

## 2 Einleitung

Tungiasis ist eine Ektoparasitose, die durch den weiblichen Sandfloh (*Tunga penetrans*) verursacht wird. Die Erkrankung ist in den armen Bevölkerungen Lateinamerikas, der Karibik und in Afrika, südlich der Sahara, endemisch (Heukelbach *et al.* 2001). Obwohl die Tungiasis eine selbstlimitierende Erkrankung ist, ist die Sandflohkrankheit im Endemiegebiet, vor allem durch die häufig vorkommende Superinfektion und die starke Entzündung um den Ektoparasiten, ein wichtiges Gesundheitsproblem (Feldmeier *et al.* 2002). Patienten, die rezidivierend an Tungiasis erkranken, zeigen häufig Destruktionen der Nagelmatrix mit begleitender Deformation oder Verlust des Nagels (Feldmeier *et al.* 2003a). Chadee hat sogar das Auftreten von Septitiden bei Patienten, die an Tungiasis litten, beschrieben (Chadee 1998).

Diese Komplikationen machen eine frühzeitige Diagnose und adäquate Therapie der Erkrankung notwendig. Obwohl die Erkrankung schon seit über fünfhundert Jahren in der westlichen Welt bekannt ist, sind Kenntnisse über die Biologie des Parasiten sowie über Epidemiologie, Prävention und Behandlung der Tungiasis spärlich. Die Tungiasis kommt nahezu ausschließlich in den unterprivilegierten Bevölkerungsschichten der Endemiegebiete vor; sie wird als Gesundheitsproblem sowohl im öffentlichen Gesundheitswesen als auch in der medizinischen Wissenschaft bislang vernachlässigt (Heukelbach *et al.* 2001).

### 2.1 Historischer Überblick

Der Sandfloh (*Tunga penetrans*) stammt ursprünglich aus den tropischen und subtropischen Gebieten des amerikanischen Kontinents. Vor der Entdeckung Amerikas fand die Sandflohkrankheit (Tungiasis) in Europa keine Erwähnung.

Der erste Autor, der diese Ektoparasitose beschrieb, war Fernando de Oviedo y Valdes im Jahre 1525. Er beschrieb das Leiden spanischer Eroberer, die von Columbus im Januar 1493 auf Haiti abgesetzt und dort von dem Parasiten heimgesucht wurden (Hoepli 1963). Die Mehrheit dieser Seefahrer gehörte zu der Besatzung des Weihnachten 1492 an einem Korallenriff gesunkenen Schiffes Santa Maria, dem Flaggschiff der Columbusflotte .

Eine weitere frühe Erwähnung fand der Sandfloh 1538 im Reisebericht des spanischen Eroberers Gonzalo Ximenez de Quesada, der in jenem Jahre eine Militärexpedition in die Hochebene von Bogota/ Kolumbien leitete. Während dieser Expedition verweilten die Spanier vier Tage in einer von den Eingeborenen verlassen, vom Sandfloh befallenen Ortschaft. Quesadas Soldaten

infizierten sich dort so schwer mit *T. penetrans*, dass sie Schwierigkeiten hatten, die Expedition fortzusetzen (Hoepli 1963).

Die erste wissenschaftliche Erwähnung von *T. penetrans* stammt von dem portugiesischen Arzt Aleixo de Abreu, der Ende des siebzehnten Jahrhunderts im Dienste seiner Regierung in Brasilien tätig war (Guerra 1968).

Bis 1872 blieb die Sandfloherkrankung auf die westliche Hemisphäre beschränkt, dann folgte, durch den zunehmenden transatlantischen Handelsverkehr heraufbeschworen, die Verbreitung des Flohes an der Ostküste des afrikanischen Kontinents (Hesse 1899; Henning 1904; Hoepli 1963).

Der Ektoparasit breitete sich entlang der Handelsrouten und den Wegen militärischer Expeditionen aus und erreichte innerhalb von fünfundzwanzig Jahren die afrikanische Ostküste einschließlich Madagaskar und Sansibar (Blanchard 1899; Hesse 1899; Hoepli 1963).

Indische Soldaten und Arbeiter brachten Ende des neunzehnten Jahrhunderts den Sandfloh auch nach Bombay und Karachi. Der Parasit konnte sich jedoch auf dem indischen Subkontinent nicht festsetzen (Hoepli 1963).

In den amerikanischen und afrikanischen Endemiegebieten gibt es sehr viele verschiedene Bezeichnungen für den Sandfloh. So heißt er jigger, chigoe (englisch), chique (französisch), bicho de pé, bicho do porco (brasilianisch), nigua (Mexiko) und sikka (Guayana).

Die wissenschaftliche Bezeichnung ist *T. penetrans* (Linnaeus, 1758), wobei im Laufe der Zeit auch die Synonyme *Dermatophilus penetrans* (Guerin 1838) und *Sarcopsylla penetrans* (Westwood 1840) Einzug in die Literatur fanden. Nach der heute gültigen Nomenklatur gehört *T. penetrans* zur Familie Tungidae der Ordnung Siphonaptera (Flöhe).

## 2.2 Epidemiologie: Verbreitung, Einfluss von Umwelt- und Sozialfaktoren

*T. penetrans* ist ein in Lateinamerika, der Karibik und der Subsahararegion endemisch vorkommender Ektoparasit (Heukelbach *et al.* 2001).

In Lateinamerika erstreckt sich das Ausbreitungsgebiet von Mexiko bis Chile und Argentinien (Faust und Maxwell 1930; Soria und Capri 1953; Grosshans und Pradinaud 1979; Taubman und Spielman 1979; Zalar und Walther 1980; Spielman *et al.* 1986; Basler *et al.* 1988; Mazzini *et al.* 1988; Milgraum und Headington 1988; Rietschel 1989; Chadee *et al.* 1991; Ibanez-Bernal und Velasco-Castrejon 1996; Veraldi *et al.* 1996; Oliver- Lull *et al.* 1997).

In Afrika ist der Sandfloh in der gesamten Subsahararegion von Sierra Leone im Westen, über die Elfenbeinküste und Nigeria bis hin nach Äthiopien im Osten endemisch. Außerdem ist

*T. penetrans* in Südafrika, Sansibar und Madagaskar beobachtet worden (Hoeppli 1963; Tan-Lim und Pluis 1972; Fuga *et al.* 1977; Pfister 1977; Ade-Serrano und Ejezie 1981; Baurle und Stroothenke 1981; Ejezie 1981; Goldsmid 1981; Peschlow *et al.* 1983; Arene 1984; Obengui 1989; Sanusi *et al.* 1989; Tonge 1989; Fimiani *et al.* 1990; Pilgrim und Brown 1993; Spradbery *et al.* 1994; Douglas-Jones *et al.* 1995; Nte und Eke 1995).

Eine Übersicht über die Endemiegebiete gibt Abb. 1:

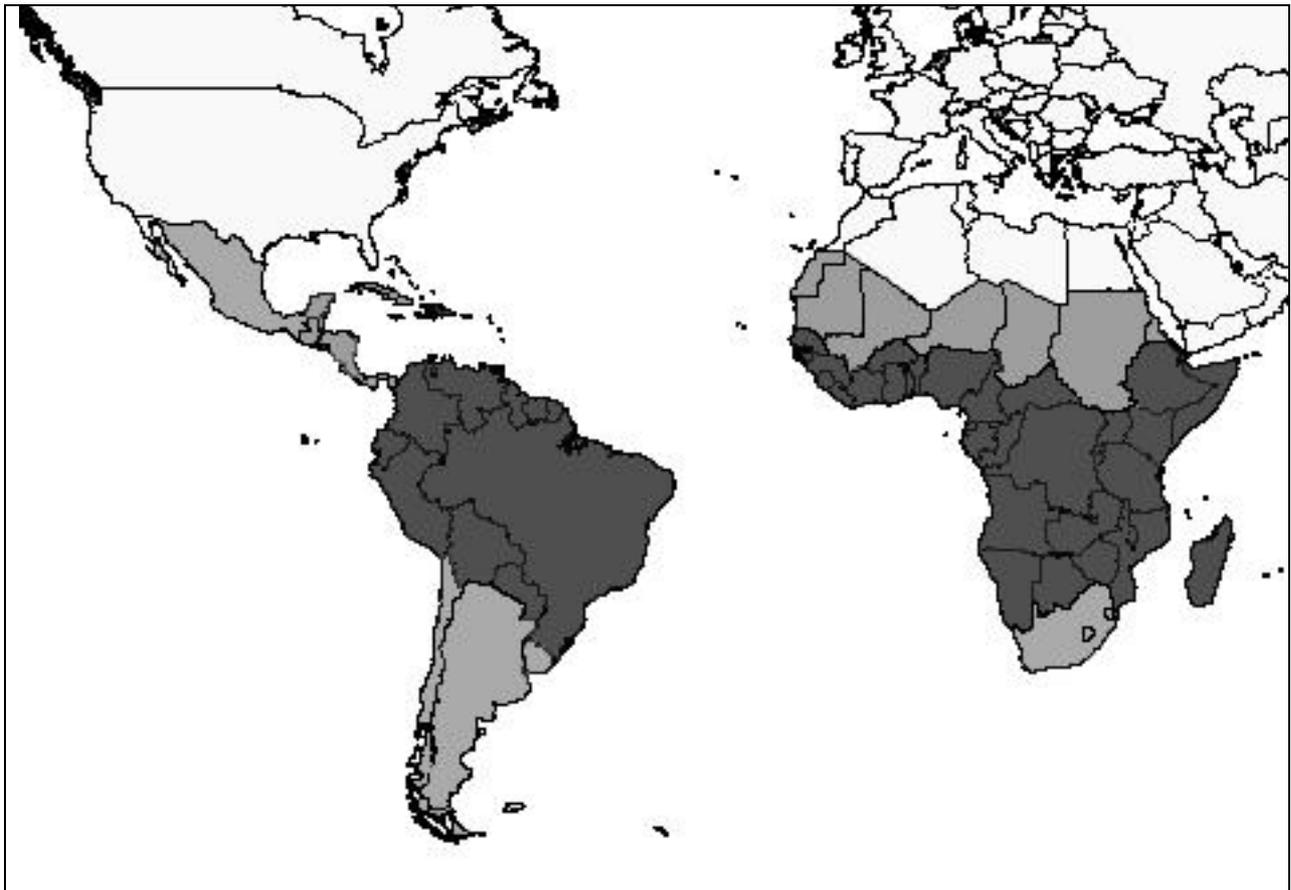


Abb. 1: Verbreitung von *T. penetrans*: Die hellgrauen Zonen beschreiben Länder mit sporadischem Auftreten oder unklarer epidemiologischer Situation, in den dunkelgrau hinterlegten Gebieten ist Tungiasis endemisch (Franck *et al.* 2003)

Die physikalischen Faktoren, die die Verbreitung des Ektoparasiten begünstigen, sind noch weitgehend unerforscht. So findet sich *T. penetrans* in Südamerika nicht nur im Tiefland, sondern ist in Mexiko und Kolumbien auch in Höhen von über 2000 Metern beschrieben worden (Karsten 1865; Guyon 1870; Hesse 1899).

Wie viele andere Tropenkrankheiten ist die Tungiasis mit einem niedrigen Lebensstandard und Armut verbunden (Heukelbach *et al.* 2001; Wilcke *et al.* 2002). Dies ist zum Beispiel auch bei

der intestinalen Leishmaniose, systemischen Wurmerkrankungen wie der Schistosomiasis und den Filariosen, aber auch bei der Malaria, der Chagaskrankheit oder der Amöbiasis der Fall (Bradley 1997; Guerrant und Blackwood 1999; Traub *et al.* 2002).

Bis zum Jahre 2002 gab es nur vereinzelt Studien über die Prävalenz der Erkrankung. Für einige Ortschaften in Nigeria und Trinidad sind Prävalenzen zwischen 21% und 42% beschrieben (Ade-Serrano und Ejezie 1981; Ejezie 1981; Arene 1984; Nte und Eke 1995; Chadee 1998). Unterschiede in der Methodik, Jahreszeit der Untersuchung und Beschränkung auf bestimmte Altersgruppen erklären vermutlich die Spannweite der Prävalenzdaten.

Veröffentlichungen aus Brasilien betrafen bis vor kurzem nur den Bundesstaat Rio Grande do Sul, in dem Matias (1989) in vier benachbarten Ortschaften eine Prävalenz zwischen 40% und 83% während einer Epidemie im Jahre 1989 beobachtete. Erst dreizehn Jahre später führten Wilcke *et al.* (2002) eine repräsentative Erhebung in dem Armenviertel Vicente Pinzón II in Fortaleza, der Hauptstadt des Bundesstaates Ceará, im Nordosten Brasiliens durch. In dieser Studie wurden 1185 Menschen aus 300 Haushalten auf das Vorhandensein von *T. penetrans* untersucht. Hierbei konnte eine Gesamtprävalenz von 34% festgestellt werden, wobei es deutliche Schwankungen zwischen den einzelnen Altersgruppen und den Geschlechtern gab. In der Altersgruppe zwischen fünf und neun Jahren fand sich die höchste Prävalenz; bei Jungen 65% und bei Mädchen 48%. Selbst bei den Kleinkindern betrug die Prävalenz 16%.

Ab der Altersgruppe der Fünfzehnjährigen war die Prävalenz rückläufig, um dann bei den über Sechzigjährigen wieder leicht anzusteigen. In fast allen Altersgruppen war die männliche Bevölkerung stärker betroffen.

Das Vorherrschen des männlichen Geschlechtes bei der Erkrankung wurde auch von anderen Autoren beschrieben (Ade-Serrano und Ejezie 1981; Arene 1984; Chadee 1994; Chadee 1998). Zu dieser Schlussfolgerung kamen auch Muehlen *et al.* bei einer Studie unter den 620 Einwohnern eines traditionellen Fischerdorfes im Nordosten Brasiliens (Muehlen *et al.* 2003). Die altersabhängige Prävalenz zeigte hier einen deutlich s-förmigen Verlauf mit einem Gipfel in der Gruppe der Kinder zwischen 5 und 9 Jahren (76%), einen Rückgang im Jugend- und Erwachsenenalter (34 – 44%) und einen deutlichen Anstieg in der Gruppe der über Sechzigjährigen (58%).

Die Tungiasis ist eine Zoonose. Bei Hunden, Katzen und Schweinen (Cooper 1967; Rietschel 1989; Heukelbach *et al.* 2004b), aber auch bei Rindern, Schafen, Ziegen, Pferden, Ratten, Mäusen, Vögeln, Elefanten und Affen sind Infektionen beschrieben worden (Hesse 1899; Soria und Capri 1953; Ruthe 1961; Cardoso 1990; Heukelbach *et al.* 2004b). Es ist anzunehmen, dass

Haustiere, möglicherweise auch Ratten, ein wichtiges Reservoir für die Infektion des Menschen darstellen.

In Brasilien ist eine jahreszeitliche Fluktuation der Prävalenzen beim Menschen zu beobachten. Während der Regenzeit nimmt die Häufigkeit der Infektion ab, während in den trockenen und heißen Sommermonaten eine deutliche Zunahme zu sehen ist (Matias 1989; Heukelbach *et al.* 2001; Heukelbach *et al.* 2005).

### 2.3 Biologie von *T. penetrans*

*T. penetrans* ist mit einer Länge von etwa einem Millimeter die kleinste bekannte Flohspezies (Connor 1976). Er besitzt kaudal des Kopfes drei Thorakalsegmente, an deren ventralem Anteil die drei Beinpaare abgehen sowie zehn Abdominalsegmente. Die Mundwerkzeuge bestehen aus dem Palpus maxillaris, dem unpaaren Epipharynx, den paarig angelegten Lacinien und sind in der Ruhe schräg nach hinten gerichtet. Der Kopf geht ohne Absatz in den dreiteiligen Brustkorb (Pro- Meso und Metathorax) über, der sekundär flügellos ist. Der sternale Anteil setzt sich im kranialen Bereich analog zum Pro- und Mesothorax aus Pro- und Mesosternum zusammen. Das ventrokaudale Thoraxsegment ist in Metepisternum, Metasternum und Metepimer aufgeteilt. Das erste Abdominalsegment hat nur die Rückenplatte (Tergit), sein Sternit ist durch das große Metepimer verdrängt; an den Abdominalsegmenten zwei bis acht sind Tergite und Sternite vorhanden, die letzten beiden Segmente sind in der Regel reduziert und umgebildet. Das Tracheensystem weist im Gegensatz zu den meisten anderen Floharten nur in den Abdominalsegmenten vier bis acht Stigmen auf, die Stigmen in den kranialen Abdominalsegmenten sind verkümmert. Beim Weibchen enthält das siebte Abdominalsegment seitlich den Samenhalter (Spermatheke), der über ein Gangsystem mit der Vagina kommuniziert. Den kaudalen Abschluss bildet eine rundliche Öffnung („rear cone“, Endkonus) am letzten Abdominalsegment, die den Anus, die Genitalöffnung, die Stigmata und die Sensillii beinhaltet (Dettner und Peters 1999; Linardi 2000). Eine Übersicht über die Morphologie von *Tunga penetrans* gibt Abb. 2:

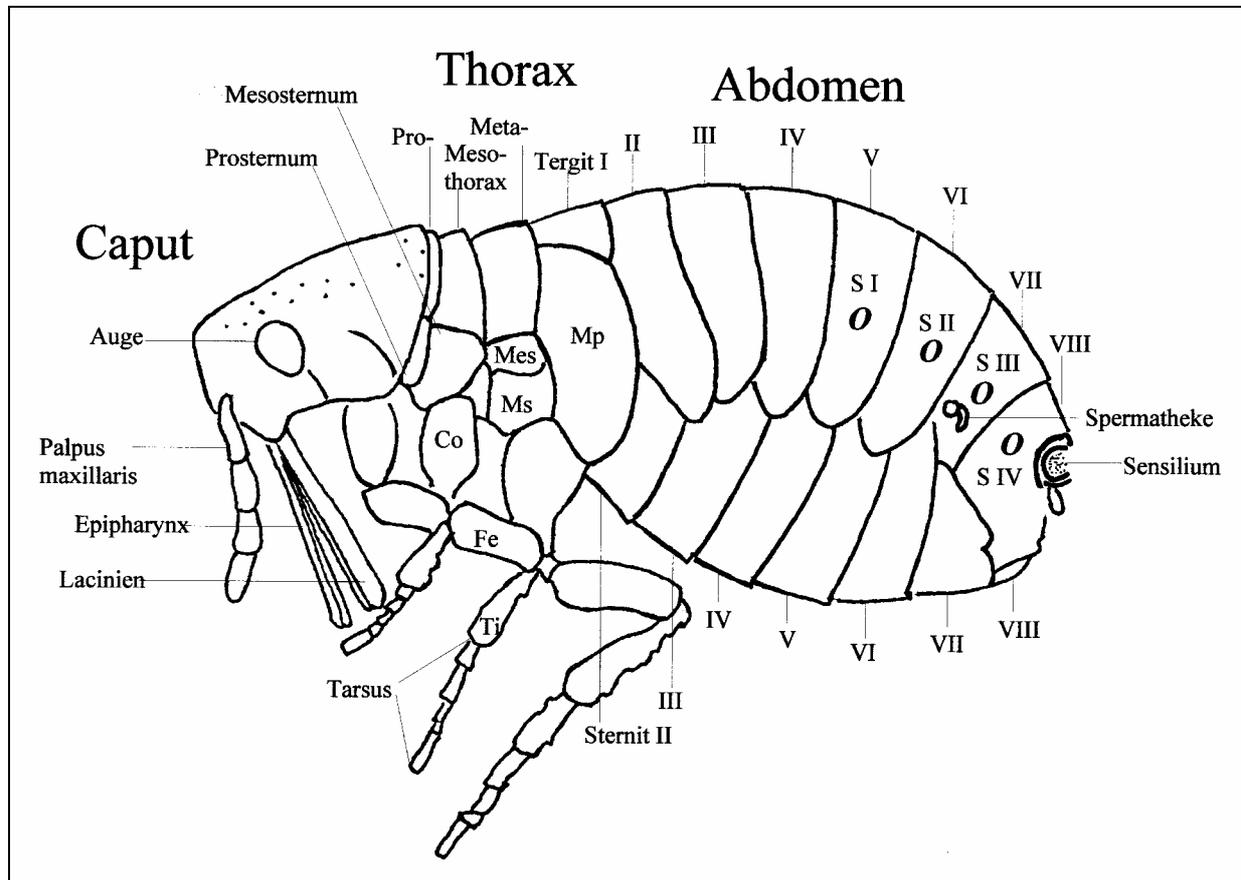


Abb. 2: Schematische Darstellung von *Tunga penetrans* (Weibchen, Mes= Metepisternum, Ms= Metasternum, Mp= Metepimer, S I-IV= Stigmen des Hinterleibes, Co= Coxa, Fe= Femur, Ti= Tibia, modifiziert nach Linardi 2000)

Die Männchen sind frei lebende Tiere. Sie verlassen den Wirt nach der Aufnahme der Blutmahlzeit. Das Weibchen penetriert mit dem Kopf voran in die Haut des Wirtes und verharrt mit Ausnahme der kaudalen Abdominalsegmente in der Epidermis.

Innerhalb von ein bis zwei Wochen nimmt das Volumen des Weibchens um das 2000- 3000 fache zu und erreicht einen Durchmesser von bis zu einem Zentimeter (Geigy und Herbig 1949; Linardi 2000; Eisele *et al.* 2003).

Nach Ansicht von Geigy und Suter (1960) findet die Kopulation erst nach der Penetration des Weibchens statt. Dabei stellt sich das Männchen nach Aufsuchen des in die Wirtshaut versenkten Weibchens direkt über dem Ejektionsporus auf seine Hinterbeine und versenkt sein Kopulationsorgan in der weibliche Geschlechtsöffnung. Es kippt dann nach vorne, verankert seinen Rüssel in der Wirtshaut und ist so in der Lage, während der zwanzigminütigen Kopulation gleichzeitig eine Blutmahlzeit aufzunehmen. Eine Anziehungskraft auf Sandfloh Männchen

scheinen die Weibchen erst auszuüben, wenn sie im Rahmen der Hypertrophie einen bestimmten Reifungsgrad erreicht haben. Eine Annäherung zwischen Männchen und frisch geschlüpften, noch nicht penetrierten Weibchen, war nicht zu beobachten (Geigy und Suter 1960). Andere Autoren sind allerdings der Meinung, dass die Penetration des Weibchens erst nach der Begattung erfolgt (Bruce *et al.* 1942; White 1987).

Während des Reifeprozesses der befruchteten Eier schwillt das Abdomen immer mehr an und vergrößert sich rapide. Die reifen Eier werden einzeln über einen Zeitraum von einer Woche bis zu drei Wochen aus der Genitalöffnung ausgestoßen und fallen auf die Haut oder direkt auf den Boden (Eisele *et al.* 2003). Ein Flohweibchen kann mehrere hundert Eier ablegen. Aus dem Ei schlüpft nach drei bis vier Tagen die Larve (Gordon 1941).

Im Gegensatz zu den meisten anderen Floharten durchläuft der Sandfloh in seiner Entwicklung nur zwei, anstatt drei Larvenstadien. Im ersten Stadium bildet die Larve einen seidigen Kokon, in dem das zweite Larvenstadium und anschließend das Puppenstadium ausgebildet wird (Gordon 1941).

Das erste Larvenstadium dauert vom fünften bis achten Tag, das zweite bis zum siebzehnten Tag nach Eiablage. Das Puppenstadium, aus dem dann der erwachsene Floh hervorgeht, schließt sich zwischen dem zehnten bis achtzehnten Tag an (Hicks 1930).

Larven und Puppen lieben sandigen Boden, reich an trockenem, organischem Material (Hicks 1930).

Es ist nicht bekannt, ob der Sandfloh ähnlich wie der Menschenfloh (*Pulex irritans*) sein Puppenstadium in Abhängigkeit von äußeren Faktoren verlängern kann (Gordon 1941).

Gordon erklärt auf diese Weise den anekdotisch mehrfach dokumentierten Befall mit *T. penetrans* in Häusern, die über Monate leer gestanden haben (Gordon 1941). Eine andere Erklärung wäre die Persistenz des Erregers in den oben beschriebenen tierischen Reservoiren.

## 2.4 Natürlicher Krankheitsverlauf und klinische Befunde

Im Jahre 2003 führten Eisele *et al.* (2003) zum ersten Mal eine systematische Studie über die Klinik und Histopathologie der humanen Tungiasis durch. Die aus dieser Arbeit resultierende „Fortaleza- Klassifikation“ teilt die Tungiasis in fünf Stadien ein, wobei die Stadien drei und vier in zwei Unterstadien gegliedert werden. Die Charakteristika der einzelnen Stadien ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fortaleza- Klassifikation der humanen Tungiasis mit der Darstellung der klinischen, histopathologischen und entomologischen Merkmale

Stadium der Fortaleza-Klassifikation	Parasit	Klinik des Wirtes	Histopathologie des Wirtes
Stadium I- Penetrationsphase (3 bis 7 Stunden)	Penetration in einem Winkel von 45 - 90°, die vorderen Beinpaare sind an den Körper gelegt, das zweite und dritte Abdominalsegment beginnt mit der Separation.	Erythem, juckender Schmerz (selten)	Epidermis: Hyperplasie, Hyperkeratose, Parakeratose Dermis: geringfügiges inflammatorisches Infiltrat, bestehend aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten
Stadium II- Abgeschlossene Penetrationsphase (1-2 Tage nach vollständiger Penetration)	Hypertrophie zwischen zweitem und drittem Abdominalsegment („life- belt“)	Erythem, welches einen zentralen, schwarzen Punkt (Durchmesser von 0,5 - 1mm) umgibt. Dazu Jucken , Schmerz und selten auch Flohfäzes	Epidermis: Hyperplasie, Hyperkeratose, Parakeratose, Spongiose, inflammatorische Infiltrate, bestehend aus neutrophilen Granulozyten sowie intraepidermale Mikroabzesse  Dermis: geringfügiges inflammatorisches Infiltrat, bestehend aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und gelegentlich auch Mastzellen, dazu Zelldetritus im Stratum papillare
Stadium IIIa- maximale Hypertrophie (beginnt zwei bis drei Tage nach vollständiger Penetration und endet fünf bis sechs Tage nach dieser)	Der Kopf befindet sich am Übergang der Epidermis zur Dermis, der Rüssel liegt in einem dermalen Blutgefäß des Wirtes, die Hypertrophiezone erscheint kugelförmig	Kontinuierlich wachsender, gelblich, weißer Hof, welcher einen zentralen, schwarzen Punkt umgibt, die Grenzen treten deutlich hervor. Dazu Jucken , Flohfäzes in Form eines Fadens, uhrglasförmige Protusion der Hautpapillen, Sekretion von bräunlicher Flüssigkeit, Pulsationsphänomene (ca. 0,5 mm breite, schwarze Stränge mit peristaltischen Bewegungen, die in ihrer Kontraktionsfrequenz und Lage variieren), Erythem, Ödem, Wärme, pulsierender Schmerz und ein Fremdkörpergefühl	Epidermis: Hyperplasie, Hyperkeratose, Parakeratose, leichte Spongiose, inflammatorische Infiltrate, bestehend aus neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen, Lymphozyten, intraepidermalen Mikroabzessen, Bakterienclustern , Eiter sowie reaktiver Pseudoepitheliomatose und Papillomatose  Dermis: inflammatorisches Infiltrat, bestehend aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasma- und Mastzellen, Mikroabzessen, Gefäßdilatationen

Stadium IIIb- Bildung einer Minicaldera (beginnt sechs bis sieben Tage nach vollständiger Penetration und endet drei Wochen nach dieser)	Verdickung des chitinösen Exoskeletons in der Nähe der Hypertrophiezone, Verdickung des Randwalles, welcher die kaudale Öffnung (Endkonus) umgibt	Minicaldera, Konsistenzverlust, Pulsationsphänomene, Wassersekretion, Flohfüzes, Fäkalreste in den Hautpapillen, intermittierende Eiabgabe, bräunliche Verfärbung den Endkonus umgebenden epidermalen Zone, Desquamation des umgebenden Stratum corneum, ausgeprägter Kompressionsschmerz	Epidermis: Hyperplasie, Hyperkeratose, Parakeratose, Pallisadenformation (vereinzelt)  Dermis: inflammatorisches Infiltrat, bestehend aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und Mastzellen sowie Mikroabzesse, Gefäßdilatationen und Eiter
Stadium IVa- Zurückgehen der Vitalzeichen (von der dritten bis zum Ende der vierten Woche nach Penetration)	Die Hypertrophiezone verkleinert sich, der Parasit stirbt oder ist bereits tot	Die Eiexkretion stoppt, die Vitalzeichen verschwinden, es beginnt eine bräunlich- schwarze Verfärbung, die Läsion wird schrumpelig, der Endkonus tritt deutlich hervor	Epidermis: Hyperplasie, Hyperkeratose, Parakeratose, Spongiosis, ausgeprägtes inflammatorisches Infiltrat mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten und Fremdkörperzellen, Vaskularisierung des Stratum corneum, Mikro- und Makroabzesse, Eiter  Dermis: inflammatorisches Infiltrat, bestehend aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten und gelegentlich Riesenfremdkörperzellen, neutrophilen- haltiger Zelldetritus
Stadium IVb- Elimination des toten Parasiten (vom Ende der vierten Woche bis zum Ende der sechsten Woche nach Penetration)	Komplette Karcasse oder Chitinreste	Die, die Läsion umgebende Epidermis trocknet aus und es bildet sich eine schwarze Kruste	Epidermis: Hyperplasie, Hyperkeratose, Parakeratose, Abszesse, Reorganisation der Epidermis, ausgehend vom Stratum germinativum  Dermis: Inflammation und Blutgefäßdilatation persistiert
Stadium V- Residuum (von der sechsten/siebten Woche, bis mehrere Monate nach Penetration)	kein Parasit mehr vorhanden	Zirkuläre, wie ausgestanzt wirkende Vertiefung im Stratum corneum	Epidermis: Hyperplasie, Parakeratose, Spongiose, Verdickung der epidermalen Randzone und des Stratum spinosum, Akanthose, Papillomatose  Dermis: Residuen eines inflammatorisches Infiltrats im Stratum papillare und reticulare

## 2.5 Behandlung und Prävention der Tungiasis

Neben der chirurgischen Intervention mit einer sterilen Nadel oder einem sterilem Skalpell, bei der der Floh *in toto* entfernt werden muss, steht die Expositionsprophylaxe im Vordergrund, beispielsweise durch den Einsatz von Repellentien (Schwalfenberg *et al.* 2004).

Bei der chirurgischen Extirpation, welche als Standardtherapie etabliert ist (Heukelbach *et al.* 2001), werden die oberen Schichten der Epidermis, die sich um den Endkonus gebildet haben, angehoben, der Parasitenkörper mobilisiert und aus dem Gewebe entfernt. Im Anschluss muss die Wunde desinfiziert werden, bei bestehender Superinfektion ist eine topische Antibiotikaaanwendung indiziert (Feldmeier *et al.* 2002). Da Infektionen mit *Clostridium tetani* mit Tungiasis assoziiert sein können (Soria und Capri 1953; Obengui 1989; Tonge 1989; Litvoc *et al.* 1991; Takimoto *et al.* 1998), ist bei Erkrankten immer der Tetanus- Impfstatus zu überprüfen.

Heukelbach *et al.* (2003a) führten eine randomisierte, kontrollierte Studie durch, in der die topische Anwendung von Ivermectinemulsion (0,8%), Thiabendazolemulsion und Thiabendazolsalbe (jeweils 5 %) sowie Metrifonat (0,2%) mit einer Placeboapplikation und einer Gruppe, der keiner Behandlung zuteil wurde, verglichen wurde. Die Autoren konnten zeigen, dass die topische Anwendung der genannten Substanzen eine Verkürzung der Stadien II bzw. III der Fortaleza- Klassifikation von *T. penetrans* bewirkt. Diese Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu anderen Studien und Fallberichten, in denen ebenfalls der Effekt von Thiabendazol, Ivermectin und Metrifonat untersucht wurde, allerdings weder bei topischer noch bei systemischer Applikation eine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte (Cardoso 1981; Rietschel 1989; Saraceno *et al.* 1999; Heukelbach *et al.* 2004d).

In den Armengebieten Nordostbrasilens werden von den Einheimischen Substanzen mit geringer Oberflächenspannung wie z.B. Kerosin genutzt, um den Floh abzutöten (Heukelbach *et al.* 2001). Zu dieser Stoffgruppe gehört auch das in dieser Arbeit zur Therapie der Tungiasis verwendete Silikonöl.

Wegen der häufigen Reinfektion haben Maßnahmen der primären und sekundären Prävention die größte Bedeutung. Diese beinhalten u.a. das Tragen von geschlossenem Schuhwerk, die Entsorgung von Müll, Befestigung der Straßen und Wege, bzw. die Anlage von festen Fußböden in den Häusern. Wichtig ist ebenfalls die Aufklärung der Bevölkerung sowie die Reduktion des tierischen Reservoirs.

Schwalfenberg *et al.* 2004 konnten in einer Fallserie zeigen, dass das biologische Repellent Zanzarin<sup>®</sup> (Zanzarin<sup>®</sup> Bio Lotion; Engelhard Arzneimittel, Niederfolding) geeignet ist, einer Infektion mit *T. penetrans* vorzubeugen.

Als Maßnahme der sekundären Prävention ist im Endemiegebiet das tägliche manuelle Entfernen der frisch penetrierenden oder auf der Haut wandernden Flöhe zu nennen. Dazu würde die Bevölkerung allerdings sterile Einmalkanülen bzw. medizinische Desinfektionsmittel benötigen, deren Entsorgung wiederum Probleme aufwirft.

## 2.6 Entzündungsreaktion der Tungiasis

Ein charakteristisches Zeichen der Tungiasis ist die ausgeprägte Entzündungsreaktion um den penetrierten Floh (Eisele *et al.* 2003). Makroskopisch erscheint die Entzündung deutlich ausgeprägter als bei anderen parasitären Hauterkrankungen (Feldmeier *et al.* 2003a). Histopathologisch ist die Entzündung beim Menschen geprägt von einer massiven Infiltration der Epidermis mit neutrophilen Granulozyten und der Dermis mit Lymphozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und Histozyten (Feldmeier *et al.* 2004). Die nahezu konstant vorhandene Superinfektion induziert zusätzlich inflammatorische Reaktionen (Feldmeier *et al.* 2002).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei Patienten, die an Tungiasis erkrankt sind, Zeichen einer gemischten Th1 und Th2 Immunantwort, charakterisiert durch einen deutlichen Anstieg von TNF $\alpha$ - und IFN $\gamma$ - und durch einen leichten Anstieg der IL-4 Konzentration im peripheren Blut, zu sehen sind (Feldmeier *et al.* 2003b). Da im Endemiegebiet Monoinfektionen mit *T. penetrans* so gut wie nicht vorkommen und fast immer Koinfektionen mit anderen Parasiten bestehen, die, wie im Falle von Skabies zu einer Th1- und Th2- Immunantwort oder bei intestinalen Helminthen zu einer Th2 Immunantwort führen können (Morsy *et al.* 1995; Yazdanbakhsh *et al.* 2001), ist beim Menschen kein eindeutiger Rückschluss auf die Art der Immunreaktion möglich.

Nur unter experimentellen Bedingungen ist es deshalb möglich, über die Art der Immunreaktion bei einer Infektion mit *T. penetrans* zu schließen.

Da klinisch die Tungiasis bei Ratten (*Rattus rattus*) der humanen Tungiasis sehr ähnlich ist (Heukelbach *et al.* 2004c), ist anzunehmen, dass *T. penetrans* in der Ratte ein adäquates Modell für den Verlauf der Entzündungsreaktion sein könnte.

## 2.7 Zielsetzung

Da Tungiasis im Endemiegebiet häufig bei der Ratte (*Rattus rattus*) vorkommt (Heukelbach *et al.* 2004b), erscheint es zweckmäßig, diese Spezies als Wirt für die experimentelle Induzierung der Erkrankung zu wählen. Die Voraussetzung dafür ist, dass Ratten unter kontrollierten Bedingungen infiziert werden können und die Entwicklung des Parasiten über einen ähnlichen Zeitraum wie bei der humanen Tungiasis erfolgt.

Daraus ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

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

## 2.8 Methodischer Ansatz

Um zu zeigen, dass es möglich ist, Ratten unter kontrollierten Bedingungen mit *T. penetrans* zu infizieren, wurden die Wirtstiere mit im Feld gesammelten adulten Flöhen 24 Stunden in einem geschlossenen Käfig im Freiland exponiert. Anschließend wurden die Penetrationscharakteristika, die klinische Pathologie, die morphologischen Veränderungen des penetrierten Flohs und die histologischen Merkmale bei der Ratte bestimmt und mit denen beim Menschen verglichen. Zur Bestimmung des Zytokinmusters wurde den infizierten Tieren zu definierten Zeitpunkten Blut abgenommen. Zur morphologischen Untersuchung wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der verschiedenen Entwicklungsstadien angefertigt.

## 2.9 Vorwegzusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, Wistarratten experimentell mit *T. penetrans* zu infizieren. Sieben von acht Ratten hatten sich unter Freilandbedingungen innerhalb von 24 Stunden infiziert, wobei bis zu vier Läsionen an einer Ratte gezählt wurden. In einem Feldversuch wurden für die Dauer von zwei Wochen sechs Gitterkäfige mit durchschnittlich fünf Ratten im Endemiegebiet an sechs unterschiedlichen Lokalisationen aufgestellt. In diesem Zeitraum hatten sich 53% (16/30) aller exponierten Ratten mit *T. penetrans* infiziert. Es konnte eine deutliche Abhängigkeit der Penetrationsrate von dem Standort der Käfige festgestellt werden. Es kam innerhalb und in der unmittelbaren Umgebung

von Häusern zu keiner oder nur wenigen Infektionen, während es bei größerem Abstand zu einem massenhaften Befall mit bis zu siebzehn Läsionen kam.

Im darauf folgenden Versuchsteil wurde an 141 Läsionen der Krankheitsverlauf detailliert dokumentiert. Analog zum Menschen erfolgten die Penetrationen fast ausschließlich an den Extremitäten (140/141), wobei in 89% (125/140) der Fälle die hintere Extremität betroffen war, die Penetration fanden hier zu 76% (107/140) am Ballen, sowie der ersten und fünften Phalanx statt. Im Vergleich zwischen dem klinischen Verlauf bei der Ratte und dem bei Menschen bestanden nur marginale Unterschiede.

Allerdings gab es Unterschiede im histopathologischen Entzündungsmuster, welches bei der Ratte durch einen Kontinuitätsverlust der Basalmembran und einer konsekutiven massiven Infiltration von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten geprägt war.

Die Messung der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , CINC, IL-4 und des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 im Serum der Ratte vor und während der Infektion zeigten ein Anstieg der Serumkonzentration von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  zehn bis dreizehn Tage nach Penetration und eine rasche Zunahme von IL-4 zwei Tage nachdem der Parasit in die Epidermis vorgedrungen war. Während des Krankheitsverlaufes nahm der Quotient der Serumkonzentrationen von TNF- $\alpha$  und IL-10 ab. Die Behandlung der Läsionen mit Silikonöl beendete den natürlichen Krankheitsverlauf und veränderte das Muster der Zytokinsekretion im Sinne einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , CINC und IL-10.

Als Einschränkung ist zu erwähnen, dass die Zytokinbestimmung als ein erster Versuchsansatz mit einer kleinen Stichprobengröße durchgeführt wurde, die keine signifikanten Ergebnisse erwarten ließ, sondern als Grundlage für weiterführende Studien dienen sollte.

Zusammenfassend konnte aufgezeigt werden, dass die Wistarratte ein geeignetes Modell für die Tungiasis und eine Untersuchung der Immunantwort bei dieser Ektoparasitose ist, und es in Zukunft möglich sein könnte, auf der Grundlage dieser Ergebnisse die Tungiasis in einem Labor mit diesem Tiermodell vollständig zu etablieren. Dies setzt natürlich voraus, dass es gelingt den Vermehrungszyklus von *T. penetrans* im Labor einzurichten und so eine weitere Voraussetzung für die Erforschung der Immunreaktion und neuer Therapieoptionen dieser ektoparasitären Erkrankung zu schaffen.