille sig, at også microfilarierne var påvirkelige af myggens nævnte hormoner. Nylig udførte undersøgelser i USA har imidlertid godtgjort, at fjernelse af de hormonproducerende organer i myggen ikke formåede at standse celledelingerne i microfilarierne. Yderligere har man transplanteret microfilarier fra hunner til hanner og alligevel fået hel normal udvikling af disse i det »forkerte« køn, som jo ikke suger blod. På nuværende tidspunkt må man derfor slutte, at der intet holdepunkt synes at være for en tilsvarende hormonal påvirkning af microfilarierne.

Af en population af stikmyg er det muligt at udvælge individer, som i genetisk henseende er enten særlig modtagelige for eller resistente mod parasit-infektioner (Wright & Pal, 1967). Ved transplantationsforsøg af microfilarier til genotypisk ens udstyrede hanner og hunner har man ydermere kunnet underbygge rigtigheden af disse laboratorieobservationer af forskel i resistens. Desuden har man påvist, hvorledes en massiv invasion af microfilarier til myggen nedsatte dennes levedygtighed. For en myggepopulation overlevelsesmuligheder ude i naturen skulle man derfor regne det for en positiv faktor, at den rummede et relativt højt antal af nævnte resistente former.

Beklageligvis må vi indrømme, at ovenstående laboratorieforsøg endnu ikke er blevet bekræftet ved naturobservationer. Det lidet, vi her ved om de relative overlevelseschancer hos inficerede og ikke-inficerede stikmyg, har endnu ikke vist en målelig højere dødelighedsprocent hos de inficerede

Parasitter og stikmyg

myg, ligesom der på de steder, hvor parasit og myg har sameksisteret i lange tidsrum, ikke synes at være blevet opbygget en naturlig resistens imod parasitterne i myggepopulationerne.

Iøvrigt kan der måske være en rimelig baggrund for disse observationer. Som før omtalt fandt man en høj dødelighedsprocent hos stikmyggene. Hvis der nu hos de resterende myg var udviklet visse modforanstaltninger – som f. eks. resistens – mod indtrængen af parasitterne, ville disses chancer for at inficere et rimeligt stort antal af myg dermed være tilsvarende reduceret og måske ligefrem kunne forhindre en parasitpopulations etablering.

Trivselsproblemer for parasitter i stikmyg

En af de mest spændende sygdomme, som myg kan være formidlere af hos mennesket, er elephantiasis (fig. 5). Tilsyneladende ser microfilarien til denne såvel som til andre trådorme helt strukturløs og fosteragtig ud. Dette skyldes imidlertid blot, at man i sin undersøgelsesteknik er gået alt for traditionelt til værks. Med nye farvemetoder til lysmikroskopi (Laurence & Simpson, 1971) og ved anvendelse af elektronmikroskopi (McClaren, 1972) har man tværtimod kunnet vise, at microfilarierne må betragtes som højt specialiserede 1.-stadielarver, nøje tilpasset i størrelse (300 μ) og bevægelsesmåde til at kunne leve bl. a. i blodkapillærene hos menneske eller hvirveldyr. Deres ringe størrelse får konsekvenser for fødeoptagelsen, idet tarmen er helt forsvundet, og i stedet fungerer dyrets hele overflade som optagende organ. Til at lette passagen imellem og igennem myggenes organer er forenden af microfilarien forsynet såvel med en fremadrettet torn som med rækker af mindre torne på siderne af dyrets forende. Til fremme af chancerne for videre overførsel fra menneske eller hvirveldyr til myg, viser microfilarier et særligt adfærdsmønster, hvad nedenstående eksempel nærmere kan belyse.

På Stillehavsøerne overføres *Wuchereria bancrofti* hovedsagelig af dagaktive arter af slægten *Aedes*, mens menneskene færdes ude på markerne eller i frugtplantagerne. I andre tropelande derimod overføres parasitten af arter under slægterne *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, der alle på det nærmeste er nataktive. Blandt disse er *Culex pipiens fatigans*, der især stikker sovende mennesker, nok den vigtigste. Hos øboerne i Stillehavet har man nu vist, som et helt gennemgående træk, at hos de personer, der er inficeret med *W. bancrofti*, findes microfilarierne om dagen i hudens yderste blodkar, mens det i den øvrige del af verden er om natten, de føres rundt i de perifere kar, hvad jo smukt hænger sammen med ovennævnte døgn-

rytme hos myggene. Når microfilarierne ikke er i disse blodkar, kan man finde dem i lungens kapillærer.

Microfilarierne i myggene er relativt store dyr, hvad der for en undersøger har den fordel, at det er forholdsvis let at opdage dem i myggens indre og dermed følge deres udviklingsforløb på vej fra tarm til munddele og evt. tælle dem.

Dette forhold har man brugt til undersøgelse af overlevelsesprocenten af microfilarier, fra de ankommer til myggens tarm for derfra via brystmuskulaturen at nå frem til munddelene.

I laboratoriet har man hertil benyttet trådormen *Brugie patei* Buckley, Nelson & Heisch med udvikling af kønsmodne stadier i kat. I myggen sammenligner man antal af microfilarier i tarmkanal umiddelbart efter blodmåltidet, med det der er i brystmuskulaturen 10 dage senere.

Forsøger man med en art af stikmygslægten *Mansonia*, er der ingen forskel i antal de to steder. Med *Anopheles gambiae* Giles når ingen frem til brystet, idet næsten alle dør i tarmkanalen. Hos *A. atroparvus* van Thiel nåede enkelte frem, men de døde efter kort tids ophold i brystmuskulaturen.

I *A. togoi* Theobald derimod lykkedes det nogle af microfilarierne ikke blot at nå frem, men at overleve opholdet i brystmuskulaturen og at fort-

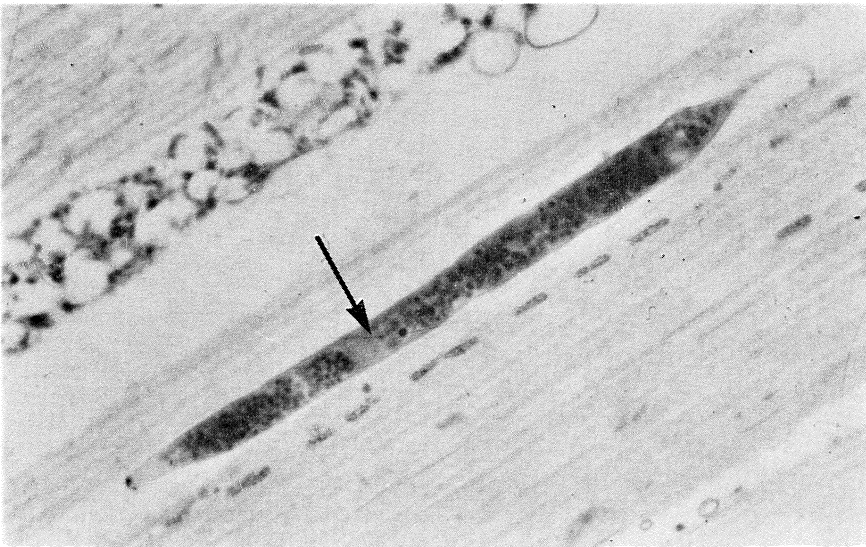


Fig. 3. Snit igennem en stikmygs brystmuskulatur, hvor en microfilarie – angivet med pilen – har lejret sig 26 timer efter, at myggen havde suget på et dyr, der var angrebet af trådormen *Brugia* (600× forstørrelse).

Parasitter og stikmyg

sætte herfra til munddelene (fig. 3-4). Blandt samtlige de optagne microfilarier hos *A. togoi* synes således en lille procentdel at kunne klare opholdet i myggen.

Man igangsatte så en særlig »avl« baseret på disse. Myggen lod man stikke en kat, her overførtes microfilarierne med etablering af modne trådorme, hvis afkom – microfilarierne – man lod nye *A. togoi*'er suge op. Efter et passende tidsrum lod man så disse suge på en ny kat med samtidig overførsel af microfilarier og således fortsatte man igennem 4 generationer.

Ved efterfølgende registrering af microfilarier i *A. togoi*'s tarm og brystmuskulatur fandtes ingen forskel i antal de to steder. Udvalgelse af microfilarier tilpassede livsbetingelserne inde i *A. togoi* var blevet gennemført med held blot i løbet af de par generationer (Laurence & Pester, 1967).

Igennem tiderne må tilsvarende tilpasninger gentagne gange have fundet sted. Efterhånden som mennesket spredte sig over jorden, med elephantiasis blandt mange andre sygdomme i sin bagage, har de dertil hørende microfilarier tilpasset sig stadig nye stikmygarter hjemmehørende i Sydøstasien, Indien, Afrika, Amerika og på Stillehavsøerne.

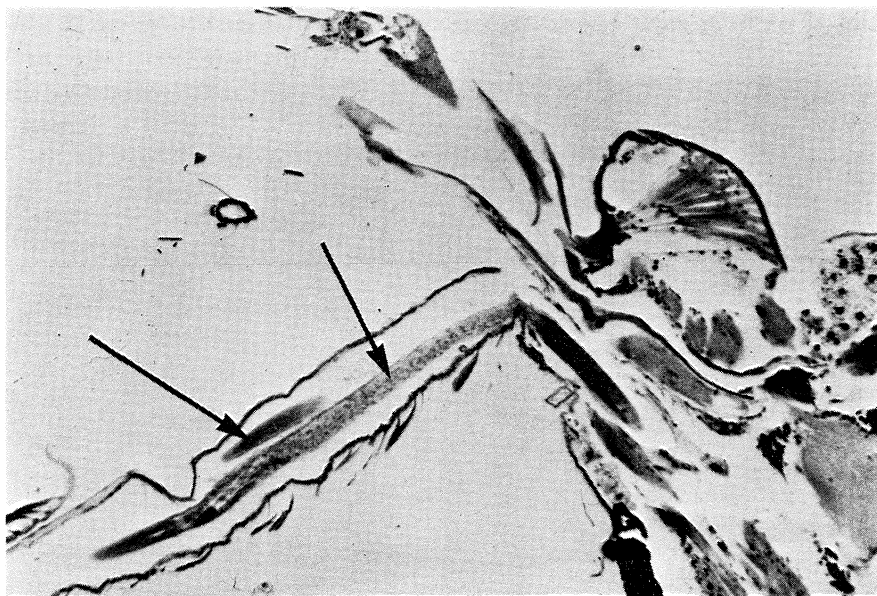


Fig. 4. Fuldt udviklede tredje stadium larver af tråddormen *Brugia* på vej fra brystmuskulaturen ud igennem myggens underlæbe, med chance for derfra at komme over i en ny vært. Microfilarierne og efterfølgende larvestadier har opholdt sig ialt 10 dage i myggen (150 × forstørrelse).

Også sygdommens økologi må have ændret sig. I starten må den have hørt til på land og i skov blandt datidens jægerfolk og stenalderbønder med arter af slægterne *Anopheles*, *Aedes* og *Mansonia* som overførere. I dag derimod er elephantiasis først og fremmest et byfænomen, hvor de, der lider heraf, formentlig har fået den overført ved stik af *Cules pipiens fatigans*, der jo som tidligere nævnt yngler i de bydele, hvor de sanitære forhold er ringest udviklet. Elephantiasis kan desværre langt fra siges at være en sygdom i aftagen. Den har formået at »klare« alle forandringer i tidens løb såvel geografiske som historiske, og man spørger derfor sig selv, hvad mon fremtiden kan bringe af nye tilpasninger og kombinationer i parasitens smidige og seje eksistenskamp.



copia	Penequais familiae, a Divo Thoma exccratę, intotam ut Indi referunt: pro-genem
Juyrophel. 271	Van penckays geslachten van S Thomas als die Indlawen seggen gantselicken verwloect. 63 en 65

Fig. 5. En mand og en kvinde fra Sydindien begge lidende af elephantiasis i højre ben. Efter Linschoten's Voyages, 1614, trykt med tilladelse af The Wellcome Trustees.

Parasitter og stikmyg

Sammendrag

Stikmyg er mellemværter ved overførsel til menneske og en række andre hvirveldyr af virus, protozoer og rundorme. Influencerende på den heldige gennemførelse er hvirveldyrenes krav til levested, stikmyggens fødebiologi og livslængde samt den relative individtæthed af parasitter, stikmyg og hvirveldyr incl. mennesket. Samspejlet imellem parasit, myg og hvirveldyr kan være særdeles kompliceret og forløbe nærmest som en kædereaktion, hvad nærmere er eksemplificeret ved udbredelsesmåden af gul feber i Afrika og Sydamerika. 4 timer efter et blodmåltid viser stikmyggens ovarier en hormonalt reguleret øgning i aflejring af blommehæmoglobin i ægcellerne, en stigende celledelingsaktivitet i dækvævs- og amme-celler omkring ægcellerne og voksende DNA produktion i cellekernerne. Det er muligt, at parasitterne i myggen direkte aktiveres af værtens stofskiftesniveau. Derimod har man ikke kunnet påvise nogen hormonal effekt fra myg til parasit.

Af en myggestand kan genotyper med større eller mindre resistens mod parasit-invasioner udvælges. På baggrund af den i naturlige bestande normalt forekommende høje dødelighedsprocent må man regne med, at der ikke er udviklet nogen mærkbar resistens i myggene mod parasitterne.

Blandt de parasitter, der forekommer i stikmyg, er især blevet omtalt trådormen *Wuchereria bancrofti*. Igennem kunstig selektion er påvist, at den kan tilpasse sig nye stikmygarter til overførsel af microfilarierne, hvad i praksis også må have fundet sted flere gange under dens udbredelse igennem tropelandene. Oprindelig må den sygdom – elefantiasis (fig. 5) – som trådormen forvolder hos mennesket have hørt til på landet og i skovområderne, i modsætning til, hvad der er tilfældet i nutiden, hvor den er centreret i overbefolkede og forurenede dele af tropebyer.

Oversat fra engelsk af Niels Haarløv efter manuskriptet til det foredrag, B. R. Laurence holdt i december 1972 ved Det 6. Nordiske Symposium i Parasitologi, Rungsted, Danmark.

SUMMARY:

The Parasite and the Mosquito.

Mosquitoes are the intermediate hosts of viruses, protozoa and nematode parasites of vertebrates. The precise cycle of development depends upon the interaction of the habitat of the vertebrate host with the feeding behaviour of the mosquito vector. Mosquito mortality also influences disease transmission, as well as parasite, mosquito and vertebrate density. There may be complex interactions between mosquitoes and vertebrate hosts in more than one habitat, as exemplified by the epidemiology of yellow fever virus transmission in Africa and South America.

The ovaries of mosquitoes show, within four hours of the blood-meal, deposition of mucosubstance yolk in the oocyte, high mitotic activity in the follicular epithelium, and increased DNA synthesis. Ovary development is under the control of the mosquito neuroendocrine system. It is possible that mosquitoborne parasites are directly activated by the host's metabolism but recent work suggests that development of filarial parasites, at least, is not dependent directly on the neuroendocrine system of the female mosquito.

Genotypes of mosquito can be selected in the laboratory more susceptible or resistant to parasite infection. In nature, ease of infection of the host mosquito appears to be essential to the parasite when the natural mortality of the mosquito vector is so high.

Filarial parasites show adaptation to mosquito transmission, both in structure and behaviour at the microfilarial stage. Selection experiments have also shown evidence of adaptation of the parasite, in the laboratory, to a new mosquito vector. Adaptation to new vector mosquitoes must have taken place several times in the evolution of Bancroftian filariasis, from transmission in limited hunter-gatherer forest communities and neolithic agricultural settlements to the present-day widespread transmission in overpopulated and polluted tropical towns.

LITTERATUR

- Gillett, J. D., 1971: Mosquitoes. Weidenfeld and Nicolson. London.
- Gillies, M. T. and Wilkes, T. J., 1965: A study of the age-composition of populations of *Anopheles gambiae* Giles and *A. funestus* Giles in north-eastern Tanzania. *Bull. ent. Res.*, 56: 237-262.
- Hairston, N. G. and DeMeillon, B., 1968: On the inefficiency of transmission of *Wuchereria bancrofti* from mosquito to host. *Bull. W.H.O.*, 38: 935-941.
- Laurence, B. R. and Pester, F. R. N., 1967: Adaptation of a filarial worm, *Brugia patei*, to a new mosquito host, *Aedes togoi*. *J. Helminth.*, 41: 365-392.
- Laurence, B. R. and Simpson, M. G., 1971: The microfilaria of *Brugia*: a first stage nematode larva. *J. Helminth.*, 45: 23-40.
- Lea, A. O., 1967: The medial neurosecretory cells and egg maturation in mosquitoes. *J. insect Physiol.*, 13: 419-429.
- 1970: Endocrinology of egg maturation in autogenous and anautogenous *Aedes taeniorhynchus*. *J. insect Physiol.*, 16: 1689-1696.
- Macdonald, G., 1957: The epidemiology and control of malaria. Oxford University Press. London.

Parasitter og stikmyg

- Mattingly, P. F., 1969: The biology of mosquito-borne disease. Allen and Unwin. London.
- McClaren, D. J., 1972: Ultrastructural studies of microfilariae (Nematoda: Filarioidea). *Parasitology*, 65: 317-332.
- Roggen, D. R., 1970: Functional aspects of the lower size-limit of nematodes. *Nematologica*, 16: 532-536.
- Samarawickrema, W. A., 1967: A study of the age composition of natural populations of *Culex pipiens fatigans* Wiedemann in relation to the transmission of filariasis due to *Wuchereria bancrofti* (Cobbold) in Ceylon. *Bull. W.H.O.*, 37: 117-137.
- Simpson, M. G. and Laurence, B. R., 1972: Histochemical studies on microfilariae. *Parasitology*, 64: 61-88.
- W.H.O., 1960: A study of the blood-feeding patterns of *Anopheles* mosquitoes through precipitin tests. *Bull. W.H.O.*, 22: 685-720.
- Wright, J. W. and Pal, R., 1967: Genetics of insect vectors of disease. Elsevier Publishing Company. Amsterdam.

Forfatterens adresse/Author's address:
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Keppel Street, London W. C. 1, E7HT,
England.