

Seite 1

Aus dem Institut für Infektionsmedizin – Campus Benjamin Franklin – der  
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Natürlicher Krankheitsverlauf und Therapie der Tungiasis  
(Sandflohkrankheit) in einer Armensiedlung in Nordost-Brasilien

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Margit Eisele

aus Stuttgart

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Prof. h.c. H. Feldmeier  
2. Prof. Dr. med. J.H.H. Ehrich  
3. PD Dr. med. R. Ignatius

**Datum der Disputation: 26. September 2006**

**Datum der Promotion: 22. Juni 2007**

## Abstract

**Hintergrund:** Die Tungiasis entsteht durch die Penetration des weiblichen Sandfloh *Tunga penetrans* in die Epidermis. Die Krankheit verläuft in bislang nicht klassifizierten Stadien und ist selbstlimitierend. In Afrika südlich der Sahara, in Südamerika und auf den karibischen Inseln ist die Parasitose endemisch. Die Prävalenzen sind hoch und Komplikationen scheinen häufig. Eine wirksame Chemotherapie gibt es bislang nicht.

**Methoden:** In einem typischen Armenviertel der Stadt Fortaleza in Brasilien wurden 86 Patienten und Patientinnen mit Tungiasis aktiv rekrutiert und klinisch-parasitologisch untersucht, darunter 16 besonders schwer befallene Individuen. 196 Läsionen wurden biopsiert bzw. die Parasiten exstirpiert. Die Biopsien wurden histopathologisch und die exstirpierten Parasiten rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Bei weiteren 108 Patienten und Patientinnen mit insgesamt 169 von Tungiasis betroffenen Händen und Füßen wurde in einer randomisierten Studie der antiparasitäre Effekt von topisch appliziertem Ivermectin, Thiabendazol und Metrifonate mit Placebobehandlung und ohne jede Therapie verglichen.

**Resultate:** Mit Hilfe klinischer, parasitologischer und rasterelektronenmikroskopischer Kriterien wurde eine Stadieneinteilung ("Fortaleza-Klassifikation") entwickelt, mit der sich der natürliche Krankheitsverlauf der Tungiasis in fünf Stadien einteilen lässt: Penetrationsphase (1), Phase der beginnenden Hypertrophie (2), Phase des weißen Halo (3), Involutionsphase (4) und Residualstadium (5). Von der Penetration bis zum Abstoßen des Flohkadavers vergingen vier bis sechs Wochen. Die Patienten und Patientinnen hatten zwischen einer und 145 Läsionen (Median 14,5). Starke Schmerzen (77%) waren ebenso wie Nageldeformation oder -verlust (52%) sehr häufige Befunde. 45% der Patienten und Patientinnen waren durch eine starke Entzündungsreaktion beim Gehen behindert. Eine Superinfektion wurde bei 29% beobachtet. Die Anzahl der Läsionen war signifikant mit dem klinischen Krankheitsschweregrad und dem Auftreten der Läsionen in Clustern korreliert. Die klinische Pathologie spiegelte sich in histopathologischen Veränderungen der Epidermis wie Hyperplasie, Parakeratose, Hyperkeratose und Spongiose wider. Topisch appliziertes Ivermectin, Metrifonate und Thiabendazol verringerten die Häufigkeit vitaler *T. penetrans* Läsionen (Stadium 2 und 3) drei bzw. sieben Tage nach Beginn der Therapie.

**Zusammenfassung:** Die entwickelte Stadieneinteilung ermöglicht erstmals den natürlichen Krankheitsverlauf zu verstehen und ist die Grundlage, um epidemiologische Daten vergleichen und Therapiestudien durchführen zu können. Die Untersuchung von 86 Patienten und

Patientinnen zeigte ein breites Spektrum von klinischer Pathologie. Der Schweregrad der klinischen Pathologie korrelierte mit der Anzahl der in der Haut vorhandenen Parasiten.

## **Einleitung**

Tungiasis ist eine von dem Floh *Tunga penetrans* verursachte Ektoparasitose. Die zahlreichen volkstümlichen Namen (englisch "jigger" oder "chigoe flea", französisch "puce pénétrante", portugiesisch "bicho de pé") deuten darauf hin, dass der Sandfloh schon lange in Afrika südlich der Sahara, in Südamerika und in der Karibik bekannt ist. *T. penetrans* ist mit etwa einem Millimeter Länge die kleinste Flohspezies [1;2]. Im Vergleich zu anderen Floharten hat der Sandfloh die Besonderheit, dass die Weibchen zur Eiproduktion in die Epidermis des Wirts penetrieren, dort hypertrophieren und bis zum Absterben in situ verbleiben [3]. Nach der Expulsion des letzten Eis stirbt der Parasit ab. Der Kadaver wird von körpereigenen Reparaturmechanismen aus der Epidermis entfernt. Damit ist die Tungiasis eine selbstlimitierende Ektoparasitose [3].

Die vermutlich erste Erwähnung von *T. penetrans* in der Literatur stammt von Fernando de Oviedo. Der spanische Eroberer beschrieb 1526 das Vorkommen der Ektoparasitose in Südamerika [4]. 1872 wurde die Parasitose erstmals in Angola beobachtet [5]. Von dort aus breitete sich der Parasit innerhalb eines Vierteljahrhunderts über den afrikanischen Kontinent südlich der Sahara aus [5;6]. Südamerika und Afrika sind auch heute die wichtigsten Endemiegebiete [7;8]. Epidemiologische Untersuchungen in typischen Endemiegebieten zeigen Prävalenzen zwischen 18 und 83% [9-11]. Wie bei anderen parasitären Hautkrankheiten besteht ein Zusammenhang zwischen Armut und Häufigkeit der Tungiasis [12].

Der Sandfloh kann an allen Körperstellen auftreten, bevorzugt sind jedoch die Füße betroffen [13]. Das klinische Bild hängt von Stadium der Krankheit und dem Vorkommen von Komplikationen ab. Aus älterer Literatur geht hervor, dass die Tungiasis früher regelmäßig zu schweren Komplikationen bis hin zu Sepsis führte [14-17]. Die Tungiasis ist erwiesenermaßen eine potentielle Eintrittspforte für pathogene Keime [18]. Bei nicht geimpften Individuen besteht ein Risiko für Tetanus [19-21].

Bislang gibt es keine Daten über die Wirksamkeit einer antiparasitären Therapie. Das gängige Verfahren ist die mechanische Extraktion der Flöhe, eine schmerzhafteste Prozedur, die, wenn nicht lege artis durchgeführt, ihrerseits zu Komplikationen führt.

### ***Zielsetzung***

Obwohl Tungiasis eine sehr häufige Krankheit ist, gibt es bislang keine systematische Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs und der histopathologischen Befunde. Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, diese Wissenslücken zu füllen.

Die konkrete Aufgabenstellung war:

1. Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs und von Komplikationen der Tungiasis, sowie Erarbeitung einer Stadieneinteilung
2. Untersuchung der histopathologischen Veränderungen in Epidermis und Dermis
3. Evaluierung topisch anwendbarer Antiparasitika

(Weitere im Rahmen dieser Dissertation erhobene Daten siehe Publikationsliste)

### **Material und Methoden**

#### ***Studienort***

Die Studie wurde in der *Favela Serviluz* durchgeführt, einem typischen Armenviertel am Stadtrand von Fortaleza. Fortaleza, die Hauptstadt des Bundeslandes Ceará, liegt an der Nordostküste Brasiliens und zählt etwa drei Millionen Einwohner.

In der *Favela Serviluz* leben etwa 15.000 Menschen. Sie befindet sich in der Nähe eines Strandabschnittes, wo Menschen aus dem *Sertão*, dem trockenen Hinterland von Ceará, in den fünfziger Jahren angefangen haben sich niederzulassen. In Serviluz haben 60% der Bevölkerung ein monatliches Familieneinkommen von weniger als zwei Mindestlöhnen (ein Mindestlohn  $\approx$  80 US\$). Die Analphabetenrate liegt bei etwa 30%, die Arbeitslosigkeit ist hoch und Kriminalität jeder Art ist allgegenwärtig. 97% der Haushalte haben Elektrizität und 60% besitzen Zugang zu fließendem Wasser. Viele der Häuser sind improvisierte Konstruktionen mit Wänden und Dächern aus Restmaterial, ohne festen Fußboden. Müll- und Abwasserentsorgung sind unzulänglich und die hygienischen Bedingungen sind prekär. Die meisten Straßen sind nicht befestigt. In der *Favela* gibt es unzählige streunende Hunde und Katzen, teilweise werden diese auch als Haustiere gehalten. Ratten sind häufig und können selbst tagsüber beobachtet werden. Die *Favela Serviluz* ist somit vielen anderen Armenvierteln Brasiliens sehr ähnlich.

#### ***Studienpopulation***

Über einen Zeitraum von drei Monaten wurden Personen mit Tungiasis gebeten, sich in der Basisgesundheitsstation *Aida Santos e Silva*, am Rande der *Favela* zu melden, in der eine spezielle Ambulanz für Ektoparasitosen mit der Möglichkeit der Gewebeentnahme eingerichtet worden war. Die meisten Personen stammten aus der Nachbarschaft *Morro de Sandras*, einem

von der Tungiasis besonders schwer betroffenen Areal. Insgesamt wurden 86 Patienten und Patientinnen mit Tungiasis systematisch auf frisch penetrierte, sich entwickelnde oder absterbende Sandflöhe sowie auf Komplikationen untersucht.

### ***Klinische Untersuchung und Histopathologie***

Vor der klinischen Untersuchung wurde den Patienten und Patientinnen der Zweck der Studie erklärt, und ein schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Um keine ektopische Lokalisation zu übersehen, wurde der gesamte Körper untersucht.

Folgende Befunde wurden als charakteristisch für Tungiasis gewertet:

- Ein sich in die Epidermis einbohrender Sandfloh
- Eine dunkle, punktförmige, meist juckende Effloreszenz mit einem Durchmesser von 1-2 mm, mit oder ohne lokalem Schmerz
- Eine leicht erhabene gelblich-weiße Effloreszenz mit einem Durchmesser von 3-10 mm und einem zentralen schwarzen Punkt, der den Endkonus des Parasiten darstellt
- Eine zirkuläre bräunlich-schwarze Kruste mit einem Durchmesser von 3-10 mm
- Eine zirkuläre, wie ausgestanzt wirkende, narbenähnliche Hautmarke in der Keratinschicht oder eine Nagelwallverdickung mit unregelmäßigen Einziehungen

Um die klinische Pathologie quantitativ zu erfassen, wurde ein Schweregradindex (severity-score) definiert. Der Index kann zwischen null und drei Punkten schwanken. Für den isolierten klinischen Befund von lokaler Entzündung ohne Superinfektion, Folgeschäden (Zehendeformation, Nagelverlust oder Nageldeformation) oder Behinderung (Geh- und Greifbehinderung) wurde ein Punkt vergeben; bei lokaler Entzündung zusammen mit mindestens einer Art von Behinderung oder Folgeschäden zwei Punkte; bei lokaler Entzündung zusammen mit mindestens einer Art von Behinderung oder Folgeschäden und der Präsenz klinischer Zeichen einer Superinfektion oder generalisierten Entzündung drei Punkte.

Die Biopsieentnahme erfolgte unter sterilen Bedingungen. Lokalanästhesie wurde mit 2%-igem Lidocain erreicht. Nach dem Wundverschluß mit Einzelknopfnahnt wurde die Wunde steril mit antibiotischer Salbe verbunden und nach zwei Tagen kontrolliert. Zur Prävention der Tungiasis und zur Verhinderung von Reinfektionen erhielt jeder Patient und jede Patientin ein paar geschlossene Schuhe.

In 10%-igem Formaldehyd fixierte Biopsien wurden in Paraffin eingebettet. 5 µm dünne Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die in 5%-igem Glutaraldehyd fixierten Parasiten wurden vor der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung in Äthanol dehydriert und mit einem Critical-Point Dryer getrocknet.

Von insgesamt 196 Biopsien wurden 152 für die histopathologische und 44 für die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung aufgearbeitet. Die histopathologische Untersuchung wurde von Prof. Eric van Marck, Abteilung für Pathologie der Universitätsklinik Antwerpen, die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung von Dr. Oliver Meckes, Eye of Science, GbR in Reutlingen durchgeführt.

### ***Therapiestudie***

In einer randomisierten Studie wurden 108 Patienten und Patientinnen in sechs verschiedenen Therapiearmen entweder mit Ivermectinlotion, Thiabendazolsalbe/ -Lotion, Metrifonatelotion oder Placebolotion behandelt oder ohne jede Therapie gelassen. Als Placebolotion wurde die Lotion verwendet, die als galenische Basis für die Antiparasitika diente. Die Läsionen wurden an Tag 0, 3 und 7 jeweils 20 Minuten behandelt. Die Randomisierung erfolgte nicht nach Individuen, sondern nach betroffenen Händen und Füßen (169 insgesamt). Die Wirksamkeit der Therapie wurde als Quotient bestimmt: vitale Läsionen vor Behandlung / vitale Läsionen an Tag 3, 7 und 12 nach Behandlung. Vitale Läsionen entsprechen dem Stadium 2 oder 3 der Fortaleza-Klassifikation (siehe unten).

### ***Statistik***

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem StatView software package Version 1.5. Da die Daten nicht normal verteilt waren und die Varianzen erheblich variierten, wurden parameterfreie Tests (Wilcoxon-signed-rank Test und der Spearman-rank Korrelationstest) eingesetzt. Die Signifikanz der Unterschiede von Proportionen wurde mit dem Fisher's-Exact Test bzw. dem  $\chi^2$  Test bestimmt.

### **Ergebnisse**

#### ***Natürlicher Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung***

Die 86 untersuchten Patienten und Patientinnen waren zwischen einem und 67 Jahre alt; 32 waren weiblichen und 54 männlichen Geschlechts. Unter Berücksichtigung der klinischen und rasterelektronenmikroskopischen Gesichtspunkte ließ sich der natürliche Verlauf der Tungiasis

in fünf Stadien unterteilen, wobei es sinnvoll war, die Stadien 3 und 4 noch einmal zu unterteilen.

Als Stadium 1 wurde die Penetrationsphase definiert, die innerhalb von 3-6 Stunden abgeschlossen war. In diesem Stadium war neben einem leichten Erythem gelegentlich Juckreiz zu beobachten. Im Stadium 2 (beginnende Hypertrophie) zeigte sich in der rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung eine schwimringartige Ausdehnung des Flohleibes zwischen dem zweiten und dritten Abdominalsegment. Der penetrierte Sandfloh blieb über seine After-Stigmen-Geschlechtsöffnung, die wie ein winziger Konus über die Hautoberfläche herausragte, mit der Außenwelt verbunden. Klinisch fanden sich spitzer Schmerz, Juckreiz und ein etwa 2 mm großer dunkler Punkt, der von einem Erythem umgeben war. Nach zwei bis drei Tagen nach der Penetration war die Hypertrophie des Parasiten so weit fortgeschritten, dass sein weißliches Abdomen durch die Epidermis schimmerte (Stadium 3: Stadium des weißen Halos). Rasterelektronenmikroskopisch glich die Hypertrophiezone nun einer Kugel, mit einer Volumenzunahme des Flohs um das 2000 bis 3000-fache gegenüber dem Ausgangsvolumen. Der dunkle Endkonus mit dem weißlichen Halo war von einem starken Erythem umgeben. Der Sandfloh stieß nun intermittierend Fäzes und Eier aus. Der hypertrophierte Flohkörper löste Schmerzen und ein Fremdkörpergefühl sowie starken Juckreiz aus (Stadium 3a). Mit dem Ende der Eiausscheidung begann der Flohkörper in sich zusammenzusinken und sich braun zu verfärben (Stadium 3b). Typisch war eine Desquamation der hyperplastischen Hornhaut um die Läsion herum. Etwa drei Wochen nach der Penetration begann die Involution (Stadium 4), die gekennzeichnet war durch das progressive Absterben des Parasiten und die Abstoßung des Flohkadavers (schwarze Kruste). Durch die histopathologischen Befunde wurde bestätigt, dass die klinischen Zeichen des Absterbens mit histologischen Zeichen einer Denaturierung des Flohs korrelierten. Nach Abstoßung des Parasiten fanden sich über mehrere Monate kreisförmige, wie ausgestanzt wirkende Defekte in der Epidermis (Stadium 5: Residualstadium).

Die 86 untersuchten Patienten und Patientinnen hatten insgesamt 2484 Läsionen mit einer klaren Prädilektion für die Füße und besonders an den Zehen. Nur 3% der Läsionen fanden sich an den Händen oder am Gesäß. Gleichwohl hatte ein Viertel der Patienten und Patientinnen Läsionen an den Händen. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter der Individuen und Anzahl der Läsionen. Am höchsten war die Parasitenlast in den Altersgruppen der 10 bis 19 jährigen und der über 50 jährigen ( $P=0,004$  bzw.  $P=0,02$  verglichen mit den 20-49 jährigen). Die wenigsten Parasiten hatten Erwachsene im Alter von 20 bis 49 Jahren. Drei Viertel der Individuen hatte Schmerzen und war beim Gehen und/oder Greifen behindert; ein Nagelverlust

oder –Deformation war bei mehr als der Hälfte vorhanden; alle Patienten und Patientinnen litten an Juckreiz. Der Grad der klinischen Pathologie (gemessen mit dem severity-score) korrelierte signifikant mit der Zahl der Läsionen ( $\rho=0,36$ ;  $p<0,01$ ).

### ***Schwere Tungiasis***

Die 16 Patienten und Patientinnen mit schwerer Tungiasis hatten zwischen 52 und 145 Läsionen. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl penetrierter Flöhe und der Anzahl der Läsionen, die in Clustern lagen ( $\rho=0,94$ ;  $p=0,003$ ). Alle Patienten und Patientinnen wiesen starke Entzündungszeichen auf und waren beim Gehen behindert. Bei drei von ihnen waren der komplette Fuss, sowie die Waden bzw. Schienbeinregion geschwollen. Nageldeformation und -Verlust bestand bei 69%.

### ***Histopathologie***

Von den 109 untersuchten Biopsien zeigten 70% Veränderungen der Epidermis: Es wurden hauptsächlich ein entzündliches Infiltrat, Hyperplasie, Hyperkeratose und Parakeratose beobachtet. Der häufigste Zelltyp in den Infiltraten waren neutrophile Granulozyten. In den Stadien 2, 3a, 3b und 4a traten zusätzlich Spongiose, Mikro- und Makroabszesse auf. Im Stadium 4a fanden sich Fremdkörperriesenzellen. In der Dermis zeigte sich eine perivaskuläre entzündliche Infiltration. Die häufigsten Entzündungszellen waren - in absteigender Reihenfolge - Lymphozyten, eosinophile Granulozyten, neutrophile Granulozyten, Mastzellen und Histiozyten. Nachdem der Flohkadaver abgestoßen war (Stadium 5), entwickelte sich eine kreisförmige epidermale Hyperplasie.

### ***Therapiestudie***

Bei den 108 in die Therapiestudie aufgenommenen Patienten und Patientinnen wurden 384 Läsionen aus den Stadien 2 oder 3 auf insgesamt 169 Füßen und Händen behandelt und über den Zeitraum von 12 Tagen nach topischer Applikation der Antiparasitika beobachtet. In jede der sechs Therapiegruppen wurden zwischen 24-33 Füße/Hände mit 41-78 vitalen Läsionen randomisiert. Am dritten Tag nach der topischen Behandlung zeigte sich in den Gruppen mit Thiabendazolotion, Thiabendazolsalbe und Ivermectinlotion eine signifikante Änderung des Quotienten (Zahl lebender Läsionen vor/Zahl lebender Läsionen nach Behandlung an Tag 3), verglichen mit der Gruppe ohne Behandlung. Keine der Behandlungsarten war allerdings wirksamer als eine Lotion ohne antiparasitäre Wirkstoffe. Am siebten Tag nach Behandlung zeigten sich Thiabendazol-, Metrifonat- und Ivermectinlotion als signifikant effektiver als keine

Behandlung. Am 12. Tag nach Studienbeginn glichen sich die Unterschiede zwischen den Gruppen aus, da die meisten Parasiten natürlicherweise im Absterben begriffen waren.

## **Diskussion**

### ***Natürlicher Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung***

Wie bei anderen Erkrankungen mit einer Krankheitsdynamik ist das Verständnis des natürlichen Krankheitsverlaufes die Grundlage für Diagnose, Therapie und Kontrolle. In Unkenntnis des natürlichen Krankheitsverlaufes propagierten Autoren den Einsatz bestimmter Antiparasitika, obwohl sich deren Wirksamkeit alleine durch den selbstlimitierenden Charakter der Krankheit erklären ließ [22]. Bislang haben lediglich Geigy und Herbig (1949) versucht, eine Systematik der Parasitenentwicklung auszuarbeiten. Sie beschränkten sich allerdings auf mikroskopische Beobachtungen von extrahierten und in Formalin fixierten Parasiten [3] und ließen klinische Aspekte außer Acht. Auch standen keine Proben vom Beginn und dem Ende der Erkrankung zur Verfügung.

Die von uns vorgeschlagene Fortaleza-Klassifikation basiert auf klinischen, rasterelektronenmikroskopischen sowie histopathologischen Merkmalen. Das Penetrationsstadium (Stadium 1) ist mit 3-7 Stunden das kürzeste Stadium. Eigene Beobachtungen zeigten, dass die Penetrationszeit an Stellen, an denen bereits eine Entzündung bestand kürzer war. Über den genauen Mechanismus des Eindringens ist nichts bekannt. Die frühe und starke Entzündungsreaktion in der Epidermis und der Juckreiz sind durch die Freisetzung von Enzymen durch die Flöhe erklärbar. Im Stadium 3 erreichte die Hypertrophie des Flohabdomens ihren Zenit. Der charakteristische Befund des weißen Halo ist offensichtlich durch das Durchschimmern der hypertrophierten weißlichen Intersegmentalhaut des Parasiten durch die Keratinschicht bedingt. Typische Phänomene wie Fäzesausscheidung, Eiexpulsion und Bewegungen des Hinterleibs deuten auf eine hohe Aktivität hin. Das klinische Erscheinungsbild des absterbenden Flohs in der Involutionsphase (Stadium 4) wurde durch histopathologische Befunde bestätigt. Die Bedeutung der Residuen des Stadiums 5 als Indikator einer epidemiologischen Erfassung von durchgemachter Tungiasis bei epidemiologischen Studien bleibt abzuklären. In allen Stadien fand sich eine gute Übereinstimmung zwischen klinischen und histopathologischen Befunden.

Durch das Eindringen des Sandflohs wird die Hautoberfläche mit der Epidermis und durch den Proboscis auch mit der Dermis verbunden. Daher ist der Nachweis von Mikroabszessen um den Parasiten - vermutlich durch Einwanderung von Bakterien der normalen Hautflora - keine Überraschung. Die Befunde bestätigen die früheren Beobachtungen über die regelmäßige

Superinfektion von Tungiasisläsionen [6]. Die von uns erstmals beschriebene Rhagadenbildung der Oberhaut wird vermutlich durch die vom Parasiten induzierte Hyperkeratose in Arealen mit erhöhter Friktion ausgelöst (z.B. zwischen den Zehen).

### ***Schwere Tungiasis***

In der älteren Literatur wird regelmäßig beschrieben, dass die Tungiasis zu schweren Komplikationen führt. Demnach war bis Mitte des 20. Jahrhunderts die Tungiasis ein wichtiges Gesundheitsproblem in den Endemiegebieten Südamerikas und Afrikas. Auch wir fanden Individuen mit mehr als 100 Läsionen. Unsere Daten belegen, dass schwere lokale und generalisierte Entzündung, Superinfektionen, Behinderung beim Greifen und Gehen, sowie Nageldeformation und -verlust bei den untersuchten Patienten und Patientinnen häufig sind. Die in den Fallberichten der aktuellen Literatur berichtete meist milde klinische Pathologie bezieht sich ausschließlich auf Tropenreisende, die nur wenige Läsionen aufwiesen [23].

Der bevorzugte Penetrationsort der Parasiten ist der Fuß und dort speziell die Zehen. Es ist also nicht verwunderlich, dass Gehbehinderung, Nagelverlust und Nageldeformation so häufig waren. Diese Prädispositionsstellen wurde auch von anderen Autoren beschrieben [13;15].

Vermutlich hängt der Schweregrad der Erkrankung von zwei Faktoren ab: Der Zahl pro Zeiteinheit penetrierender Flöhe und der Zahl der Parasiten, die in Clustern liegen. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass der Schweregrad der Erkrankung gemessen am severity-score signifikant mit der Zahl der Läsionen korrelierte sowie durch den Befund, dass eine außergewöhnlich schwere klinische Pathologie besonders häufig an topographischen Stellen mit Läsionenclustern vorkamen.

Berichte von Patienten und Patientinnen mit psychischen Erkrankungen und Alkoholabusus suggerieren, dass mangelnde Körperpflege oder häufiger Bodenkontakt die Voraussetzung für eine schwere Tungiasis sind. Unsere Untersuchung belegt aber, dass in einer *Favela* schwere Erkrankungen häufig sind, ohne dass im Einzelfall die genannten Risikofaktoren vorliegen. Bei den 16 Patienten und Patientinnen mit schwerer Tungiasis gab es im Gegensatz zu den 86 mit einer weniger schweren Form keinen Zusammenhang zwischen Alter und Anzahl der Läsionen. Dies ist ebenfalls ein Hinweis darauf, dass andere als bislang vermutete Faktoren das Auftreten von schweren Krankheitsverläufen begünstigen.

Die starke Entzündungsreaktion um den penetrierten Parasiten und die damit verbundene Auflockerung der Epidermis (histologisch nachweisbar durch die Spongiose) könnte erklären, warum Patienten und Patientinnen mit hoher Parasitenlast häufig Läsionen in Clustern hatten. Demnach wäre die Penetration in der Nähe einer bereits vorhandenen Läsion leichter als durch

nicht alterierte Epidermis. Eine weitere Erklärung für die bevorzugte Anordnung der Ektoparasiten in Clustern kann von Untersuchungsergebnissen bei der verwandten Spezies *T. monositus* hergeleitet werden. Hier vermuteten die Autoren, dass Fäzes penetrierter weiblicher Flöhe männliche Geschlechtspartner anlockt [24]. Bei *T. penetrans* könnten Fäzesbestandteile, die regelmäßig in den die Läsion umgebenden Hautpapillen zu finden sind, ebenfalls als Pheromon wirken. Vermutlich stellen zahlreiche in einem Cluster liegende Flohweibchen unter populationsbiologischen Gesichtspunkten auch einen Selektionsvorteil dar, da ein männlicher Sandfloh auf engem Raum mehrere Weibchen für die Begattung vorfindet.

### **Therapie**

Die derzeit in den Endemiegebieten praktizierte Extraktion des penetrierten Flohs mit spitzen Gegenständen ist schmerzhaft und beinhaltet das Risiko einer Superinfektion. Da überdies das Risiko einer Superinfektion mit Dauer der Erkrankung ansteigt, muss eine Therapie möglichst früh durchgeführt werden. Früher durchgeführte Studien mit lokal oder systemisch applizierten Antiparasitika sind nicht aussagefähig, da es sich entweder um Fallbeschreibungen handelte oder das Studiendesign keine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit erlaubte [22;25-29]. Wir führten erstmals eine kontrollierte, randomisierte Wirksamkeitsstudie durch. Es wurden Medikamente ausgewählt, die bereits als Antihelminthika eingesetzt werden bzw. insektizid wirken [25;30-34]. Es zeigte sich ein kurzes therapeutisches Zeitfenster, in dem Thiabendazolotion, Ivermectinlotion und Metrifonatelotion die Anzahl vitaler Parasitenstadien signifikant reduzierte. Allerdings wurden mit keinem Antiparasitikum alle vitalen Sandflöhe abgetötet. Während Thiabendazolotion und Ivermectinlotion drei und sieben Tage nach Behandlungsbeginn wirksam waren, zeigte Metrifonatelotion nur am siebten Tag signifikante Unterschiede im Vergleich zu keiner Therapie. Obwohl Plazebolotion im Vergleich zu keiner Therapie keine signifikanten Unterschiede zeigte, ist denkbar, dass Bestandteile der Kontrollotion zur Verklebung der vom Parasiten zur Atmung benötigten, im Endkonus liegenden Stigmen führt. Dies könnte den – allerdings nicht signifikanten Unterschied - zwischen Thiabendazol als Lotion und als Salbe erklären.

Wie erwartet zeigte sich nach zwölf Tagen kein wesentlicher Unterschied in der Überlebensrate behandelter und unbehandelter Ektoparasiten, da entsprechend des natürlichen Krankheitsverlaufs die Mehrzahl der Läsionen in das Stadium 4 übergegangen war. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Schwierigkeit einen exakten Devitalitätsnachweis zu führen, sind weitere Studien notwendig, um die Wirksamkeit antiparasitärer Substanzen zu bestimmen.

**Schriftenverzeichnis:**

- (1) Linardi PM, Guimaraes LR. Sifonápteros do Brasil. São Paulo: Museu de Zoologia da Universidade de São Paulo, 2000.
- (2) Rey L. Sifonápteros: As pulgas. Bases da parasitologia médica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1992: 304-310.
- (3) Geigy R, Herbig A. Die Hypertrophie der Organe beim Weibchen von *Tunga penetrans*. Acta Trop (Basel ) 1949; 6(3):246-262.
- (4) Oviedo dF, Valdes GF. Summario de la natural y general istoria de las Indias. In: Amador de los Rios J, editor. Madrid: 1626: 1851-1855.
- (5) Hesse P. Die Ausbreitung des Sandflohs in Afrika. Geogr Z (Hettner) 1899;522-530.
- (6) Gordon RM. The jigger flea. Lancet 1941; 2:47-49.
- (7) Heukelbach J, Oliveira F, Hesse G, Feldmeier H. Tungiasis: a neglected health problem of poor communities. Trop Med Int Health 2001; 6(4):267-272.
- (8) Atunrase JO, Awobodu CA, Fawole CA, Rosanwo PO. Some observations on tungiasis in Yorubaland, Western Nigeria. West African Medical Journal 1952; 3:181-182.
- (9) Chadee DD. Distribution patterns of *Tunga penetrans* within a community in Trinidad, West Indies. J Trop Med Hyg 1994; 97:167-170.
- (10) Matias RS. Epidemia de tungiase no Rio Grande do Sul. Rev Soc Bras Med Trop 1989; 22(3):137-142.
- (11) Wilcke T, Heukelbach J, Sabóia Mourab RC, Sansigolo Kerr-Pontesc LR, Feldmeier H. High prevalence of tungiasis in a poor neighbourhood in Fortaleza, Northeast Brazil. Acta Trop 2002; 83:255-258.
- (12) Heukelbach J, Mencke N, Feldmeier H. Editorial: Cutaneous larva migrans and tungiasis: the challenge to control zoonotic ectoparasitoses associated with poverty. Trop Med Int Health 2002; 7(11):907-910.
- (13) Heukelbach J, Wilcke T, Eisele M, Feldmeier H. Ectopic localizations of tungiasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2002; 67(2):214-216.
- (14) Grey G. The Kafue River and its headwaters. Geographical Journal 1901; 18(1):62-77.
- (15) Hoeppli R. Early references to the occurrence of *Tunga penetrans* in Tropical Africa. Acta Trop 1963; 20(2):143-152.
- (16) Jolly GG. An entomological episode of the East African Campaign. Indian Medical Gazette 1926; 61:164-165.
- (17) Waterton C. Wanderings in South America the North-West of the United States and the Antilles, in the years 1812, 1816, 1820 and 1824 with original instruction for the perfect preservation of birds and for cabinets of natural history. Oxford University Press 1973;108-109.
- (18) Feldmeier H, Heukelbach J, Eisele M, Sousa AQ, Barbosa LM, Carvalho CB. Bacterial superinfection in human tungiasis. Trop Med Int Health 2002; 7(7):559-564.
- (19) Obengui. La tungose et le tétanos au C.H.U. de Brazzaville. Dakar Médical 1989; 34(1-4):44-48.

- (20) Soria MF, Capri JJ. Tetanos y "pique". La Prensa Medica Argentina 1953; 40(1):4-11.
- (21) Tonge BL. Tetanus from chigger flea sores. J Trop Pediatr 1989; 35:94-94.
- (22) Ade-Serrano MA, Olomolehin OG, Adewunmi A. Treatment of human tungiasis with niridazole (Ambilhar): a double-blind placebo-controlled trial. Ann Trop Med Parasitol 1982; 76(1):89-92.
- (23) Franck S, Feldmeier H, Heukelbach J. Tungiasis: more than an exotic nuisance. Trop Med Infections Diseases 2003.
- (24) Lavoipierre M, Radovsky FJ, Budwiser PD. The feeding process of tungid flea, *Tunga monositus* (Siphonaptera: Tungidae), and its relationship to the host inflammatory and repair response. Journal of Medical Entomology 1979; 15(3):187-217.
- (25) Cardoso Cox AE. Generalized tungiasis treated with thiabendazole. Arch Dermatol 1981; 117:127.
- (26) Saraceno EF, Bazarra MLG, Calviello RC, Quaranta MA, Mirarchi P, Sánchez GF. Tungiasis: tratamiento de un caso con ivermectina. Archivos Argentinos de Dermatología 1999; 49:91-95.
- (27) Cardoso Cox AE. Tunguíase. An Bras Dermatol 1990; 65(5a):29S-33S.
- (28) Rietschel W. Beobachtungen zum Sandfloh (*Tunga penetrans*) bei Mensch und Hund in Französisch-Guayana. Tierärztliche Praxis 1989; 17(2):189-193.
- (29) Valença ZO, Cox Cardoso AE, Cardoso AS. Tunguiase generalizada: relato de dois casos tratados com thiabendazol. Dermatologia Ibero-Latino-Americano 1972; 3:375-378.
- (30) Feldmeier H, Chitsulo L. Therapeutic and operational profiles of metrifonate and praziquantel in *Schistosoma haematobium* infection. Arzneimittel-Forschung 1999; 49(557):565.
- (31) Victoria J, Trujillo R, Barreto M. Myiasis: a successful treatment with topical ivermectin. Int J Dermatol 1999; 38:142-144.
- (32) Victoria J, Trujillo R. Topical Ivermectin: a new successful treatment for scabies. Pediatric Dermatology 2001; 18:63-65.
- (33) Yeruham I, Hadani A. Control of human scabies by topical application of ivermectin. Ann Trop Med Parasitol 1998; 92:627-629.
- (34) Youssef YM, Sadaka HAH, Eissa MM, El-Ariny AF. Topical application of ivermectin for human ectoparasites. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1995; 53(6):652-653.

**Referenzen der Originalpublikationen:**

- (1) Eisele M, Heukelbach J, Van Marck E, Mehlhorn H, Meckes O, Franck S, Feldmeier H.  
Investigation on the biology, epidemiology, pathology and control of *Tunga penetrans* in Brazil:  
I. Natural history of tungiasis in man. Parasitol Res. 2003 Jun; 90(2):87-99. E-pub 2003 Feb 7.
- (2) Feldmeier H, Eisele M, Van Marck E, Mehlhorn H, Ribeiro R, Heukelbach J.  
Investigations on the biology, epidemiology, pathology and control of *Tunga penetrans* in Brazil:  
IV. Clinical and histopathology. Parasitol Res. 2004 Oct;94(4):275-282.
- (3) Feldmeier H, Eisele M, Sabóia-Moura RC, Heukelbach J.  
Severe Tungiasis in Underprivileged Communities: Case Series from Brazil. Emerg Infect Dis.  
2003 Aug; 9(8):949-955.
- (4) Heukelbach J, Eisele M, Jackson A, Feldmeier H.  
Topical treatment of tungiasis: a randomized, controlled trial. Ann Trop Med Parasitol. 2003  
Oct; 97(7):743-749.

**Die Promovendin hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:**

**Publikation 1:** Eisele,M.; Heukelbach,J.; Van Marck,E.; Mehlhorn,H.; Meckes,O.; Franck,S.; Feldmeier,H. Investigation on the biology, epidemiology, pathology and control of Tunga penetrans in Brazil: I. Natural history of tungiasis in man. Parasitol Res, 2003; 90: 87-99

65 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Erstellung der Dokumentationsbögen
- Patientenrekrutierung
- Patientenuntersuchung, Fotodokumentation, Durchführung der Biopsien, Nachversorgung der Patienten
- Dokumentation und statistische Auswertung
- Vorbereitung des Manuskripts

**Publikation 2:** Feldmeier,H.; Eisele,M.; Sabóia-Moura,RC.; Heukelbach,J. Severe tungiasis in underprivileged communities: case series from Brazil. Emerg Infect Dis, 2004; 9: 949-955

60 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Erstellung der Dokumentationsbögen
- Patientenrekrutierung, Fallauswahl, Sozialanamnese
- Patientenuntersuchung, Fotodokumentation
- statistische Auswertung
- Mitarbeit am Manuskript

**Publikation 3:** Feldmeier,H.; Eisele,M.; Van Marck,E.; Mehlhorn,M.; Ribeiro,R.; Heukelbach,J. Investigations on the biology, epidemiology, pathology and control of Tunga penetrans in Brazil: IV. Clinical and histopathology. Parasitol Res, 2004; 94: 275-282

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Erstellung der Dokumentationsbögen
- Patientenrekrutierung
- Klinische Untersuchung, Fotos der Läsionen, Durchführung der Biopsien, Nachversorgung der Patienten
- Mitarbeit an der histopathologischen Datenauswertung
- Mitarbeit am Manuskript

**Publikation 4:** Heukelbach,J.; Eisele,M.; Jackson,A.; Feldmeier,H. Topical treatment of tungiasis: a randomized, controlled trial. Ann Trop Med Parasitol, 2003; 97: 743-749

40 Prozent

Beitrag im Einzelnen

- Protokollerstellung des Forschungsprotokolls , Erstellung der Dokumentationsbögen
- Patientenrekrutierung
- Klinische Untersuchung
- Dokumentation
- Mitarbeit am Publikationstext

12.03.2006, Unterschrift und Stempel  
Hermann Feldmeier  
betreuender Hochschullehrer

Unterschrift  
Margit Eisele  
Doktorandin

Aus datenschutzrechtlichen Gründen enthält diese elektronische Version der Dissertation keinen Lebenslauf.



## Erklärung

„Ich, Margit, Eisele, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Natürlicher Krankheitsverlauf und Therapie der Tungiasis (Sandflohkrankheit) in einer Armensiedlung in Nordost-Brasilien selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Samstag, 12. März 2006

Margit Eisele

## Danksagung

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mich in allen Situationen unterstützt haben und unterstützen. Ihnen fehlte es nicht an Mut, mich in die Fremde ziehen zu lassen.

Nur mit Hilfe der intensiven und konstruktiven Betreuung durch Hermann Feldmeier, meinen Doktorvater, und Jörg Heukelbach, meinem Betreuer, konnte diese Dissertation erst entstehen. Für meine kritische und neugierige Wissenschaftsbetrachtung sind meine Hochschullehrer(innen) der Charité, an die ich mit Hochachtung zurückdenke, und auch meine Kommiliton(inn)en (namentlich Martin Beyer, Constanze Hach, Eike Kaul und Olaf Pirsig) durch fruchtbare Diskussionen mit verantwortlich.

Danke der Bevölkerung vor allem den Kindern der *Favela Serviluz*, die mir das Gefühl gaben, neben der wissenschaftlichen Datenerhebung, einen menschlichen Dienst erweisen zu können.

Danke auch meinem Partner und meinem Sohn, die mich viele Stunden hinter dem Computer gesehen haben.