

2 ALLGEMEINE LITERATURÜBERSICHT

2.1 Chagaskrankheit

2.1.1 Bedeutung und Verbreitung

Die Chagaskrankheit ist über fast ganz Lateinamerika und einen kleinen Teil Nordamerikas verbreitet, von 41° südlicher Breite in Patagonien bis 38° nördlicher Breite in Kalifornien (Wood & Wood 1941). Ihr Erreger ist *Trypanosoma cruzi*, ein von Raubwanzen übertragener Flagellat. Wahrscheinlich hat es diesen Parasiten in Amerika lange gegeben, bevor der Kontinent mit Menschen besiedelt wurde. Erst durch das Eindringen dieses potentiell neuen Wirtes in den Lebensraum von Vektoren und Säugetieren wurde auch der Mensch in die Übertragungszyklen mit einbezogen, wurde die Zoonose zur Anthropozoonose. Daß die Menschheit zumindest seit fünfhundert Jahren mit dem Erreger zu kämpfen hat, zeigte sich, als Chagas-Infektionen in alten chilenischen Mumien nachgewiesen werden konnte (Tibayrenc & Ayala 1988, TDR 1992).

Noch heute bestehen sylvatische und domestische Zyklen – d.h. Zyklen in natürlicher und in kultureller Umgebung – nebeneinander. Wie sehr sie sich gegenseitig beeinflussen und wie wichtig sie demzufolge für den Menschen sind, hängt von den beteiligten Vektoren und Wirten und auch vom sozialen Umfeld der Menschen ab: In ärmeren Gebieten, in denen der Mensch in einfachen, aus natürlichen Materialien gebauten Hütten und in engem Kontakt zur natürlichen Umgebung wohnt, treten auch die meisten Chagas-Erkrankungen auf: Die Raubwanzen können dem Menschen und seinen Haustieren hier leicht in die Stall- und Wohnbereiche folgen und sich dort etablieren (Zeledon & Rabinovich 1981).

Touristen, die Süd- und Mittelamerika bereisen, wissen oft nichts von der Chagaskrankheit, obwohl nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation mindestens 20 Millionen Menschen daran erkrankt sind und weitere 45 Millionen durch ihre Lebensumstände einer Infektion ausgesetzt sind (WHO 1991). Von den betreffenden Regierungen wurde die Bedeutung der Krankheit leider lange nicht ausreichend berücksichtigt, da Bekämpfungsmaßnahmen sehr teuer sind und sich der wirtschaftliche Schaden durch ausfallende Arbeitskräfte insofern in Grenzen hält, als daß die meisten Betroffenen in ihrer Armut nur im in-

formellen Sektor tätig waren und sich deren Tod bzw. Invalidität nur für die Familien katastrophal auswirkt (Lienhard 1990).

Viele Länder entwickelten zunächst kleinere Bekämpfungskampagnen. Diese richteten sich gegen die Vektoren der Krankheit, da die Entwicklung einer Vakzine gegen den Parasiten erfolglos blieb. Zum Einsatz kamen eine ganze Reihe von Insektiziden, deren Verwendung und Haltbarkeit im tropisch feuchten Klima einige Probleme mit sich bringt. Teilweise bewährt haben sich mit Insektenbekämpfungsmittel versetzte Innenanstriche und Insektizid-Verdampfer, deren Verteilung immer noch preisgünstiger ist als der Bau fester Häuser aus anderen Materialien, die den Wanzen keine Versteckmöglichkeiten mehr bieten würden. An alternativen Bekämpfungsmöglichkeiten, die natürliche Feinde der Raubwanzen nutzen, wird noch gearbeitet. In Frage kommen verschiedene insektenpathogene Pilze, andere Trypanosomen, Würmer und Schlupfwespen (Schaub 1985). Seit 1992 besteht die "Southern Cone Initiative", an der Argentinien, Bolivien, Brasilien, Chile, Paraguay und Uruguay gemeinsam beteiligt sind. Zusammen erarbeiteten diese Länder einen regelmäßigen Insektizideinsatz und eine bessere serologische Diagnostik, betrieben Aufklärung unter der Bevölkerung und drängten Neuinfektionen mit der Chagas-Krankheit damit so weit zurück, daß nun sogar von einer "Eliminierung" der Krankheit bis ungefähr zum Jahr 2000 gesprochen wird (WHO 1980, TDR 1992, 1996).

Im Gegensatz zu Lateinamerika werden in Nordamerika endemische Foci fast nie bekannt: Zum einen trägt der höhere Lebensstandard dazu bei, daß Raubwanzen dort selten in die meist fest gebauten Häuser folgen, zum anderen zeigen die dort heimischen Wanzenarten andere Verhaltensmuster, die das Risiko einer Übertragung des Erregers deutlich herabsetzen (s. Kap. 2.3.3.5).

2.1.2 Die Krankheit

(nach Tanowitz et al. 1992).

Der Erreger der Chagas-Krankheit wird nach dem Saugakt der übertragenden Raubwanze mit deren Kot auf Haut und Schleimhäute übertragen (s. Kap 2.3.3.5). In manchen Fällen entwickelt sich an der Eintrittspforte eine schmerzlose Schwellung, das sogenannte *Chagom*, das nach einigen Wochen von selbst wieder verschwindet. Wenn der Erreger ins Auge gelangt, kann dort ein starkes Ödem eines oder beider Lider auftreten, das sogenannte *Romaña-Zeichen*.

Diese beiden frühen Krankheitssymptome erscheinen erst etwa 8-10 Tage nach der Infektion. Im Gegensatz dazu tritt eine Allergie vom Spättyp, die bei fast allen Menschen durch den Wanzenstich oder -kot ausgelöst wird, bereits nach 2-3 Tagen auf und bleibt meist nur eine Woche bestehen (Lumbreras et al. 1959).

Die erste Vermehrungsphase der Flagellaten im Körper, die *akute Phase* der Erkrankung, wird zumeist nicht wahrgenommen, weil es nur zu unspezifischen Zeichen wie Fieber und leichtem Unwohlsein kommt. Der Erreger breitet sich währenddessen über die Blutbahn im Körper aus und beginnt – je nach Stamm – die von ihm bevorzugten Zellen zu befallen. Gleichzeitig entwickelt der Mensch aber, abhängig vom individuellem Gesundheitszustand und Alter, eine spezifische Immunantwort. Dadurch wird die Parasitämie nach zwei bis drei Wochen zurückgedrängt. Es folgt die *latente Phase* – eine Zeit scheinbarer Gesundheit – in der sich die Erkrankung zunächst unbemerkt etabliert.

Je nach *T. cruzi*-Stamm werden v.a. Herz- und Skelettmuskelzellen befallen oder aber Nervenzellen und parasympatische Plexus. Die einzelnen Krankheitsbilder, die sich im *chronischen Stadium* entwickeln, sind dementsprechend variabel: Gerade jüngere Menschen können aus scheinbarer Gesundheit heraus an plötzlichem Herztod sterben. Häufiger sind jedoch schleichende Herzerkrankungen, die sich mit beginnendem Rechtsschenkelblock ankündigen und langsam in eine chronische Herzinsuffizienz mit starker Dilatation des Organs übergehen. Diese Form der Erkrankung muß nicht tödlich sein, sondern kann sich über ein langes, oft sehr beschwerliches Leben hinziehen. Schleichend entwickelt sich auch die andere, besonders in Brasilien häufige chronische Erkrankungsform: Bei der Ausbildung von Mega-intestines werden durch Zerstörung der Nervenplexus besonders Oesophagus und Colon immer stärker gelähmt, es kommt zu einer Anschoppung von Speisebrei und Fäzes und damit zu einer immensen Vergrößerung der Organe. In der chronischen Phase sind zumeist schon lange keine Parasiten mehr im Blut nachweisbar. Die progressive Zerstörung der Organe scheint unter anderem auf autoimmunologische Reaktionen des Körpers zurückzuführen zu sein.

Bei Tieren treten ganz ähnliche Symptome auf. Chagom oder Romana-Zeichen kommen vor, fast regelmäßig aber nur bei Affen (Seah et al. 1974, Bonencini-Almeida et al. 1990). Die sogenannten "Histamintiere" wie Hunde und Kaninchen prägen es öfter aus, bei Mäusen wurde es nie beschrieben (Goble 1952, Marsden & Hagstrom 1968, Teixeira et al. 1983). Anämien in der Akutphase sind vermutlich unspezifischen Charakters (Seah et al. 1974). Mäuse, Ratten und auch Hunde zeigen bei Befall der Skelettmuskulatur Lähmungserscheinun-

gen (Goble 1952, Petana 1969), während bei Kaninchen Megaorgane ausgebildet werden (Teixeira et al. 1983). Die Herzproblematik stellt sich bei allen Tierarten genauso wie beim Menschen.

2.1.3 Therapie und Prophylaxe

Eine Therapie der Erkrankung gestaltet sich schwierig, da die einzige Phase, in der man medikamentell einschreiten kann, die akute Phase ist, die von den Betroffenen ja meist nicht als behandlungswürdig eingestuft wird. Zudem sind die beiden verfügbaren Wirkstoffe – Nifurtimox ("Lampit", Bayer) und Benznidazol ("Radanil", Roche) – sehr teuer und haben ihrerseits so starke neurotoxische Nebenwirkungen, daß für die Behandlung ein stationärer Klinikaufenthalt erforderlich ist. Als neuer Wirkstoff wird Allopurinol getestet, das bei gleicher Wirksamkeit weniger Nebeneffekte hat (Tanowitz et al. 1992).

Die Entwicklung einer Vakzine gegen *T. cruzi* selbst hat sich bis jetzt als aussichtslos erwiesen. Verschiedene Versuche mit nicht infektiösen epimastigoten Stadien, toten oder fragmentierten Erregern ergaben immer nur eine partielle Immunität. Bei der Vakzinierung von Makaken mit einer attenuierten Vakzine ergab sich immerhin ein milder Verlauf der akuten Phase und eine starke Reduktion der chronischen Krankheitssymptome. Mit einer solchen Wirkung wäre in den Endemiegebieten schon viel geholfen (Enders et al. 1982). Leider wurde die Weiterentwicklung der Vakzine verhindert, da die Parasiten mit Ethidiumbromid attenuiert worden waren und eine mögliche karzinogene Wirkung des Impfstoffes sicher ausgeschlossen werden sollte. Die tatsächliche Ethidiumbromid-Dosis, die die Vakzine bei Anwendung noch enthalten hätte, wäre allerdings sehr gering gewesen; sie hätte weit unterhalb der Dosis gelegen, die jemand zu sich nimmt, der ein Steak eines ostafrikanischen und gegen Nagana-Seuche behandelten Rindes verspeist: Im Nagana-Therapeutikum ist bei Anwendung noch eine gewisse Restmenge von Ethidiumbromid enthalten, die für die Anwendung bei Tieren jedoch zugelassen ist (Enders, pers. Mitteilung).

2.2 Erreger: Trypanosoma cruzi

Verursacher der Chagas-Krankheit ist *Trypanosoma cruzi*, ein Flagellat der Familie Trypanosomatidae (Ordnung: Kinetoplastida, Klasse Zoomastigophorea). Carlos Chagas, eigentlich ausgeschiedt zur Bekämpfung einer Malariaepidemie im brasilianischen Hinterland, entdeckte diesen Einzeller 1909 im Hinterleib von blutsaugenden Raubwanzen, die ihm von einem Bahnarbeiter präsentiert wurden. Er vermutete, daß es auch Vertebratenwirte geben mußte, suchte und fand kurz darauf die Flagellaten in infizierten Haustieren und schließlich im Blut eines Kindes. Experimentelle Infektionen von Katzen und Hunden bestätigten ihm den bereits vermuteten parasitären Vermehrungszyklus. Er benannte den Flagellaten schließlich nach seinem geschätzten Lehrer und Institutsdirektor Oswaldo Cruz, während später eine Kommission desselben Institutes beschloß, der Krankheit den Namen ihres Entdecker zu geben (Lewinsohn 1979).

Die einzelligen Parasiten kommen in vier Hauptformen vor: Längliche Epi- und Trypomastigote und rundliche Sphäro- und Amastigote (Abb. 1a und 1b). Alle Stadien besitzen ein peripheres Zytoskelett aus spiralig angeordneten Mikrotubuli und nur ein einziges, verzweigt schlauchförmiges Mitochondrium mit einer speziell ausdifferenzierten Region, dem Kinetoplasten mit einer eigenen DNA. Die verschiedenen Stadien unterscheiden sich durch den Austrittsort des Flagellums und die Lage des Kinetoplasten in Relation zum Kern: Die Sphäro- und Amastigoten haben ein langes bzw. rudimentäres Flagellum und messen ca. 2-3 µm. Bei der 10-40 µm langen Epimastigoten liegt der Kinetoplast in der Mitte des länglichen Zellkörpers; dort tritt auch das Flagellum seitlich aus und ist von da an mit dem Zellkörper über eine undulierende Membran verbunden. Bei der teilungsinaktiven Trypomastigoten (Gesamtlänge 12-30 µm) liegt der Kinetoplast am posterioren Ende der Zelle, hier begleitet das Flagellum den gesamten schlanken Zellkörper über eine undulierende Membran (Schaub & Wunderlich 1985).

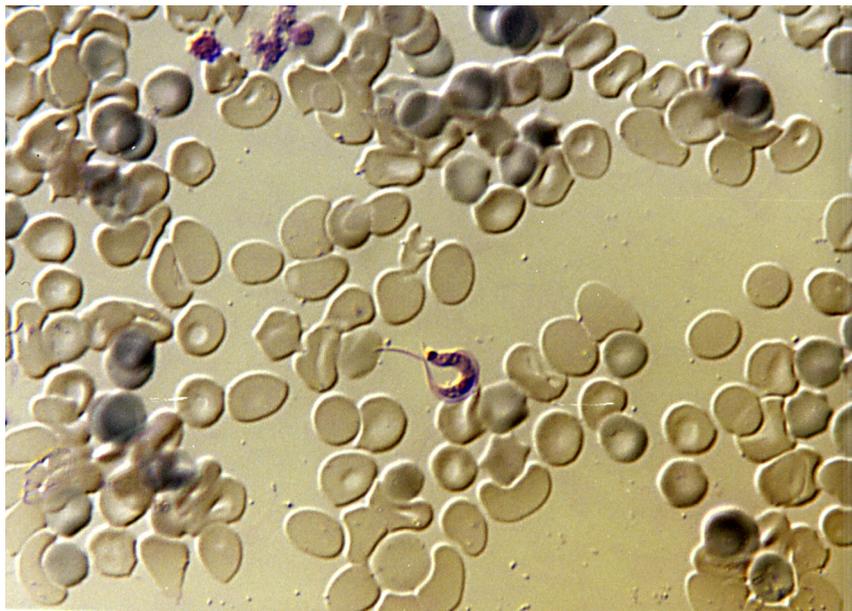


Abb. 1a: Trypomastigote von *Trypanosoma cruzi* im Blut
(Vergr. 1500×, Aufnahme Schaub, Bochum)

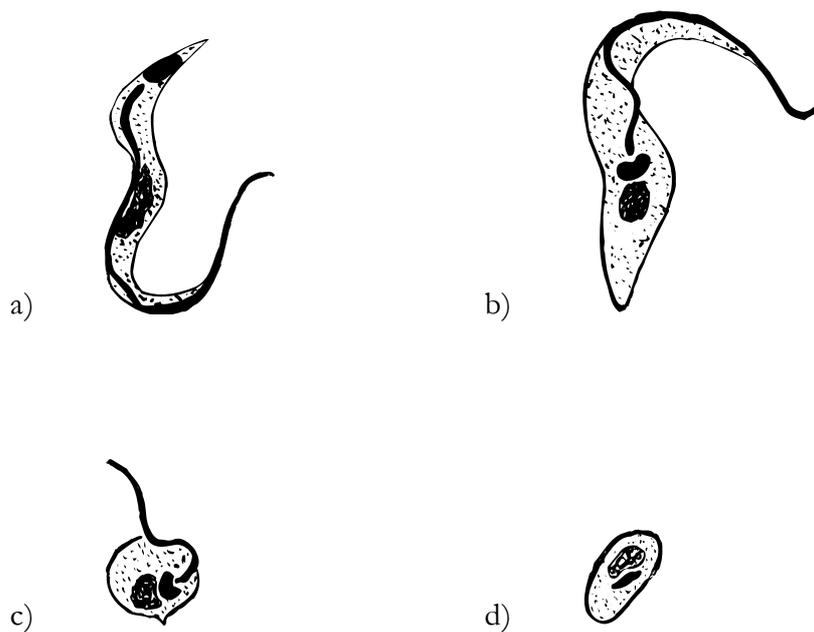


Abb. 1b: Verschiedene Stadien von *Trypanosoma cruzi*:
a) Trypomastigote, b) Epimastigote, c) Sphäromastigote, d) Amastigote

2.2.1 **Entwicklungszyklus**

Der Parasit durchläuft zwei komplexe Zyklen mit einem Wirtswechsel zwischen Wanze und Säugetier. In die Raubinsekten gelangt der Parasit nur bei einer Blutmahlzeit der Wanzen an Säugetieren, da Reptilien, Amphibien und Vögel eine natürliche Resistenz gegen den Erreger aufweisen. Dabei kommt es beim Übergang vom Warmblüter zum Insekt zu einem Temperatursprung von 37° auf 20-27°C, der bei den aufgenommenen Bluttrypomastigoten aus dem Säugetier eine Metamorphose zu A-, Sphaero- und Epimastigoten auslöst. Diese Stadien vermehren sich stark im Dünndarm der Wanze und besiedeln schließlich die Wand des Enddarms, bis sie mit Parasiten wie mit einem Teppich bedeckt ist. Im Rektum des Insekts entwickeln sich aus den teilungsfähigen Sphäro- und Epimastigoten die für den Säuger infektiösen, teilungsunfähigen metazyklischen Trypomastigoten. (Alle Stadien außer den Trypomastigoten werden vom Komplementsystem des Säugetierwirtes sofort zerstört). Das Auftreten verschiedener Stadien ist unabhängig vom Ernährungszustand der Wanze: Der Anteil der Trypomastigoten im Rektum beträgt immer ca. 40% der Gesamtpopulation (Schaub 1985). Muß die Wanze längere Hungerperioden überstehen, verringert sich jedoch die Gesamtanzahl der Trypanosomen frappierend – bis auf 1% der Ausgangspopulation – die Infektion verschwindet aber nie ganz. Der Anteil an Trypomastigoten verändert sich dabei nicht (Kollien & Schaub 1998).

Da viele Raubwanzen während oder direkt nach einer Blutmahlzeit Kot absetzen, kann der Flagellat damit auf seinen Säugetierwirt gelangen. Über Schleimhäute oder Mikroläsionen der Haut gelangt er in den neuen Wirtsorganismus. Einige der Erreger werden von der Eintrittspforte sofort durch Lymphe und Blut abtransportiert, andere verbleiben im Eintrittsbereich und befallen dort verschiedene Zellen (Bijovsky et al. 1984). In den befallenen Zellen wandeln sich die Trypomastigoten zu Amastigoten um. Es folgt eine Vermehrungsphase durch asexuelle Zweiteilung und dann eine Entwicklung über pro- und epimastigote Zwischenstadien zu Bluttrypomastigoten. Letztere befallen nach ihrer Freisetzung aus der geplatzen Wirtszelle erneut benachbarte Zellen oder gelangen in die Blutbahn und verbreiten sich über große Teile des Körpers (Brener 1973).

Jede intrazelluläre Verdopplung der Amastigoten erfordert ca. dreizehn Stunden. Die Parasiten durchlaufen etwa neun Generationen in der Wirtszelle, bis diese die neuen Flagellaten freigibt (Howells & Chiari 1975). Dadurch entsteht ein Entwicklungszyklus von 4-5 Tagen,

und es kommt so in den Parasitämieverläufen zu den für *T. cruzi* typischen Wellen oder "Schüben" (Howells & Chiari 1975, Cover et al. 1978, Trischmann 1986). Die auftretenden Bluttrypomastigoten kommen dabei in zwei morphologisch verschiedenen Formen vor: Lange, schlanke Formen treten jeweils am Anfang einer Welle auf, später häufen sich kurze, dicke Formen, die bei älteren oder chronischen Infektionen ausschließlich im Blut anzutreffen sind. Erstere gelten als sehr infektiös für Zellen, letztere scheinen sich besser im Vektor zu entwickeln (Brener 1973, Howells & Chiari 1975).

Eine *T. cruzi*-Infektion könnte sich im Säugerwirt also folgendermaßen entwickeln: Von der Infektionsstelle her befallen nach dem ersten Vermehrungszyklus neue schlanke Formen das umgebende Gewebe. Die Stadien, die ins Blut gelangen, reifen dort zu kurzen Formen heran. Vier Tage später werden erneut schlanke Formen freigesetzt, die entweder über das Blut abgeschwemmt werden und woanders neue Zellen und Organe befallen oder sich im Blut zu kurzen Formen entwickeln und dort persistieren. Dies erklärt das mehrfach beobachtete erste Auftreten von Amastigoten im Herzmuskel nach ca. acht Tagen. Ein erneuter Vermehrungszyklus und ein neuer, nun insgesamt höherer Parasitämieschub folgen. Als nächstes werden von den schlanken Formen bevorzugt Skelett- oder glatte Muskelzellen befallen, die Erreger sind dort meist nach zwölf Tagen nachweisbar. Weitere kurze Flagellaten erhöhen die Parasitämie. Nach dem nächsten Vermehrungszyklus und nächsten Parasitämieschub erfolgt nach ca. sechzehn Tagen die Besiedlung weiterer Gewebe, die Parasitämie steigt nicht mehr so steil an (Cover et al. 1978).

Durch die einsetzende Immunreaktion des Wirtes kann diese Entwicklung begrenzt werden. Der Befall der Gewebe und auch die Parasitämie nimmt dann bald wieder ab, abhängig von der jeweiligen art- oder stammspezifischen Resistenz des Wirtes und der Virulenz des *T. cruzi*-Stammes. Mangelmutanten oder immunsupprimierte Tiere besitzen keine oder zu wenig Abwehrmechanismen; sie entwickeln enorme, niemals rückläufige Parasitämien und erleiden einen sehr frühen Tod (Trischmann et al. 1978, 1986, Miura & Takeuchi 1986).

Die zyklische Entwicklung des Parasiten erklärt, warum es auch bei Hyperinfektionen mit sehr großen Inokula fast nie innerhalb von acht oder zehn Tagen zum Tod kommt (Marsden 1967a, Marsden & Hagstrom 1968, Mshelbwa & Ormerod 1973). Das Verhalten der dabei auftretenden verschiedenen Erregerformen – schlank und kurz – erklärt auch die Beobachtung, daß bei der experimentellen Infektion mit Bluttrypomastigoten aus der Akutphase einige

der Flagellaten offensichtlich sofort ins Blut übergehen, andere dagegen neue Zellen befallen (Brenner 1969). Bei allen Wirten verschiebt sich das Auftreten einer patenten Parasitämie zeitlich nach hinten, wenn die Infektionsdosis sehr klein ist und daher mehr Vermehrungszyklen bis zu einer meßbaren Parasitenkonzentration im Blut erforderlich sind. Die einzelnen Schübe treten in diesem Fall nicht so deutlich als Wellen in den Parasitämien auf (Howells & Chiari 1975).

2.2.2 Taxonomische Zuordnung

(nach Tibayrenc & Ayala 1988).

In der Natur kann es bei Wanzen und Säugetieren zu Doppelinfektionen mit verschiedenen Trypanosomenarten kommen (in Säugern z.B. von *T. cruzi* mit *T. rangeli* oder *T. conorrhini*, in Wanzen z.B. von *T. cruzi* mit *Blastocrithidia triatomae*) daher ist eine sichere Identifizierung notwendig (Marinkelle 1982). *T. cruzi* kann mit Hilfe folgender Kriterien indirekt identifiziert werden (Schaub & Schottelius 1984):

- Die Flagellaten müssen in Blutagar leicht zu kultivieren sein,
- sie müssen für Labortiere infektiös sein,
- sie müssen sich intrazellulär als Amastigote vermehren,
- ihre Blutstadien müssen die für *T. cruzi* typische Morphologie (Zellform und Organellen) aufweisen,
- und die Größe der Blutstadien muß mit den *T. cruzi*-spezifischen Daten übereinstimmen (d.h. sie müssen 16-22 µm lang sein).

Einzelne *T. cruzi*-Stämme sind morphologisch nicht zu unterscheiden, gruppieren kann man sie nur mit Hilfe der Isoenzym- und der DNA-Muster zu sogenannten *Isozymen* und *Schizodemem*. Der Begriff *Zymodem* kann synonym für Isozym verwendet werden, besser ist aber, ihn für die Bezeichnung bestimmter, häufig vorkommender Haupttypen zu benutzen (Tibayrenc & Ayala 1988). Zwei verschiedene Zymodeme können sympatrisch unter den Überträgern in einem Haushalt oder sogar in einem einzelnen Vektor oder einzelnen Chagas-Patienten vorkommen (Tibayrenc & Desjeux 1983). Gleichzeitig in einem Wirt scheinen sie sich jedoch nicht gleichberechtigt zu entwickeln; es ist bei Doppelinfektionen zu bestimmten Zeiten oft nur einer der Stämme nachzuweisen und zu charakterisieren (Deane et al. 1984a).

Die im gesamten Verbreitungsgebiet vorkommenden *T. cruzi*-Stämme weisen eine klonale Grundstruktur auf, deren Haupttypen – sogenannte "major clones" – in geographisch weit voneinander getrennten Regionen auftreten. Sie weisen eine hohe genetische Variabilität auf, und da es in ihren Vermehrungszyklen keinen Austausch von Genmaterial gibt, geht man von einer phylogenetisch weit zurückliegenden Divergenz aus. Die Verwandtschaft unter den einzelnen Stämmen ist nicht hierarchisch strukturiert. Wahrscheinlich hat, abhängig von der großen Zahl der verschiedenen Wirte und Vektoren, jeder natürliche Klon seine eigene Evolution durchlaufen.

2.2.3 Verhalten verschiedener *Trypanosoma cruzi*-Stämme

Das Vorkommen verschiedener *T. cruzi*-Stämme in bestimmten ökologischen Systemen richtet sich nach den vorhandenen Vektoren und Wirten. Scheinbar fest eingespielte *T. cruzi*-Wirt-Vektor-Systeme sind für den Parasiten nicht zwingend: *T. cruzi* infiziert wohl alle Triatominen und Säugetiere.

Einzelne Stämme können dabei unterschiedliche Verhaltensmuster ausprägen oder entwickeln: Virulenz und klinisches Erscheinungsbild können sich verändern in Abhängigkeit von der Klonstruktur (Postan et al. 1984, Tanuri et al. 1985), der Wirtsimmunität (Deane et al. 1963, Postan et al. 1987, Carreira et al. 1996) oder vom Vektorverhalten (s. Kap. 2.3.1, Kap. 2.3.3.5). Bestimmte Stämme gelten als *myotrop*, d.h. sie befallen bevorzugt Herz-, Skelett- und/oder glatte Muskulatur, andere – sogenannte *reticulotrope* – bevorzugen Zellen und Gewebe des reticulo-endothelialen Systems und sind vor allem in Milz, Leber und Lunge zu finden (Edgcomb 1973, Melo & Brener 1978, Andrade et al. 1985, Celentano & Gonzáles Cappa 1992, 1993). Dementsprechend gibt es regional unterschiedliche Krankheitsbilder (s. Kap. 2.1.2). Der für einige Stämme postulierte regelmäßige Histotropismus (d. h. Befall bestimmter Gewebe) ist aber nur eine Präferenz: Jede Trypomastigote kann jede beliebige kernhaltige Zelle befallen (Andrews 1995, Penin et al. 1996). Die Histotropismen bestimmter *T. cruzi*-Stämme können sich zudem unter bestimmten Bedingungen verändern. So kann sich ein Stamm in einer Wirtsspezies myotrop verhalten, in der nächsten reticulotrop (Petana 1969, Miura & Takeuchi 1986). Weiter entscheiden der Inokulationsort und die Infektionsdosis, welche und wieviele verschiedene Gewebe befallen werden (Marsden & Hagstrom 1968, Murfin et al. 1989). Darüber hinaus stellte Goble (1952) nach der Inokulation von

verschiedenen *T. cruzi*-Stämmen in Hunde fest, daß die Art, Dauer und Intensität der Gewebsbesiedlung weniger vom Stamm des Erregers als vielmehr von der Krankheitsdauer und von Alter, Geschlecht und Immunität des Wirtes abhing. Es gibt also jeweils individuelle, spezifische Parasit-Wirt-Interaktionen, die in der Forschung als günstige Modelle ausgenutzt werden könnten (Postan et al. 1987).

Häufig im Labor verwendete *T. cruzi*-Stämme sind:

- Tulahuén, Y, RA und Peru (v.a. reticulotrop);
- CL, CA1, Brazil, Columbia und Bolivia (v.a. myotrop mit unterschiedlicher Präferenz für Herz- oder Skelettmuskelzellen);
- Berenice und ABC (v.a. mit Präferenz für glatte Muskulatur) .

Verschiedene Klone eines *T. cruzi*-Stammes können in ihrem Verhalten dem Mutterstamm entsprechen oder bezüglich der Virulenz (Tanuri et al. 1985) oder sogar bezüglich des Histotropismus (Postan et al. 1987, Penin et al. 1996) von ihm abweichen. Doch trotz dieser pluripotenten Eigenschaften haben viele *T. cruzi*-Stämme (unter Laborbedingungen) eine relativ stabile Charakteristik (Andrade et al. 1985).

In verschiedenen Passagierungen kann ein *T. cruzi*-Stamm sich aber auch im Labor verändern:

1) Passagierung in der Maus

Hauschka (1949) fand, daß sich bei längerer Mauspassagierung sowohl Präpatenz als auch Überlebenszeiten der Mäuse verkürzten, der Histotropismus des Erregers aber stabil blieb. Phillips (1959) steigerte die Virulenz des *T. cruzi*-Stammes bewußt durch Mauspassagierung. Im Gegensatz dazu stellten Postan et al. (1986) bei einem Stamm keine Veränderung fest, und bei Herrera & Urdaneta-Morales (1992) verlief die Erkrankung bei einer zweiten Subinokulation sogar milder als bei der ersten. Bei größeren Inokula entsteht eine etwas stabilere Situation (Phillips 1959), da es dabei vermutlich nicht zu einer so starken Selektion von Subklonen kommt.

2) Passagierung im anderen Wirt

Deane et al. (1984a) inokulierten gleiche Dosen desselben *T. cruzi*-Stammes nacheinander in eine Maus, daraus in ein Opossum, aus diesem wieder in eine Maus. Bei der ersten Maus

verlief die Infektion letal, bei dem Opossum sehr mild und die zweite Maus entwickelte überhaupt keine patente Infektion.

3) In-vitro-Kultivierung

In den meisten Kulturen nahm die Virulenz der *T. cruzi*-Stämme stark ab (Marsden & Hagstrom 1968, Okanla et al. 1982, Ramirez & Brener 1987), z.T. sogar bis zur Apathogenität (Tanuri et al. 1985). Dieses Phänomen soll mit einer Adaptation an das Kulturmedium zu erklären sein: Während immer mehr Epimastigote in immer kürzerer Zeit gezüchtet werden können, sinkt die Pathogenität der sich daraus entwickelnden Trypomastigoten für den Säugerwirt. Die Virulenz entwickelt sich umgekehrt proportional zur Dauer der Kultivierung. Dies bestätigt sich im Vergleich der Virulenz verschiedener *T. cruzi*-Stämme, die sich jeweils eine unterschiedliche Anzahl von Jahren in Kultur befanden (Bice & Zeledon 1970). Bei einem *T. cruzi*-Klon wurde dagegen keine Veränderung nach Kultivierung festgestellt (Postan et al. 1986).

4) Passagierung in der Wanze

Die Veränderung der Virulenz von *T. cruzi* für den Säugetierwirt nach einer oder mehreren Wanzenpassagen wird uneinheitlich beschrieben (Mshelbwalla 1973, Neal & McHardy 1977, Ramirez & Brener 1987). Veränderungen scheinen hierbei stammspezifisch zu sein: Bei einem Stamm kam es zur Verringerung und bei einem anderen sogar zur Erhöhung der Virulenz (Lammel et al. 1985). Die einzelnen *T. cruzi*-Stämme entwickeln sich zudem sehr unterschiedlich in verschiedenen Wanzenarten, so daß sich die Virulenz eines *T. cruzi*-Stammes für Säuger schon während der Passage in einem Vektor aus einer anderen Region verändern kann (Ryckman 1965).

5) Aufbewahrung als gefrorenes Stabilat

Auch Stabilate, die keinem Einfluß verschiedener Passagemedien ausgesetzt sind, benötigen nach dem Auftauen zunächst eine neue Anpassungsphase (Deane et al. 1984a).

Bei so vielen Variationsmöglichkeiten stellt sich die Frage, ob Laborstämme überhaupt repräsentativ für natürliche Systeme sind. Da *T. cruzi* nicht wählerisch in Bezug auf bestimmte Wirte ist, bestimmt häufig die Bequemlichkeit des Experimentators die Wahl des verwendeten Passagesystems. Bestimmte Medien oder Passagekombinationen werden oft sehr lange und ausschließlich benutzt, so daß es unweigerlich zu einer Adaptation kommt. Durch diese

ungewollte Selektion der Subklone wird der jeweilige *T. cruzi*-Stamm relativ stabil, aber dem natürlichen System entfremdet (Deane et al. 1984a). Dennoch ist, wie aus den obigen Ausführungen ersichtlich, immer eine Variation bei verschiedenen und innerhalb verschiedener *T. cruzi*-Stämme zu erwarten. Der Verlauf eines Versuches ist daher nur schwer vorherzusehen, und die Ergebnisse sind nicht immer reproduzierbar (Goble 1952).

2.3 Vektoren

2.3.1 Wanzenarten und Lebensräume

(hauptsächlich nach Zeledon u. Rabinovich 1981)

Aus der Unterfamilie Triatominae (Familie Reduviidae, Ordnung Hemiptera) sind wahrscheinlich alle blutsaugenden Raubwanzenarten mit dem Erreger infizierbar und somit mögliche Überträger für *T. cruzi*. 66 Arten sind mit natürlichen *T. cruzi*-Infektionen gefunden worden, wovon 40 dauerhaft oder temporär in urbanen Ökosystemen leben. Davon sind 20 Arten in unterschiedlichem Maße direkt an den domestischen Lebensraum und die Nähe zum Menschen angepaßt.

Verschiedenen Spezies sind besonders eng oder sehr locker an ihre Wirte adaptiert: Streng angepaßt ist z.B. *Cavernicola pilosa*, die ausschließlich an Fledermäusen saugt. Bei anderen scheinbar fest eingespielten Vektor-Wirt-Beziehungen handelt es sich nur um Präferenzen: *Panstrongylus geniculatus* bevorzugt als Wirt das Gürteltier, *Triatoma protracta* die Neotemarratte. Beide Wanzen würden jedoch auch andere Wirte akzeptieren. Überhaupt nicht wählerisch sind *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* und *Triatoma dimidiata*, diese Arten sind daher weit verbreitet und kommen sowohl in sylvatischen als auch in domestischen Systemen vor.

Aber auch die euryphagen Arten, die sich stark an ein domestisches System angepaßt haben, sind dort in unterschiedlichem Maße an ihre Wirte adaptiert: *Triatoma dimidiata* wählt gerne mehrere Wirtspezies nacheinander: Die Wanzen wandern zwischen Haus, Stallung und Palmen hin und her. Im Magen einzelner Tiere konnte Blut von 5 bis 6 verschiedenen Wirten gleichzeitig nachgewiesen werden. *Triatoma infestans* befällt hauptsächlich den Menschen (>50%), des weiteren Hunde, Katzen und Hühner. Diese Art hält sich sogar direkt an den jeweiligen Schlafplätzen ihrer Wirte auf. Diese Wanze ist der Hauptüberträger der Chagas-

Krankheit (Abb. 2). Wenig wählerisch in Bezug auf Klimazone, Temperatur oder Höhe (diese Spezies wurde in bis zu 3.700 m Höhe gefunden!) ist dies die am weitesten verbreitete Wanzenart. Sie lebt schon sehr lange "im Haus" und stellt als bestadaptierte und häufigste domestische Wanzenart einen Sonderfall dar. Ihre enge Anpassung an den Menschen führte zu einem separaten domestischen Zyklus mit eigenen domestischen *T. cruzi*-Stämmen und einem eigenen Verbreitungsweg durch den Menschen selbst.



Abb. 2: *Triatoma infestans*, der Hauptüberträger der Chagaskrankheit (Vergr. 2,5×, Aufnahme Schaub, Bochum)

Im nördlichen Südamerika und Mittelamerika wird ihre Stellung von *Rhodnius prolixus* eingenommen, einer Palmen-bewohnenden Art, deren Eier fest mit Blättern verklebt werden. Beim Bau einfacher Hütten werden Wanzen und Eier häufig in Behausungen eingeschleppt und passen sich dann bereitwillig an neue Wirte an.

Werden die Hauptvektoren im domestischen Bereich durch Insektizide abgetötet, rücken aus den peridomestischen Lebensräumen andere, nicht ganz so gut adaptierte Raubwanzenarten nach: Auf *Triatoma infestans* folgen häufig *Panstrongylus megistus* oder *Triatoma sordida*; *Rhodnius prolixus* wird von *Triatoma dimidiata* oder *Rhodnius pallescens* ersetzt.

Eines der häufigsten sylvatischen und peridomestischen Habitats ist die Corozo-Palme, die sowohl im Tropischen Regenwald als auch in Sekundärwäldern, Savannen, Gras- und Kulturlandschaften beheimatet ist (Christensen & Vasquez 1981). Auf diesen Bäumen sind die Wanzen mit Vögeln, Opossums und Ratten als Nahrungsquellen assoziiert. Die Anzahl der Raubinsekten wird durch das limitierte Nahrungsangebot und durch Freßfeinde begrenzt; im Durchschnitt findet man nur 10 Wanzen auf einer Palme. Die Wanzen bewohnen des Weiteren gern Bromelien-Gewächse, hohle Bäume, lose Baumrinden und Zaunpfähle. Einige erdbewohnende Wanzen verstecken sich unter Steinen, andere leben in den Erdhöhlen ihrer Wirte.

Zu menschlichen Behausungen gelockt werden Triatomen entweder durch Licht (u.a. *Triatoma infestans* und *T. dimidiata*) oder aber von ihrem Hunger: Das dortige Nahrungsangebot ist üppig und bequem zu erreichen. Auch die noch flugunfähigen Larven erreichen Haushalte erstaunlich schnell "zu Fuß" vom peridomestischen Umfeld aus. In vielen Gebieten hat der Mensch Ökosysteme verändert und durch Entwaldung die Wildfauna zurückgedrängt, daher weichen die Raubwanzen in Ermangelung des natürlichen Nahrungsangebotes auf alternative Blutquellen aus (Travi et al. 1994).

Die Wanzen halten sich auch im domestischen Bereich tagsüber in ihren jeweiligen Verstecken auf: *Triatoma infestans* bevorzugt Spalten und Risse in Lehmwänden, *Rhodnius prolixus* palmgedeckte Dächer, *Triatoma dimidiata* wiederum Bodenritzen und Holzstapel. Alle Arten sind aber auch zu finden in den Betten, hinter Gardinen und Tapeten, in Stapeln von Haushaltsgegenständen und Müllhaufen und in den Stallungen, die sich oft Wand an Wand mit den Wohnhäusern befinden. Die größte Anzahl Wanzen hält sich zumeist möglichst nah an den Nahrungsquellen auf, also direkt in und an den Schlafplätzen von Mensch und Tier. Auch hier wird die Dichte der Triatomen durch die Zahl der Wirte limitiert, allerdings in anderen Dimensionen als im sylvatischen Umfeld: Es wurden schon 6000-8000 Wanzen in einem einzigen Haus gefunden! "Crowdingeffekte" scheinen dabei nicht aufzutreten (Kirk & Schofield 1987).

Die am häufigsten im Labor verwendete Wanzenart ist *Rhodnius prolixus*, gefolgt von *Triatoma infestans*. Aber auch *Triatoma dimidiata*, *Panstrongylus spec.* und *Dipetalogaster maximus* werden für Experimente immer wieder verwendet.

2.3.2 Lebenszyklus

Triatominen durchlaufen fünf Larvenstadien bis zur Häutung zum adulten Insekt, das im Extremfall bis zu 4,5 cm groß werden kann. Mindestens eine Blutmahlzeit ist erforderlich, um die jeweils nächste Häutung zu ermöglichen. Zusätzlich benötigen die Insekten Symbionten – Actinomyceten – als Vitamin B-Lieferanten, um ihre Entwicklung ungestört zu durchlaufen. Bei axenisch aufgezogenen Wanzen ist schon im dritten oder vierten Larvenstadium eine Störung der Blutaufnahme und auch der Kot- und Urinabgabe zu beobachten. Dabei scheinen die Nocardien einer für Säugetiere apathogenen oder fakultativ pathogenen Gruppe anzugehören, unter den Rhodokokken ist allerdings auch ein möglicherweise pathogener Keim als *Rhodococcus equi*-like isoliert worden (Eichler, pers. Mitteilung). Die Entwicklung der Larvenstadien dauert bei ausreichendem, ständigen Nahrungsangebot in Abhängigkeit von der Temperatur drei bis fünf Monate, die gesamte Lebensdauer beträgt ein bis eineinhalb Jahre. In Gebieten mit ausgeprägten jahreszeitlichen Schwankungen zeigen sich die Wanzen im Sommer deutlich aktiver. Im Winter oder unter ungünstigen Nahrungsbedingungen können die älteren Larvenstadien Hungerperioden bis zu einem Jahr überstehen (Zeledon & Rabinovich 1981).

2.3.3 Nahrungsaufnahme und Kotabgabe

2.3.3.1 Nahrungsaufnahme

Die meisten Raubwanzen suchen ihre Wirte nachts auf. Sie orientieren sich dabei nach wärme- und chemotaktischen Reizen, die sie über Rezeptoren an ihren Antennen wahrnehmen. Angelockt werden sie von CO₂ und Geruchsstoffen im Schweiß ihrer Wirte und auch von Ammoniak aus frischen Fäzes anderer Wanzen. Ihre Hauptaktivitätsphase ist unter Laborbedingungen dabei zwischen sechs und acht Uhr abends (Zeledon und Rabinovich 1981, Lazzari & Núñez 1989). In Versuchen zeigten sich Wanzen bei der Wahl der Stichstelle wenig wählerisch: Behaarte oder unbehaarte Regionen wurden gleichermaßen genutzt. Stärker durchblutete und damit wärmere Hautareale wie z.B. die Nase oder der Bauch wurden allerdings verstärkt angestochen (Arthur 1976). Wird nachts der Mensch befallen, finden sich die meisten Stiche im Gesichtsbereich, was den Wanzen den Namen "Barbeiro" (portugiesisch für Barbier) oder "kissing bug" eingetragen hat. Diese Prädilektionsstelle der Wanzen ist wohl

durch die menschliche Benutzung von Bettdecken zu erklären, die hauptsächlich das Gesicht als exponierte Angriffsfläche freilässt (Schaub 1985).

Wanzen mit einem gut erreichbaren Nahrungsangebot, z.B. *Triatoma infestans*, sind meist geduldig und vorsichtig, sie unterbrechen ihre Mahlzeit zuweilen schon bei geringen Störungen. Wüstenbewohner wie z.B. *Dipetalogaster maximus*, zeigen ein sehr viel aggressiveres Angriffsverhalten, da sie unter Steinen zufällig vorbeikommenden Wirten auflauern und jede Nahrungsmöglichkeit nutzen müssen, unabhängig von der Tageszeit (Zeledon und Rabinovich 1981).

Für die Nahrungsaufnahme benötigen die jungen Larven 3 min., die älteren 15-30 min. Dabei nehmen die Wanzen das sechs- bis zwölfwache ihres eigenen Körpergewichtes an Blut auf (Schaub 1985). Die benötigten Zeitintervalle und Blutvolumina sind artspezifisch: Die jeweils fünften Larvenstadien von *Rhodnius prolixus* und *Triatoma infestans* brauchen 17 min. (max. 433 mg Blut) und 21 min. (max. 618 mg Blut) für eine volle Mahlzeit. Ob mit *T. cruzi* infizierte Wanzen ein abweichendes Verhalten bei der Nahrungsaufnahme zeigen, ist in der Literatur nicht einheitlich beschrieben (Zeledon und Rabinovich 1981, Schweigmann et al. 1995).

2.3.3.2 Saugakt der Wanze

(nach Lavoipierre et al. 1959, Wirtz 1987)

Der Einstich und gesamte Saugvorgang der Wanze bleiben vom Menschen oder anderen Wirten völlig unbemerkt, es sei denn, die Einstichstelle befindet sich in unmittelbarer Nähe zu Nervenendigungen in der Haut.

Die *Proboscis*, im Ruhezustand Scheide für die Mundwerkzeuge und unter den Körper geklappt gehalten, wird für den Stich um 90-180° nach vorne gestreckt und auf die Haut des Opfers aufgesetzt. Die bei den verschiedenen Wanzenarten unterschiedlich ausgeprägten Borsten dienen dabei der mechanischen und chemischen Orientierung.

Die *Mandibeln*, dicker als die Maxillen und an der Spitze gezahnt, werden durch alternierende Bewegungen zusammen mit den Maxillen in die Haut geschoben, verbleiben im Gegensatz zu letzteren aber in der Epidermis oder knapp darunter und dienen als eine Art Anker.

Die *Maxillen* sind ineinander verschränkt und bilden so zusammen sowohl Saug- als auch Speichelrohr. Beide Maxillen sind sehr beweglich und gegeneinander verschiebbar. Sie werden oft nicht nur bis in die Höhe der in der Dermis befindlichen Kapillarloops vorgeschoben, sondern bis zu den tiefer liegenden arteriellen und venösen Plexus (Ribeiro 1987a). Auf der Suche nach Blutgefäßen treten Suchbewegungen mit Biegungen bis zu 180° auf. Diese Suche scheint nicht systematisch oder chemotaktisch geleitet zu sein, sondern erfolgt rein zufällig. Nach Auffinden einer Kapillare werden die Maxillen unterschiedlich benutzt: Eingeführt in das Blutgefäß werden sie wie eine abgeschrägte Kanüle mit Hilfe der Spitze der rechten Maxille. Die etwas weiter proximal liegende Spitze der linken Maxille wird wie ein Dorn abgeklappt und wahrscheinlich an die Gefäßwand angelegt, wodurch die eigentliche Mundöffnung vergrößert wird (Lavoipierre et al. 1959).

Der Stich- und Saugvorgang kann in drei Phasen eingeteilt werden: Zuerst erfolgt das sogenannte "Probing", bei dem die Wanze Antennenbewegungen ausführt und häufiger neu ansetzt. Man vermutet, daß ein im Blut enthaltenes Phagostimulans, z.B. ATP, erst innere Chemorezeptoren erreichen muß (Arthur 1976). Hierauf folgt eine Phase intensiven Pumpens in Ruhe. Erst vor Ende des Saugaktes setzen die Antennenbewegungen wieder ein, die Wanze wird unruhig und zieht schließlich die Mundwerkzeuge zurück (Ribeiro & Garcia 1981). Je nach Art entfernt sie sich dann sehr zügig oder gemächlich von ihrem Wirt.

Da ein kleiner Blutpool meist erst bei der Retraktion der Mundwerkzeuge entsteht, können die Raubwanzen eindeutig zu den "Vesselfeedern" gerechnet werden, d.h. sie ernähren sich direkt aus Blutgefäßen, ohne für ihre Nahrungsaufnahme zuerst Blut auslaufen zu lassen.

2.3.3.3 Bedeutung des Triatominenspeichels bei der Blutmahlzeit

Zahl und Anordnung der Speicheldrüsen sind bei den einzelnen Triatominenarten verschieden. *Triatoma infestans* z.B. hat drei Paar weißlich-gelbliche Drüsen, die sehr früh in einen Ausführungsgang münden (Barth 1952), *Rhodnius prolixus* besitzt zwei Paar Drüsen mit vier langen

Ausführungsgängen, sie sind kirschrot und von ventral zugänglich (Baptist 1941). Die Ausführungsgänge münden in die Maxillen.

Sekretion von Speichel erfolgt während des gesamten Blutaufnahmevorgangs, wahrscheinlich schon während des Einstichs. Mit Hilfe der im Speichel befindlichen Substanzen wird der Hämostase entgegengewirkt: Apyrase, Antithromboxane, Antikoagulantien, Antiserotonin und Antihistamin verhindern Aggregation der Blutplättchen, Einsetzen der Gerinnungskaskade und Vasokonstriktion. Noch wichtiger als die Hemmung der Blutgerinnung scheint aber zu sein, daß gleichzeitig auch Immunomediators geblockt werden und damit eine mögliche Abwehrreaktion der Wirtes eingeschränkt wird (Ribeiro 1987b). Mit Antihistamin, -serotonin und -komplement, Kinasen und Anaphylatoxin-hemmenden Substanzen werden die meisten wichtigen Entzündungsvermittler außer Gefecht gesetzt (Titus & Ribeiro 1990). Die Blockade ist aber nicht vollständig: Auf In-vivo Aufnahmen ist deutlich erkennbar, daß die Maxille, noch während sie im Blutgefäß liegt, schon von Leukozyten umlagert wird (Lavoipierre et al. 1959). Nicht alle Wanzenarten besitzen alle diese Faktoren. Obwohl die Speichelzusammensetzung speziesspezifisch ist, scheinen überall vergleichbare Mechanismen vorhanden zu sein (Pereira et al. 1995).

Zusätzlich soll der Speichel für das Erkennen von Blutgefäßen hilfreich sein: Salivarektomierete Wanzen proben länger und häufiger. Sie sind durchaus in der Lage, Blut zu saugen, hinterlassen aber keine Mikrohämatoeme. Bei einer Fütterung an der Membran lassen sich im Vergleich mit unbehandelten Wanzen keine Unterschiede in der Blutaufnahme feststellen (Ribeiro & Garcia 1981).

2.3.3.4 Die Bedeutung von Insektspeichel für die Übertragung von Parasiten

Weil ein blutsaugendes Insekt die Einstichstelle mit den oben genannten Faktoren sehr stark verändert, ist es weit mehr als eine "fliegende Injektionsnadel" für einen mit seinem Speichel zu übertragenden Parasiten (Titus & Ribeiro 1990). Nach einer langen Koevolution von Erregern und Vektoren kam es in einigen Parasit-Vektor-Systemen zu speziellen Übertragungsmechanismen, die sich günstig für die Parasiten auswirkten. Entdeckt worden sind diese Mechanismen bei Viren, Bakterien und Protozoen. Bei vielen durch Blutsauger übertragenen Parasiten – z.B. Plasmodium gallinaceum, Leishmanien und Trypanosoma rangeli – ist be-

kennt, daß sie die Saugzeiten ihrer Vektoren verlängern und so eine längere Kontaktzeit für den Übergang von einem Wirt zum anderen nutzen können (Ribeiro 1987b und 1989). Das Rift-Valley-Virus animiert seinen Überträger zu deutlich größeren Blutmahlzeiten, und Babesien und Borrelien profitieren von Inhaltsstoffen des Zeckenspeichels, durch die Neutrozyten-Reaktion und T-Zell-Aktivierung gehemmt und die Stickoxyd-Bildung in Makrophagen verhindert werden, so daß die Erreger zumindest zeitweilig vor den Immunreaktionen ihres neuen Wirtes geschützt sind (Titus 1996). Auch Leishmanien könnten sich in der Haut des Säugetierwirtes wohl nicht so gut etablieren, wenn Substanzen im Phlebotominenspeichel die primären Immunreaktionen nicht für die Dauer eines parasitären Entwicklungszyklusses stark unterdrückten (s. Kap. 6.7.3) (Theodos et al. 1991).

Weitere solche Schutzmechanismen für zu übertragende Erreger könnten auch für Stercoraria von Bedeutung sein, da auch sie z.T. den Stichkanal des Vektors als Eintrittspforte benutzen (Titus & Ribeiro 1990).

2.3.3.5 Abgabe von Fäzes

Um ihren für eine eventuell notwendige Flucht sehr ungünstigen Umfang zu verringern, setzen die Raubwanzen gewöhnlich noch während oder kurz nach der Blutmahlzeit "Kot und Urin" ab (Abb. 3). Da Wanzen eine Kloake besitzen, kann eigentlich nicht klar zwischen ihren Ausscheidungen unterschieden werden. Als "Kot" wird der Enddarminhalt definiert, der von der Verdauung der letzten Blutmahlzeit noch übrig geblieben ist und dunkelbraune Reste von verdaulichem Hämoglobin enthält. Er wird mit der ersten Flüssigkeit ausgespült, die nach einer neuerlichen Mahlzeit von den Malpighischen Gefäßen gebildet und in den Darm abgegeben wird. Später wird nur noch klare Flüssigkeit mit gelben Uratkristallen abgesetzt, der sogenannte "Urin" (Schaub & Lösch 1988).

Dias (1955) beobachtete, daß 10% (Larven) bis 54% (adulte Weibchen) von *Triatoma infestans* während oder sehr kurz nach dem Saugakt abkoten, wobei der erste Tropfen im Schnitt 24 min., der zweite Tropfen im Schnitt 40 min. nach Beendigung des Saugaktes abgesetzt wird. Bei den Versuchen von Zeledon et al. (1977) gaben 85% von Wanzen der gleichen Spezies innerhalb von 10 min. nach dem Saugakt Kot ab, im Schnitt nach 3-6 min. Bei *Rhodnius prolixus* gemessene Zeitintervalle sind noch kürzer. Die von Wood (1951) an

verschiedenen in Nordamerika heimischen Triatominen durchgeführten Versuche zeigten dagegen keine zeitliche Nähe von Saugakt zu Defäkation. Da *T. cruzi* zu den Stercoraria unter den Trypanosomen zählt, postulierte man schon früh, daß die Verbreitung der Chagas-Krankheit unter anderem von den Saug- und Defäkationsgewohnheiten der verschiedenen Wanzenarten abhängt: Im südlichen Nordamerika gibt es zwar endemisch mit *T. cruzi* infizierte Wanzen, jedoch fast keine Fälle der Chagas-Krankheit, was u.a. auf das Verhalten der dortigen Triatominen zurückzuführen ist (Zeledon & Rabinovich 1981).

Eine weitere Verhaltenseigenart ist möglicherweise von epidemiologischer Bedeutung: Wenn Wanzen bei ihrer Blutaufnahme gestört werden, setzen sie ihre Mahlzeit mit Unterbrechungen fort. Dadurch verlängert sich ihre Fütterungszeit. Die Defäkation setzt relativ früher ein, während die Kontaktzeit mit dem Wirt verlängert ist. Das Risiko einer Übertragung von *T. cruzi* auf den Wirt steigt demzufolge (Zeledon et al. 1977). In sehr dichten Populationen stören sich die Wanzen aber gegenseitig, es kommt zu vorzeitiger Aufgabe der Nahrungsaufnahme, kleineren Mahlzeiten und dadurch verzögerter Defäkation. Hierdurch würde das Infektionsrisiko für den Wirt herabgesetzt. Dieser Effekt wird aber aufgehoben, weil die Wanzen nun insgesamt mehr Mahlzeiten bis zur nächsten Häutung benötigen (Kirk & Schofield 1987).



Abb. 3: *Dipetalogaster maximus*, eine wüstenbewohnende Raubwanze. Bei ungestörter Blutmahlzeit kommt noch vor Beendigung des Saugaktes zum Absatz erster Kottropfen. (Vergr. 1,2 \times , Aufnahme Schaub, Bochum)

2.3.4 Infektion der Wanzen und Epidemiologie

Triatominen können sich in jedem postembryonalen Stadium mit *T. cruzi* infizieren. Die Anzahl der Parasiten im Einzeltier steigt im Verlauf von sechs Wochen und hält sich bei regelmäßiger Fütterung der Wanze dann fast gleichmäßig auf einem Niveau (Mshelbwala & Ormerod 1973). Hat die Wanze eine längere Hungerperiode zu überstehen, verringert sich die Anzahl der Parasiten (Kollien & Schaub 1998), bleibt aber in jedem Fall lebenslang bestehen (Schaub 1985).

Zwei bis drei *T. cruzi* können für eine Infektion ausreichen, die optimale Infektionsdosis für eine Wanze beträgt aber 200 bis 300 *T. cruzi*, wobei die Intensität der Infektion bei höheren Dosen nicht mehr proportional mit steigender Infektionsdosis ansteigt (Lammel et al. 1985). Dagegen ist die Infektionsintensität aber vom jeweiligen Vektor-*T. cruzi*-System abhängig: Nicht alle Vektor-Spezies sind für alle *T. cruzi*-Stämme gleich suszeptibel (Miles et al. 1975); die Wanzenarten in sich scheinen jedoch eine gewisse Stabilität in Bezug auf Empfänglichkeit für bestimmte *T. cruzi*-Stämme zu haben (Neal et al. 1980). Zum höchsten Befall kommt es aufgrund der Adaptation natürlicher Systeme bei Wanzen- und *T. cruzi*-Stämmen, die im gleichen Endemiegebiet heimisch sind (Zeledon & Rabinovich 1981).

Eine nicht unbedeutende Rolle spielen auch die jeweiligen Wirtsspezies der Vektoren: Sind sie mit den sehr suszeptiblen Opossums assoziiert, ist die Infektionsrate auch unter den Wanzen sehr hoch, dienen vor allem Vögel als Primärwirte – eine von Natur aus refraktäre Tiergruppe – treten nur relativ wenig infizierte Triatominen auf (Quintal & Polanco 1977). Da baumbewohnende und erdbewohnende Wirte jeweils mit bestimmten Wanzenarten und mit bestimmten *T. cruzi*-Zymodemen assoziiert sind, entsteht eine sehr komplexe epidemiologische Situation.

Aber auch der Adaptationsgrad von *T. cruzi* und Säugetierwirt oder Mensch bzw. die individuelle Suszeptibilität einer Wirtsspezies ist entscheidend für die Übertragungsrate der Trypanosomiasis: Nach einer umfassenden statistischen Untersuchung in einem Endemiegebiet zeigten Rabinovich et al. (1990), daß bei Jugendlichen bis zu fünfzehn Jahren, die in einer entsprechend gefährdeten, mit infizierten Wanzen besiedelten Umgebung wohnen, und die im Schnitt einmal in zwei Tagen im Sommer und einmal in hundert Tagen im Winter gestochen werden, 1000 bis 2500 Kontakte für eine Infektion notwendig sind. Basombrio et al. (1996)

machten mit Meerschweinchen, gehalten in einer typischen "Cuyera" (südamerikanisches, steinummauertes Meerschweinchengehege), eine ähnliche Untersuchung und kam auf durchschnittlich 5222 Stichkontakte bis zur Infektion. Dagegen ergab sich in einem Versuch, in dem Opossums mit infizierten Wanzen über Nacht zusammen gelassen wurden, eine den natürlichen Verhältnissen entsprechende Infektionsrate (29%). Auch bei einer geringen Infektionsrate unter den Wanzen seiner Umgebung ist demnach die Infektionsgefahr für ein so suszeptibles Tier wie das Opossum sehr hoch, da schon ein einziger Kontakt pro Tier mit dem Erreger ausreicht, um eine der Natur entsprechende Infektionsrate zu erreichen (Schweiggmann et al. 1995).

In Bezug auf das Infektionsrisiko für den Menschen spielen demnach folgende Faktoren eine Rolle:

- Virulenz der Flagellaten
- Anzahl der Wanzen und ihre Infektionsrate
- Verhalten der Wanzen (Lebensraum, Wanderbereitschaft, Wirtspräferenzen, Aggressivität und Defäkationsmuster)
- Verfügbarkeit suszeptibler oder refraktärer sylvatischer Wirte
- Adaptationsgrad des Wirt-Vektor-Erreger-Systems
- sozioökonomische Verhältnisse

Es muß also nicht in allen Gebieten mit infizierten Tieren zu Infektionen beim Menschen kommen (Wood 1951, Williams et al. 1977, Marinkelle 1982, Travi et al. 1994). Der Mensch holt sich jedoch ehemals sylvatische Raubwanzen oft selbst in seine Behausungen: Indirekt durch Veränderung von Ökosystemen, unmittelbar durch den Hausbau mit Palmwedeln von mit Wanzen besiedelten Palmen und mit Lehm, der trocknet und Risse als Versteck für die Insekten bietet. Neue stabile Wirt-Vektor-Erreger-Systeme können entstehen, bei denen sich mancherorts in einer Region ein oder mehrere bestimmte *T. cruzi*-Zymodeme und das dazugehörige Krankheitsbild fest etablieren (Edgcomb et al. 1973).

Durch Bekämpfungskampagnen kommt es aber erneut zu Fluktuationen: Vorhandene Wanzen-Populationen werden eliminiert und in die frei gewordenen ökologischen Nischen folgen zügig die nächsten Arten nach. Mit ihnen werden neue *T. cruzi*-Zymodeme eingeschleppt und vielleicht neue Krankheitsbilder. Sylvatische Zymodeme werden aber nicht nur in den domestischen Bereich getragen, sondern auch domestische in den sylvatischen Bereich (Diotaiuti et

al. 1995). Es herrscht ein beständiges Fließgleichgewicht, dessen Dimension noch dadurch erweitert wird, daß hervorragend an den Menschen angepaßte Wanzen inzwischen von ihm selbst über weite Distanzen transportiert und ungewollt verbreitet werden (Zeledon & Rabinovich 1981).

2.4 Sylvatische Reservoirwirte und Labortiere

2.4.1 Wildreservoir

Trypanosoma cruzi konnte in ca. 100 verschiedenen Spezies und Subspezies nachgewiesen werden, darunter in Säugetieren aus neun Ordnungen (Petana 1969, Deane et al. 1984a). Wie schon im Kapitel über den Vektor erwähnt, treten oft bestimmte Wirte und Vektoren miteinander und/oder mit bestimmten *T. cruzi*-Stämmen zusammen auf. Nicht nur die Vektoren, sondern auch viele Reservoirwirte wandern entweder freiwillig als Kulturfolger oder aber gezwungenermaßen in domestische Systeme ein, weil der Mensch in ihre Lebensräume eindringt, sie verändert oder zerstört. Da die Reservoirwirte erst mit der Nähe zum Menschen für diesen gefährlich und damit interessant werden, beschreiben viele Untersuchungen Reservoirwirte im Zusammenhang eines peridomestischen Systems, an dem Menschen beteiligt sind.

Hauptreservoirwirte sind in den vielen Regionen Ratte und Opossum. Beide sind über ganz Süd- und Mittelamerika und damit die Chagas-Endemiegebiete verbreitet und überall häufig anzutreffen. Beide bewohnen gerne die Palmen, die auch von den Wanzen bevorzugt werden, und beide sind Kulturfolger, gut an urbane Gegebenheiten adaptiert und damit wichtige Verbindungsglieder zwischen sylvatischen und domestischen Bereichen. Günstig als Reservoir für *T. cruzi* scheinen die beiden Säuger auch deshalb zu sein, weil es bei ihnen oft zu lange andauernden chronischen Infektionen und damit zu einer langen Erregerpersistenz kommt (Petana 1969, Edgcomb et al. 1973, Herrera 1992, Travi et al. 1994). Die Infektionsrate unter peridomestisch lebenden Ratten wird mit 6-50% angegeben (Edgcomb et al. 1973, Travi et al. 1994). Die Infektionsraten bei Opossums liegen zwischen 17 und 100% (Zeledon et al. 1970, Carreira et al. 1996). Peridomestisch lebende Opossums zeigen höhere Infektionsraten (81,8%) als ihre sylvatisch und periurban lebenden Artgenossen (34,9% bzw. 7,7%) (Travi et al. 1994). Dies hängt wahrscheinlich mit der Besiedlungsdichte und der Infektionsrate der domestisch lebenden Raubwanzen zusammen (s. Kap. 2.3.1).

Das Opossum scheint für *T. cruzi* besonders suszeptibel zu sein (Schweigmann et al. 1995). Es neigt nicht zu hohen Parasitämien, sondern zeigt zwei milde Formen der Erkrankung: Eine "selbstheilende" Form, bei der später keine Erreger mehr nachweisbar sind und eine chronisch intermittierende Form, bei der wiederholt Phasen mit mäßigen Parasitämien auftreten (Deane et al. 1984b). Daß im Allgemeinen geringfügige Infektionen bei wild gefangenen Tieren festgestellt werden, liegt zum einen daran, daß die chronische Phase der Erkrankung deutlich länger dauert als die akute (Edgcomb et al. 1973). Zum anderen sind beide – Opossum und *T. cruzi* – schon sehr lange in Süd- und Mittelamerika beheimatet. Ihre Wirt-Parasit-Beziehung ist durch Evolution auf ein langes Leben des Wirtes ausgerichtet, so daß für den Parasiten eine größtmögliche Verbreitung gewährleistet ist (Tibayrenc & Ayala 1988).

Mehrere andere Wildtierarten tauchen bei den Beschreibungen domestischer, peridomestischer und sylvatischer Systeme auf. Infiziert gefunden wurden u. a. Gürteltier und Stinktier (Zeledon et al. 1970), Frettchen, Füchse und Hörnchen (Wood & Wood 1941), verschiedenste Affenarten (Dunn et al. 1963) und Fledermäuse (Marinkelle 1982). Untersuchungen an Fledermäusen sollten immer etwas kritisch betrachtet werden, da viele Fledermaustrypanosomen von *T. cruzi* kaum zu unterscheiden sind. Die Tiere könnten aber als Reservoirwirte von Bedeutung sein, weil sie oft in menschlichen Behausungen Quartier beziehen.

2.4.2 Haustiere als Reservoir

Unter den eigentlichen Haustieren, die mit ihren Besitzern die Schlafstätte teilen oder als Nahrung genutzt werden, sind in Süd- und Mittelamerika Hund und Katze und das Meer-schweinchen am bedeutsamsten (Chagas 1909, Zeledon und Rabinovich 1981), aber auch Nutztiere wie Rinder, Ziegen, Pferde und Schweine sind dort vielfach infiziert (Wisniveski-Colli et al. 1982). Durch Erkrankungen bei Hunden wurden auch in Nordamerika ab und zu endemische Foci von *T. cruzi* bekannt (Williams et al. 1977).

Eine besondere Stellung als wichtigste domestische Reservoir in Nordargentinien haben Hunde und Katzen. In dieser Region ist es üblich, die Tiere mit im Haus und in direkter Nähe zu den menschlichen Schlafstätten übernachten zu lassen. Die hausbewohnenden Wanzen – *Triatoma infestans* – scheinen dabei eine starke Vorliebe für Hunde als Nahrungsquelle entwickelt zu haben: In 49% der Fälle konnte in ihren Mägen canines Blut nachgewiesen

werden. Nur 12% der Raubinsekten hatten sich an Menschen ernährt; die restlichen 39% verteilten sich auf andere Haustiere wie Katzen, Hühner, Schweine, Ziegen und Pferde. Insgesamt fand man in dem untersuchten Gebiet 75% der domestischen Wanzen mit *T. cruzi* infiziert, 56% der Menschen und 75% aller Hunde. In Haushalten mit seropositiven Kindern lebte immer auch mindestens ein infizierter Hund (Wisniveski-Colli et al. 1982 und 1985). Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Menschen bleibt bei Hunden eine relativ hohe Parasitämie über Jahre bestehen, so daß bei bis zu 100% der Hunde mit mehr als drei Lebensjahren Flagellaten im Blut nachweisbar waren. Als Infektions- und Reinfektionswege wurden die orale Infektion durch infizierte Beute (Wanzen oder peridomestisch lebende Nager) und auch kongenitale und laktogene Übertragung angenommen. Eine Altersstrukturanalyse ergab, daß die Hunde damit durchschnittlich vier Jahre am Übertragungszyklus beteiligt sind. Sie tragen so nicht nur zur Aufrechterhaltung, sondern auch zur Häufung und Ausbreitung der Chagas-Krankheit bei: In Haushalten mit Hunden fand man vier mal mehr infizierte Wanzen als in anderen und damit verbunden eine direkte Korrelation mit der Anzahl infizierter Personen. Zusätzlich wird *T. cruzi* durch die Abgabe von Junghunden in andere Dörfer vom Menschen weiterverbreitet. Eine radikale Dezimierung der Hunde würde in den betroffenen Gebieten die Infektionsrate mit *T. cruzi* unter Umständen mehr senken als eine Behandlung der Häuser mit Insektiziden (Gürtler et al. 1986 und 1991). Diese Maßnahme sollte aber nicht nur in Nordargentinien, sondern auch in anderen Gebieten Südamerikas in Betracht gezogen werden, da in Venezuela und Bolivien ebenfalls mindestens 50% der Hunden infiziert sind (Wisniveski-Colli et al. 1982).

2.4.3 Sonderstellung der Vögel

Eine Sonderstellung in den einzelnen Wirt-Vektor-Parasit-Zyklen nehmen die Vögel ein. Aufgrund ihres besonderen Komplementsystems, das auch trypanomastigote Stadien lysiert, sind sie natürlicherweise resistent gegen *T. cruzi* (Kierszenbaum et al. 1976) und können auf diese Weise eine Sackgasse bei der Verbreitung des Erregers darstellen. In Gebieten, in denen die einheimischen Raubwanzen Vögel als ihre Hauptnahrungsquelle bevorzugen, ist oft die Chagas-Infektionsrate der Bevölkerung sehr niedrig (Christensen et al. 1988).

2.4.4 Tiere im Laborversuch

Laborversuche mit *T. cruzi* wurden an den verschiedensten Tieren vorgenommen, u.a. an Ratten und Mäusen (s.u.), Opossums (Petana 1969, Carreira et al. 1996), Kaninchen (Teixeira 1983, Ramirez & Brener 1987), Hunden (Goble 1952, Marsden & Hagstrom 1968) und Affen (Seah et al. 1974, Marsden et al. 1976, Bonencini-Almeida et al. 1990, Machioldi et al. 1993).

Fast immer waren die Experimentatoren auf der Suche nach einem Tiermodell für die Erforschung der Chagas-Krankheit, das je nach Untersuchungsschwerpunkt dem menschlichen System möglichst ähnlich sein sollte. Wildtiere bzw. Reservoirwirte sind für diesen Zweck ungünstig, da sie oft zu gering infiziert bzw. zu sehr angepaßt sind (Enders et al. 1982).

- Der *Affe* wird als Modell befürwortet, weil er dem Menschen am ähnlichsten reagiert (Enders et al. 1982, Pung et al. 1988, Bonencini-Almeida et al. 1990). Nachteil ist, daß er auch genauso individuell reagiert und die Versuche nicht untereinander vergleichbar sind. Zudem ist die Haltung der Tiere sehr aufwendig und teuer.
- Der *Hund* eignet sich als optimales Modell insbesondere für pharmakologische Versuche, da sein Stoffwechsel dem des Menschen sehr ähnlich ist (Goble 1952).
- Für die Untersuchung der chronischen Phase scheint das *Kaninchen* die richtige Wahl zu sein, weil dafür Maus und Hund zu suszeptibel sind, wogegen Affe und Kaninchen sich resistenter zeigen. Von letzteren hat das Kaninchen eine wesentlich übersichtlichere Lebensspanne und ist deutlich billiger (Teixeira et al. 1983, Ramirez & Brener 1987).
- Für das Modell eines Chagoms kann der *Hamster* benutzt werden, da dieses Tier in seiner Backentasche einen immunologisch besonderen Bereich – ohne lymphatische Versorgung – besitzt (Bijovsky & Milder 1988).
- Die WHO verglich in einem Report (1984) verschiedene Labortiere und befand die *Maus* für am geeignetsten: Im Vergleich mit allen anderen Modellen ist dies das vielseitigste, da es zahlreiche unterschiedlich reagierende Mausstämme gibt; Modelle können an die jeweilige Fragestellung angepaßt werden. Im Vergleich zu Kaninchen sind Mausmodelle relativ gut

standardisierbar und im Vergleich zum Opossum reagieren sie viel menschenähnlicher. Sie sind billig und leicht zu halten und zu handhaben, wodurch Versuche mit größeren Tierzahlen und zuverlässigeren Ergebnissen ermöglicht werden.

Am häufigsten sind wohl folgende Mausstämme im Labor für die Arbeit mit *T. cruzi* verwendet worden: C57 Bl/6 und Bl/10, die sich in vielen Versuchen als relativ resistent erwiesen, C3H, die häufig den suszeptiblen Stamm repräsentierten und Balb/c, die meist eine mittlere Position einnehmen. Die Zuordnung zu hoher oder geringer Suszeptibilität ist aber keineswegs absolut, sondern je nach den verschiedenen Faktoren im Versuchsaufbau variabel (s. Kap. 3.2). Eindeutig hoch suszeptibel sind nur die Nacktmäuse – Mangelmutanten anderer Stämme, denen der Thymus fehlt – und die daher keine vollständige Immunantwort entwickeln können.