

6 Zusammenfassung

Tunga penetrans ist ein v.a. in Afrika, Lateinamerika und der Karibik häufig vorkommender Ektoparasit. Die Erkrankung manifestiert sich vornehmlich an den Füßen und Zehen und wird durch den weiblichen Sandfloh verursacht. Nach der Penetration in die Epidermis des Wirtes beginnt der Parasit Eier zu bilden und hypertrophiert. Der gesamte Krankheitsverlauf beträgt beim Menschen mehr als vier Wochen. Singuläre Infektionen mit *T. penetrans* heilen in der Regel folgenlos aus. Superinfizierte Läsionen können Deformationen und Nekrosen der Zehenendglieder verursachen. Obwohl die Erkrankung seit rund 500 Jahren bekannt ist, fehlen wissenschaftliche Arbeiten und fundierte Therapieansätze zur Behandlung der Tungiasis. Diese Vernachlässigung ist vermutlich dadurch bedingt, dass die Erkrankung nahezu ausschließlich in den unterprivilegierten Bevölkerungsschichten der Endemiegebiete vorkommt. In Ermangelung eines Tiermodelles für Tungiasis war es bisher nicht möglich, die Krankheitscharakteristika unter kontrollierten Laborbedingungen zu bestimmen. In dieser Arbeit sollte mit folgender Fragestellung die Möglichkeit der Etablierung eines Tiermodelles und die Vergleichbarkeit mit humanen Manifestationen geprüft werden:

1. Ist es möglich, die Tungiasis experimentell in üblicherweise für Laborexperimente eingesetzten Ratten nachzuvollziehen ?
2. Wie ist der natürliche Krankheitsverlauf bei der Wistarratte im Vergleich zur Tungiasis des Menschen ?
3. Wie ändert sich das Zytokinmuster der Wistarratte im Laufe der Infektion ?

Zu 1.: Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Wistarratten sich innerhalb von 24 Stunden unter kontrollierten Bedingungen mit *Tunga penetrans* infizieren. Innerhalb von zwei Wochen waren 53% der Ratten mit bis zu siebzehn Läsionen im Feldversuch erkrankt. In allen Fällen, in denen es zur erfolgreichen Penetration des Weibchens kam, konnte der klinische Krankheitsverlauf beobachtet werden, wie er auch bei der humanen Manifestation vorkommt.

Zu 2.: Die Etablierung eines Rattenmodelles zur experimentellen Erforschung der Tungiasis macht nur dann Sinn, wenn der natürliche Krankheitsverlauf bei beiden Wirten ähnlich ist. Zu diesem Zweck wurden der klinische und histopathologische Krankheitsverlauf bei der Wistarratte und die morphologische Entwicklung des Parasiten im Vergleich zu der Erkrankung

beim Menschen beschrieben. Neben topographischen Übereinstimmungen (v.a. Infektionen der hinteren bzw. unteren Gliedmaßen) gab es klinische Gemeinsamkeiten. Der natürliche Krankheitsverlauf mit Penetration, Hypertrophie (zwei- bis dreitausendfache Volumenzunahme), Eiabgabe und Involution ist bei beiden Wirten von denselben makroskopischen Veränderungen der Haut wie Erythembildung, Ödematisierung und Nekrotisierung begleitet.

Allerdings gab es Unterschiede im histopathologischen Entzündungsmuster. Bei der Ratte kam es zu einem Kontinuitätsverlust der Basalmembran mit einer konsekutiven massiven Infiltration von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, während bei der humanen Manifestation, bei der die Basalmembran intakt bleibt, eine deutlich moderatere Infiltration mit vornehmlich monozytären Zellen stattfindet.

Die Unterschiede in der mikroskopischen Entzündungsreaktion spiegeln sich allerdings nicht in dem makroskopischen Bild der Läsion wider, so dass insgesamt von einer weitgehenden Übereinstimmung des natürlichen Krankheitsverlaufes in beiden Wirten ausgegangen werden kann. Dies macht die Wistarratte als Tiermodell für die Tungiasis geeignet.

Zu 3.: Um erste Erkenntnisse über die Immunantwort der Wistarratte bei einer Infektion mit *T. penetrans* zu erhalten, wurde u.a. die Serumkonzentration der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IFN- γ , IL-1 β sowie der gegenregulatorisch wirkenden Interleukine IL-4 und IL-10 bestimmt. Das Studiendesign sollte dazu beitragen, erste Tendenzen aufzuzeigen, und könnte als Grundlage für weitere, größer angelegte Versuche dienen. Signifikante Ergebnisse konnten aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht erwartet werden.

TNF- α und IL-1 β zeigten einen parallelen Anstieg der Serumkonzentration in den ersten zwei Wochen mit einem Gipfel zwischen dem zehnten und dreizehnten Tag nach Penetration. Der prompt Anstieg von IL-4, einem Mediator der Immunantwort vom Th2- Typ, könnte, sollten weitere Arbeiten diese Ergebnisse stützen, eine frühe Prägung von naiven T- Lymphozyten in Richtung einer Th2- Antwort andeuten. Der Anstieg von IL-10, einem immunregulatorischen Zytokin, zum klinisch und histopathologisch nachweislichen Maximum der Entzündungsaktivität zwischen 6. und 16. Tag nach Penetration, könnte, unter Berücksichtigung der oben gemachten Einschränkungen, auf eine Gegenregulationsreaktion des Wirtes hinweisen. Dies könnte auch den Abfall der IFN- γ - Konzentration während des natürlichen Krankheitsverlaufes erklären, sollten weiterführende Studien die Ergebnisse bestätigen.

Ein Therapieversuch mit Silikonöl zeigte klinischen Zeichen für eine Unterbrechung der normalen Entwicklung des Parasiten sowie eine Abnahme der Konzentrationen von TNF- α und IL-1 β im Serum im Vergleich zu Tieren bei denen keine medikamentöse Behandlung stattfand.

Als Einschränkung ist zu erwähnen, dass aufgrund des Studiendesigns keine statistische Signifikanz für diese Interleukinkinetik aufgezeigt werden konnte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wistarratte ein geeignetes Modell für die Tungiasis darstellt. Der natürliche Krankheitsverlauf stimmt zwischen Mensch und Wistarratte im Wesentlichen überein. Versuchstiere lassen sich sowohl im Freiland wie im Labor infizieren. Durch Verwendung dieses Tiermodells sollte es möglich sein, ein besseres Verständnis von Pathophysiologie, Immunologie und Pharmakotherapie der Tungiasis zu erreichen.