

# De gevoelstemperatuur van de malariamug

Krijn P. Paaijmans

## TREFWOORDEN

*Anopheles*-muggen, klimaatverandering, lichaamstemperatuur, ontwikkeling, *Plasmodium*-parasieten

Entomologische Berichten 75 (2): 72-76

Malariamuggen zijn koudbloedige (ectothermische) organismen. Daarom zijn processen zoals de groei van zowel de mug als de malariaparasiet in de mug voor een groot deel afhankelijk van de temperatuur van de directe omgeving. In malariarisicomodellen gebruiken we nog vaak de gemiddelde (vaak maandelijkse) temperatuur. Maar de temperatuur in het veld kan aanzienlijk schommelen. Verschillen tussen de dagelijkse minimum- en maximumtemperatuur van 12-16 °C zijn vrij normaal in Afrika. Wanneer de temperatuur schommelt rond een lage gemiddelde temperatuur kunnen processen zoals ontwikkeling versnellen, terwijl natuurlijke temperatuurschommelingen rond een hoge gemiddelde temperatuur juist de ontwikkeling vertragen. Dit betekent dat we momenteel het risico op malaria onderschatten in koele gebieden, maar overschatten in warme gebieden.

## Malaria en klimaat

Naar schatting overlijden jaarlijks meer dan een half miljoen mensen aan malaria, vooral in Afrika ten zuiden van de Sahara (WHO 2012). Er zijn vijf soorten malariaparasieten van het genus *Plasmodium* die mensen kunnen infecteren, waarvan *P. falciparum* and *P. vivax* de meest bekende zijn. De ziekte wordt van mens naar mens verspreid door muggen van het genus *Anopheles* (figuur 1). Er zijn 30 tot 40 *Anopheles*-soorten die de ziekte kunnen overbrengen. In Afrika gebeurt dat met name door *An. gambiae* s.s. Giles, *An. arabiensis* Patton and *An. funestus* Giles.

Hoe efficiënt deze muggen zijn in het overdragen van een ziekte kan geschat worden met behulp van de volgende formule:  $C = ma^2bcp^p / -lnp$  (MacDonald 1957). Om deze zogenaamde vectoriële capaciteit ( $C$ ) te berekenen is een schatting van de volgende parameters nodig: het aantal muggen per mens ( $m$ ), hoe vaak muggen een bloedmaaltijd nuttigen ( $a$ , de tijd waarin een bloedmaaltijd verteerd wordt, de eitjes zich ontwikkelen en afgezet worden, tot een nieuwe bloedmaaltijd opgenomen wordt), de kans dat malariaparasieten de mug infecteren, en de kans dat deze mug vervolgens weer een persoon infecteert ( $bc$ ), hoe lang muggen leven ( $p$ ) en hoe lang de parasiet doet over haar ontwikkeling in de mug ( $n$ ).

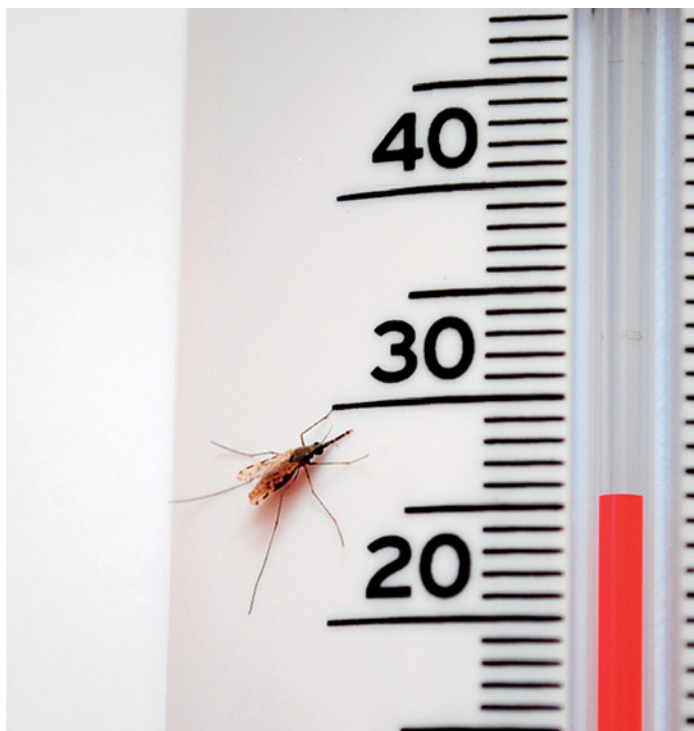
Een betrouwbare schatting van de vectoriële capaciteit is van groot belang om malaria goed te kunnen bestrijden (The malERA Consultative Group on Modeling 2011), maar ook om een goed inzicht te krijgen in hoeverre het malariarisco gaat veranderen als gevolg van klimaatverandering (Parham & Michael 2010). Omdat muggen namelijk kleine koudbloedige (ectothermische) insecten zijn, heeft temperatuur een grote invloed op alle parameters in de bovengenoemde vectoriële capaciteitsfunctie (Mordecai et al. 2013). Maar het verband tussen de relevante processen, zoals bijvoorbeeld de ontwikkelingsnelheid van muggen en parasieten en de tijd tussen twee muggenbeten enerzijds en temperatuur anderzijds is niet lineair (Mordecai et al. 2013). Figuur 2 laat een typisch voorbeeld zien van een zogenaamde 'thermische prestatiecurve', waarbij de

prestatie (bijvoorbeeld groei of ontwikkeling) toeneemt van een kritische minimumtemperatuur ( $K_{T_{min}}$ ) tot een optimale temperatuur ( $T_{opt}$ ), en daarna weer scherp afneemt tot een kritische maximumtemperatuur ( $K_{T_{max}}$ ) is bereikt.

## Jensen's ongelijkheid en het Kaufmann effect

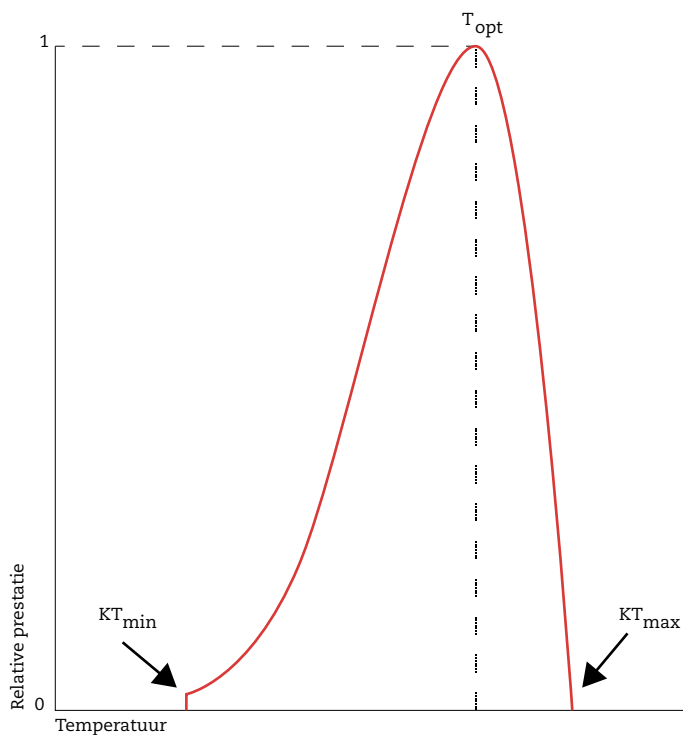
Omdat temperatuur een belangrijke rol speelt in malaria, zijn veel modellen die het risico op malaria uitrekenen gebaseerd op actuele temperatuurdata. Hierbij wordt vaak gebruik gemaakt van de gemiddelde maandelijkse temperatuur (zie bijvoorbeeld Craig et al. 1999, Guerra et al. 2008). In werkelijkheid varieert de temperatuur echter van uur tot uur, en het dagelijkse temperatuurbereik (DTB, het verschil tussen de minimum en maximum temperatuur) kan makkelijk 12 tot 16 °C bedragen in Afrika ten zuiden van de Sahara (Geerts 2003, Paaijmans et al. 2010), waar meer dan 90% van alle malariaslachtoffers vallen. De grote vraag is of deze temperatuurschommelingen een effect hebben op de verschillende parameters in de vectoriële capaciteitsfunctie, en dus het geschatte risico op malaria veranderen.

Om inzicht te krijgen in dit effect moeten we terug naar 1906, toen Jensen zijn beroemde 'inequality theory' beschreef (Jensen 1906). Een soortgelijke theorie, 'het Kaufmann effect', werd in 1932 gepubliceerd voor insecten (Kaufmann 1932). Beide auteurs voorspellen dat wanneer je thermische prestatiecurves (zoals in figuur 2) combineert met temperatuurschommelingen, je een andere uitkomst krijgt dan wanneer je alleen zou kijken naar bijvoorbeeld ontwikkeling onder constante temperaturen (zoals nog steeds gebruikelijk is in vele laboratoria). Temperatuurschommelingen rond een lage gemiddelde temperatuur kunnen processen zoals ontwikkeling versnellen (figuur 3a). Overdag stijgt de temperatuur, wat de ontwikkelingsnelheid verhoogd. Dus overdag kan een koudbloedig organisme ruim compenseren voor de trage (of geen) groei in de nachts. Schommelingen rond een hoge gemiddelde temperatuur vertragen de ontwikkeling juist, omdat voor het grootste deel van de dag de temperatuur lager of hoger is dan de optimale temperatuur

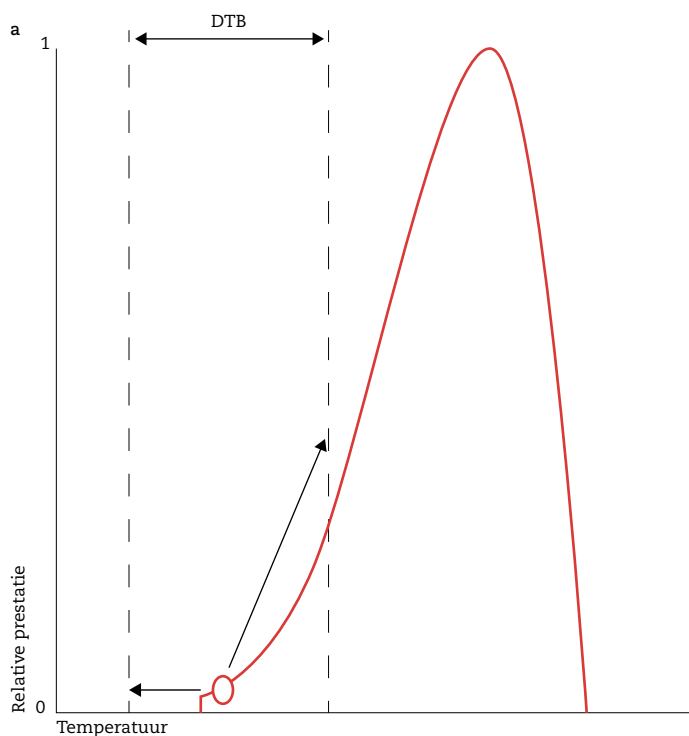


1. Een malariamug (*Anopheles stephensi* Liston) rust op een thermometer.  
Foto: K.P. Paaijmans

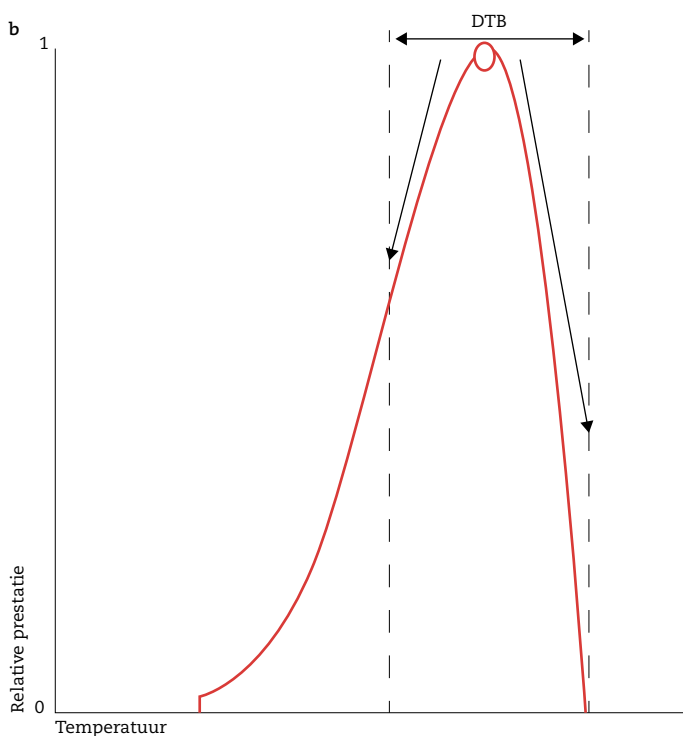
1. A malaria mosquito (*Anopheles stephensi* Liston) resting on a thermometer.



2. Voorbeeld van een thermische prestatie curve.  
2. Example of a thermal performance curve.



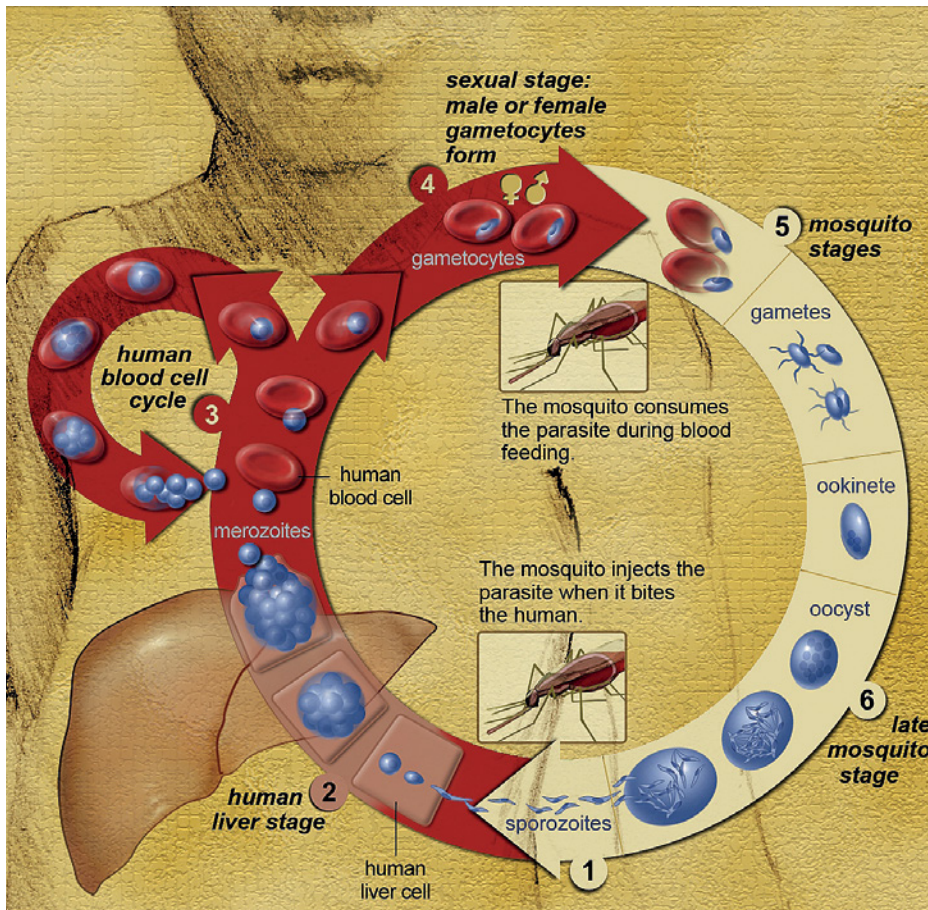
3. De relatie tussen het dagelijks temperatuurbereik (DTB) en thermische prestatie.  
3. Relationship between daily temperature reach (DTB) and thermal performance.



(figuur 3b). Daarom zal de maximale ontwikkelingssnelheid die mogelijk is onder constante en optimale condities in het laboratorium niet meetbaar zijn in het veld. Deze effecten zijn beschreven voor veel soorten insecten behorende tot ordes als Hemiptera, Lepidoptera en Diptera (Liu *et al.* 1995, Estay *et al.* 2014).

### Temperatuurschommelingen en infectieziekten

Dat ook muggen en parasieten op bovenstaande manier reageren op dagelijkse temperatuurschommelingen is inmiddels experimenteel vastgesteld (Paaijmans *et al.* 2010, 2013). Ter illustratie, als we in detail kijken naar de groei van malariaparasieten in de mug (aantallen sporozoïten per oocyst, figuur 4), zien we dat dagelijkse temperatuurschommelingen rond een



**4. Levenscyclus van de malariaparasiet.** (1) Sporozoïten gaan via de bloedsomloop naar de lever; (2) daar infecteren ze levercellen, waarna ze vermenigvuldigen in merozoïten, die vervolgens weer in de bloedsomloop komen. Deze merozoïten infecteren rode bloedcellen, waar ze veranderen in of (3) de ringvormen, trophozoïten en schizonten, welke meer merozoïten produceren, of (4) de seksuele vormen, die kunnen worden opgenomen door een mug. (5) De parasieten vermenigvuldigen zich vervolgens in de maag van de mug, waarna ookineten door de maag van de mug dringen en (6) oocysten vormen. In deze oocyste ontwikkelen zich duizenden sporozoïten, die naar de speekselklieren migreren als de oocyste knapt. Deze sporozoïten kunnen vervolgens weer een mens infecteren. Bron: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

**4. Life-cycle of the malaria parasite.** (1) Sporozoites enter the bloodstream, and migrate to the liver; (2) there they infect liver cells, where they multiply into merozoites, and return to the bloodstream. These merozoites infect red blood cells, where they develop into (3) ring forms, trophozoites and schizonts that in turn produce further merozoites, or (4) sexual forms which are taken up by a mosquito. (5) The parasites mate in the mosquito midgut, after which ookinets penetrate the midgut and form (6) oocysts. In the oocyst, thousands of sporozoites develop, which migrate to the salivary glands after the oocyst bursts. These sporozoites can infect another human. Source: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

lage gemiddelde temperatuur de groei van malariaparasieten versnellen, vergeleken met de groei van parasieten die bij dezelfde (maar constante) gemiddelde temperatuur gehouden worden (figuur 5a). Schommelingen rond een hogere gemiddelde temperatuur vertragen de groei juist (figuur 5b). Vergelijkbare effecten zijn ook vastgesteld voor *Aedes aegypti* (Linnaeus), een soort die virusziekten zoals knokkelkoorts en chikungunya kan overdragen (Lambrechts et al. 2011, Carrington et al. 2013). Dit betekent dat we momenteel het risico op een ziekte kunnen onderschatten in koudere streken (processen gaan in werkelijkheid sneller), maar kunnen overschatten in warme streken (processen worden daar juist afgeremd), omdat de huidige modellen geen rekening houden met temperatuurschommelingen.

Figuur 5 laat nog een ander fenomeen zien dat we gemakkelijk kunnen missen wanneer experimenten uitgevoerd worden onder constante temperaturen. Dagelijkse schommelingen in temperatuur kunnen ook de grenzen van het huidige verspreidingsgebied van malaria veranderen. Schommelingen rond een lage gemiddelde temperatuur leiden niet alleen tot een snellere ontwikkeling van de parasieten, maar alleen onder deze omstandigheden barsten de oocysten (figuur 5a), waarna de sporozoïten naar de speekselklieren van de mug kunnen migreren. Dit is van essentieel belang omdat alleen deze muggen nieuwe personen kunnen infecteren bij een volgende beet. Onder warmere omstandigheden zien we het tegenovergestelde. Bij een constante temperatuur barsten de oocysten, maar wanneer de temperatuur schommelde was geen enkele mug uiteindelijk een gevaar voor onze gezondheid (figuur 5b).

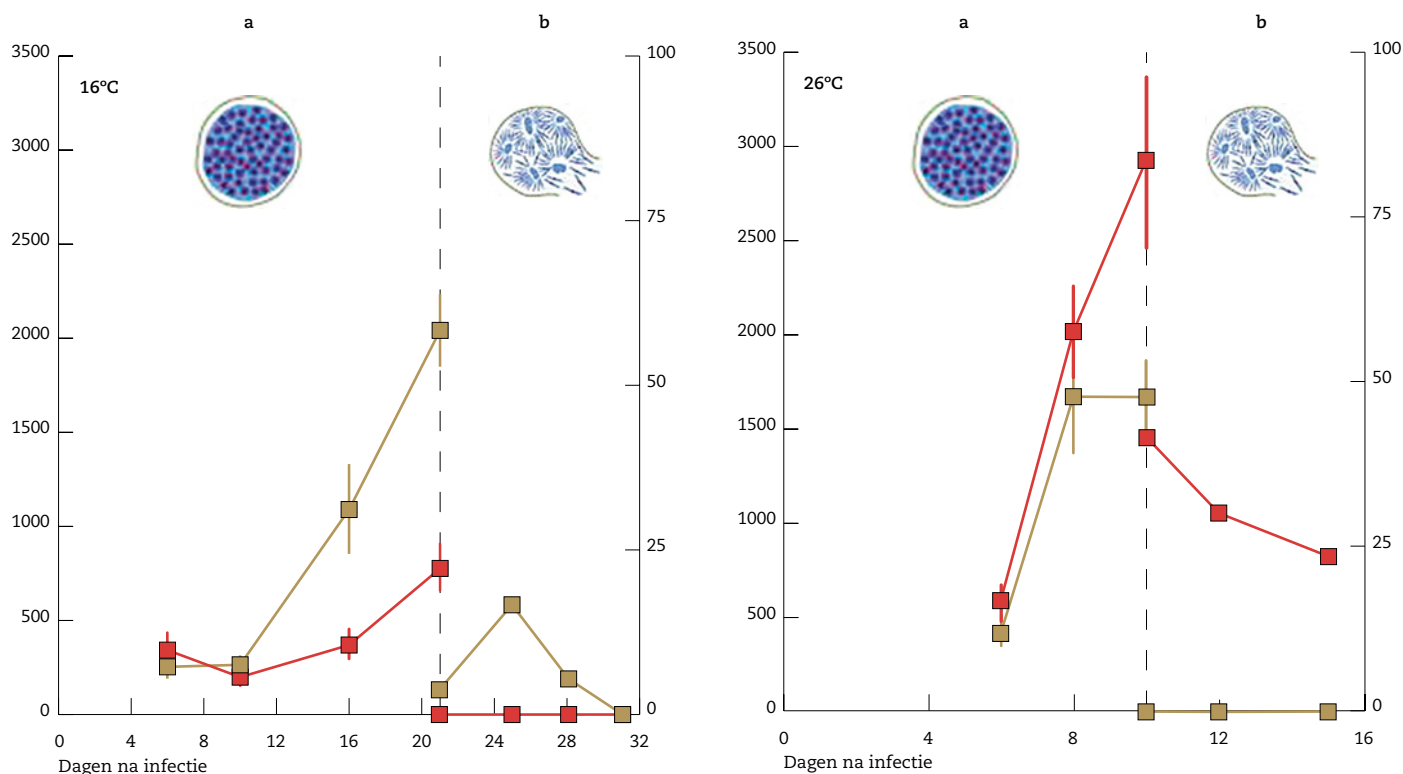
Meer recent werk laat zien dat deze temperatuurschommelingen ook nog eens de kritische minimumtemperatuur, de optimale temperatuur en de kritische maximumtemperatuur kunnen verlagen (Paaijmans et al. 2013, Estay et al. 2014), wat de zaken extra gecompliceerd maakt. Ter illustratie: muggenlarven

gaan dood bij een constant bloedstelling aan 36 °C, de  $KT_{max}$ . Momenteel nemen we aan dat larven die in een waterplas met een gemiddelde temperatuur van 33 °C leven veilig zijn en zich snel ontwikkelen. Maar als de DTB in diezelfde plas 12 °C is, worden de larven iedere dag voor korte tijd blootgesteld aan temperaturen boven de  $KT_{max}$ , wat ze uiteindelijk niet overleven (Paaijmans et al. 2013). Oftewel, natuurlijke temperatuurschommeling veranderen de gevoeligheid van een systeem.

Er wordt momenteel volop onderzoek gedaan naar hoe voorspelbaar deze patronen zijn. Een extra moeilijkheid is dat bepaalde processen die insecten beschermen tegen extreme temperaturen kunnen zorgen voor extra versnellingen of juist vertragingen in thermische prestaties (Worner 1992). Voorbeelden hiervan zijn het 'rapid cold-hardening'-proces bij lage temperaturen, en de aanmaak en afbraak van hitteschoeiwitten bij hoge temperaturen.

## De gevolgen van een warmer klimaat

Het 'Intergovernmental Panel on Climate Change' (IPCC) voorspelt dat in Afrika de gemiddelde jaarlijkse temperatuur met zo'n 3.2-3.6 °C zal stijgen over de komende decennia (Christensen et al. 2007). Alhoewel wetenschappers het niet helemaal met elkaar eens zijn, horen we vaak dat een warmer klimaat gaat zorgen voor meer malaria, omdat warmere omstandigheden nou eenmaal gunstig zijn voor de ontwikkeling van mug en parasiet. Er wordt dan echter geen rekening gehouden met dagelijkse temperatuurschommelingen. Zoals ik hierboven geschetst heb, is het hoogstwaarschijnlijk dat grote schommelingen rond een hoge gemiddelde temperatuur (>25 °C) de kans op malaria zullen gaan verkleinen (Mordecai et al. 2013). Aangezien het dagelijks temperatuurbereik niet veel zal veranderen in de toekomst en zowel licht kan toenemen of afnemen,



5. (a) Het aantal sporozoïten per oocyst en (b) het aantal muggen met gedissemineerde sporozoïten over tijd (goudkleurig: fluctuerende temperatuur  $\pm 6$  °C rond gemiddelde temperatuur], rood: constante temperatuur).  
5. (a) Number of sporozoites per oocyst and (b) the number of mosquitoes with disseminated sporozoites over time (gold-coloured: fluctuating temperature  $\pm 6$  °C around the mean temperature], red: constant temperature).

afhankelijk van de locatie (King'uyu et al. 2000), is het niet waarschijnlijk dat in warme gebieden met veel malaria het malariarisico automatisch zal toenemen.

Er is echter nog een aantal belangrijke zaken die de we moeten onderzoeken. Helaas hebben we zeer weinig experimentele data. Zo wordt een thermische prestatiecurve, die vaak gebaseerd is op slechts één bepaalde soort malariamug, gebruikt voor alle malariamuggen die er op de wereld zijn. Afgezien van deze interspecifieke verschillen zullen er ook intraspecifieke verschillen zijn. Populaties passen zich nou eenmaal aan aan lokale omstandigheden (Angilletta Jr et al. 2002), wat weer een effect kan hebben op hun capaciteit om te reageren op veranderingen in klimaat (Sternberg & Thomas 2014). Daar komt nog bij dat we eigenlijk geen idee hebben van welke temperaturen muggen en parasieten nu echt ervaren in het veld (Cator et al.

2013), hoe het microklimaat in de toekomst gaat veranderen (Paaijmans et al. 2014), plus het feit dat muggen naar alle waarschijnlijkheid thermoreguleren (Blanford et al. 2009), omdat ze in een temperatuurgradiënt temperaturen rond de 24-30 °C prefereren, en ook actief hoge temperaturen vermijden (Kirby & Lindsay 2004). Voorts kan een infectie met malariaparasieten dit gedrag (Fialho & Schall 1995), maar ook andere processen zoals levensduur (Dawes et al. 2009) en gastheerkeuze (Koella et al. 1998) beïnvloeden.

Ondanks dat we dus nog veel informatie nodig hebben, geeft recent onderzoek ons al een veel beter inzicht in het effect van temperatuur op malariarisico. Langzaam begint het besef te komen dat we niet meer kunnen werken met gemiddelde temperaturen, maar dat we moeten kijken naar wat de mug echt ervaart in het veld.

## Literatuur

- Angilletta Jr MJ, Niewiarowski PH & Navas CA 2002. The evolution of thermal physiology in ectotherms. *Journal of Thermal Biology* 27: 249-268.
- Blanford S, Read A & Thomas M 2009. Thermal behaviour of *Anopheles stephensi* in response to infection with malaria and fungal entomopathogens. *Malaria Journal* 8: 72.
- Carrington LB, Armijos MV, Lambrechts L, Barker CM & Scott TW 2013. Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on *Aedes aegypti* life-history traits. *PLoS ONE* 8: e58824.
- Cator L, Thomas S, Paaijmans K, Ravishankaran S, Justin J, Mathai M, Read A, Thomas M & Eapen A 2013. Characterizing microclimate in urban transmission settings: a case study from Chennai, India. *Malaria Journal* 12: 84.
- Craig MH, Snow RW & Le Sueur D 1999. A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Parasitology Today* 15: 105-111.
- Christensen JH, Hewitson B, Busuioc A, Chen A, Gao X, Held I, Jones R, Kolli RK, Kwon W-T, Laprise R, Rueda VM, Mearns L, Menéndez CG, Räisänen J, Rinke A, Sarr A & Whetton P 2007. Regional climate projections. In: *Climate change 2007: the physical science basis, contribution of working group I to the fourth assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* (Solomon S, et al. eds): 847-940. Cambridge University Press.
- Dawes E, Churcher T, Zhuang S, Sinden R & Basanez M-G 2009. *Anopheles* mortality is both age- and *Plasmodium*-density dependent: implications for malaria transmission. *Malaria Journal* 8: 228.
- Estay SA, Lima M & Bozinovic F 2014. The role of temperature variability on insect performance and population dynamics in a warming world. *Oikos* 123: 131-140.
- Fialho RF & Schall JJ 1995. Thermal ecology of a malarial parasite and its insect vector: consequences for the parasite's transmission success. *Journal of Animal Ecology* 64: 553-562.
- Geerts B 2003. Empirical estimation of the monthly-mean daily temperature range. *Theoretical and Applied Climatology* 74: 145-165.

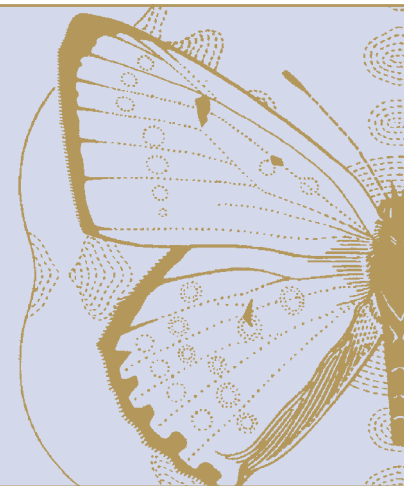
- Guerra CA, Gikandi PW, Tatem AJ, Noor AM, Smith DL, Hay SI & Snow RW 2008. The limits and intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: Implications for malaria control and elimination worldwide. *Plos Medicine* 5: 300-311.
- Jensen J 1906. Sur les fonctions convexes et les inégalités entre les valeurs moyennes. *Acta Mathematica* 30: 175-193.
- Kaufmann O 1932. Einige Bemerkungen über den Einfluss von Temperaturschwankungen auf die Entwicklungsdauer und Streuung bei Insekten und seine graphische Darstellung durch Kettenlinie und Hyperbel. *Zeitschrift für Morphologie und Ökologie der Tiere* 25: 353-361.
- King'uyu SM, Ogallo LA & Anyamba EK 2000. Recent trends of minimum and maximum surface temperatures over eastern Africa. *Journal of Climate* 13: 2876-2886.
- Kirby MJ & Lindsay SW 2004. Responses of adult mosquitoes of two sibling species, *Anopheles arabiensis* and *A. gambiae* s.s. (Diptera: Culicidae), to high temperatures. *Bulletin of Entomological Research* 94: 441-448.
- Koella JC, Sørensen FL & Anderson RA 1998. The malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector, *Anopheles gambiae*. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 265: 763-768.
- Lambrechts L, Paaijmans KP, Fansiri T, Carington LB, Kramer LD, Thomas MB & Scott TW 2011. Impact of daily temperature fluctuations on dengue virus transmission by *Aedes aegypti*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108: 7460-7465.
- Liu SS, Zhang GM & Zhu J 1995. Influence of temperature variations on rate of development in insects: analysis of case studies from entomological literature. *Annals of the Entomological Society of America* 88: 107-119.
- MacDonald G 1957. *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University Press.
- Mordecai EA, Paaijmans KP, Johnson LR, Balzer C, Ben-Horin T, de Moor E, McNally A, Pawar S, Ryan SJ, Smith TC & Lafferty KD 2013. Optimal temperature for malaria transmission is dramatically lower than previously predicted. *Ecology Letters* 16: 22-30.
- Paaijmans K, Blanford J, Crane R, Mann M, Ning L, Schreiber K & Thomas M 2014. Downscaling reveals diverse effects of anthropogenic climate warming on the potential for local environments to support malaria transmission. *Climatic Change* 125: 479-488.
- Paaijmans KP, Blanford S, Bell AS, Blanford JI, Read AF & Thomas MB 2010. Influence of climate on malaria transmission depends on daily temperature variation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107: 15135-15139.
- Paaijmans KP, Heinig RL, Seliga RA, Blanford JI, Blanford S, Murdock CC & Thomas MB 2013. Temperature variation makes ectotherms more sensitive to climate change. *Global Change Biology* 19: 2373-2380.
- Parham PE & Michael E 2010. Modeling the effects of weather and climate change on malaria transmission. *Environmental Health Perspectives* 118: 620-626.
- Sternberg ED & Thomas MB 2014. Local adaptation to temperature and the implications for vector-borne diseases. *Trends in Parasitology* 30: 115-122.
- The malERA Consultative Group on Modeling 2011. A research agenda for malaria eradication: modeling. *Plos Medicine* 8: e1000403.
- WHO 2012. *World Malaria Report 2012*. World Health Organization.
- Worner SP 1992. Performance of phenological models under variable temperature regimes: consequences of the Kaufmann or rate summation effect. *Environmental Entomology* 21: 689-699.

Geaccepteerd: 5 februari 2015

## Summary

### The experienced temperature of the malaria mosquito

Malaria mosquitoes are cold-blooded (ectothermic) species. This means that environmental temperature has a large impact on processes such as development of mosquitoes and malaria parasites within mosquitoes. Risk models of malaria often use average temperature, usually monthly averages. However, in the field, temperature can fluctuate considerably. Differences between the daily minimum and maximum temperature of between 12-16 °C are not uncommon in Africa. Fluctuations around a low average temperature can accelerate processes such as development, while natural fluctuations around a high average temperature decrease the rate of development. This means that risk of malaria is currently underestimated in colder zones, but risks are overestimated in warmer areas.



Krijn P. Paaijmans

Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal)

Rossello 132-4

08036 Barcelona

Spanje

krijn@paaijmans.nl