

---

## I. Einleitung

### I.1 Filarien und Filariosen

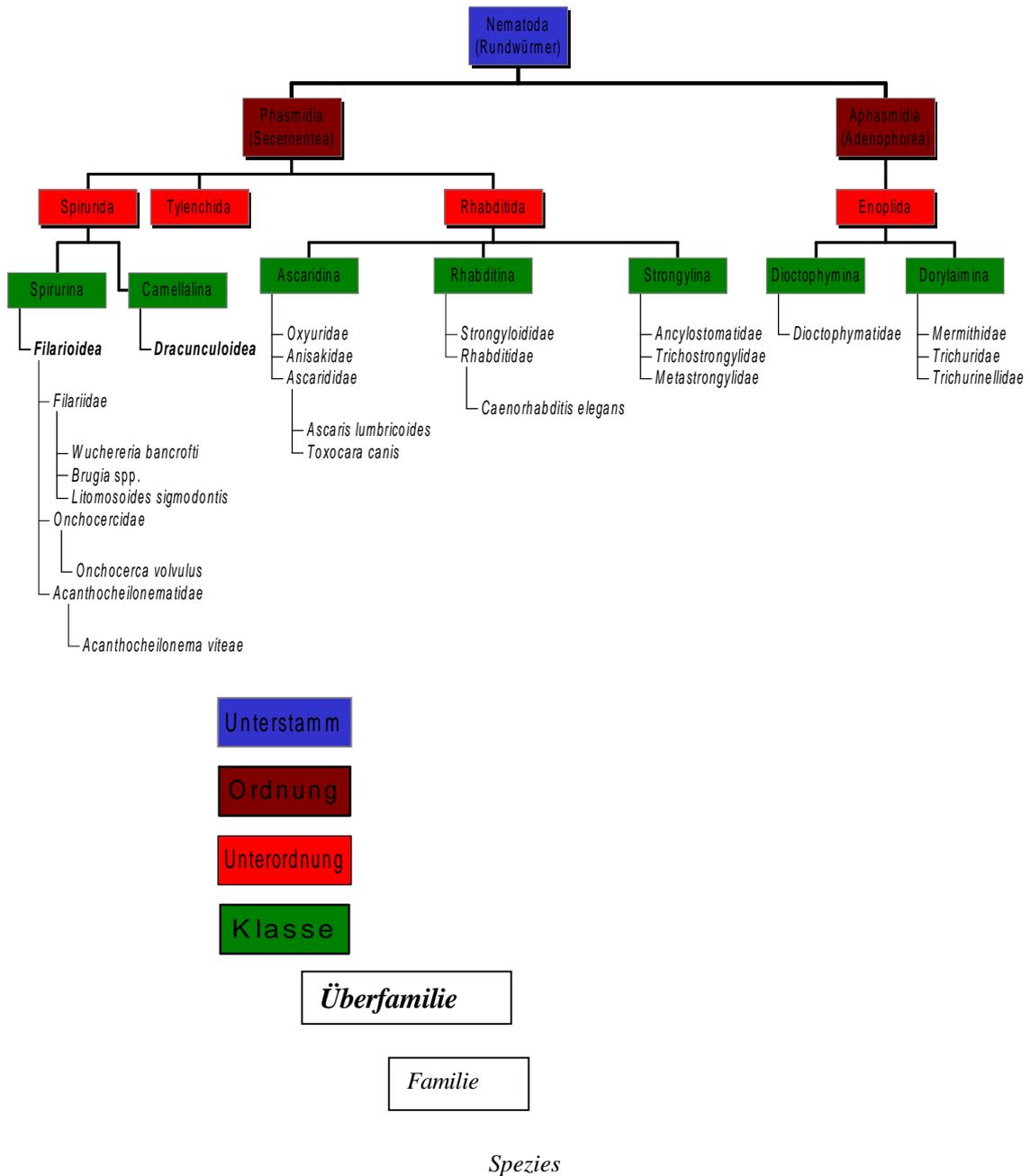
#### I.1.1 Biologie und Epidemiologie

Unter dem Begriff Filariose versteht man allgemein die Infektion mit den humanpathogenen Nematoden *Wuchereria bancrofti*, *Brugia* spp., *Onchocerca volvulus*, *Loa loa* und *Mansonella* spp.. Als „lymphatische Filariosen“ werden jene Infektionen bezeichnet, die durch die Lokalisation der adulten Filarien (Fadenwürmer) von *W. bancrofti* und *Brugia* spp. und der daraus induzierten Immunpathologie entstehen.

Die Erreger der menschlichen Filariosen sind parasitische Rundwürmer vom Unterstamm NEMATODA aus der Überfamilie der FILARIOIDEA. Abb. 1 gibt eine kurze systematische Übersicht über die Organisation der Nematoden.

Filarien und die von ihnen hervorgerufenen Erkrankungen stellen in vielen tropischen, vornehmlich Entwicklungsländern, ein Gesundheitsproblem ersten Ranges dar. Weltweit sind 100 Millionen Menschen mit verschiedenen Arten dieser Parasiten befallen [1]. Jedoch wird die Zahl der Infizierten auf insgesamt 400 Millionen geschätzt.

Die Filarioidea sind ausschließlich getrenntgeschlechtlich, wobei das Männchen stets kleiner als das Weibchen ist. Die weiblichen Filarien gebären Larven, die Mikrofilarien (Mff). Diese Mikrofilarien müssen, um ihre weitere Entwicklung fortsetzen zu können, von blutsaugenden Gliederfüßern (Arthropoden), ihren Überträgern (Vektoren), aufgenommen werden. Die Hauptüberträger gehören zu den Mücken der *Culex*-Arten. Mikrofilarien, die mit der Blutmahlzeit des Überträgers aufgenommen werden (Larvenstadium L1), entwickeln sich zunächst zum zweiten Larvenstadium (L2), und später zur infektiösen Larve (L3). Diese wandert in die Kopfkapsel des Zwischenwirts ein und kann beim folgenden Saugakt auf den Endwirt übertragen werden. Nach zwei weiteren Häutungen im Endwirt entwickelt sich ein juve-

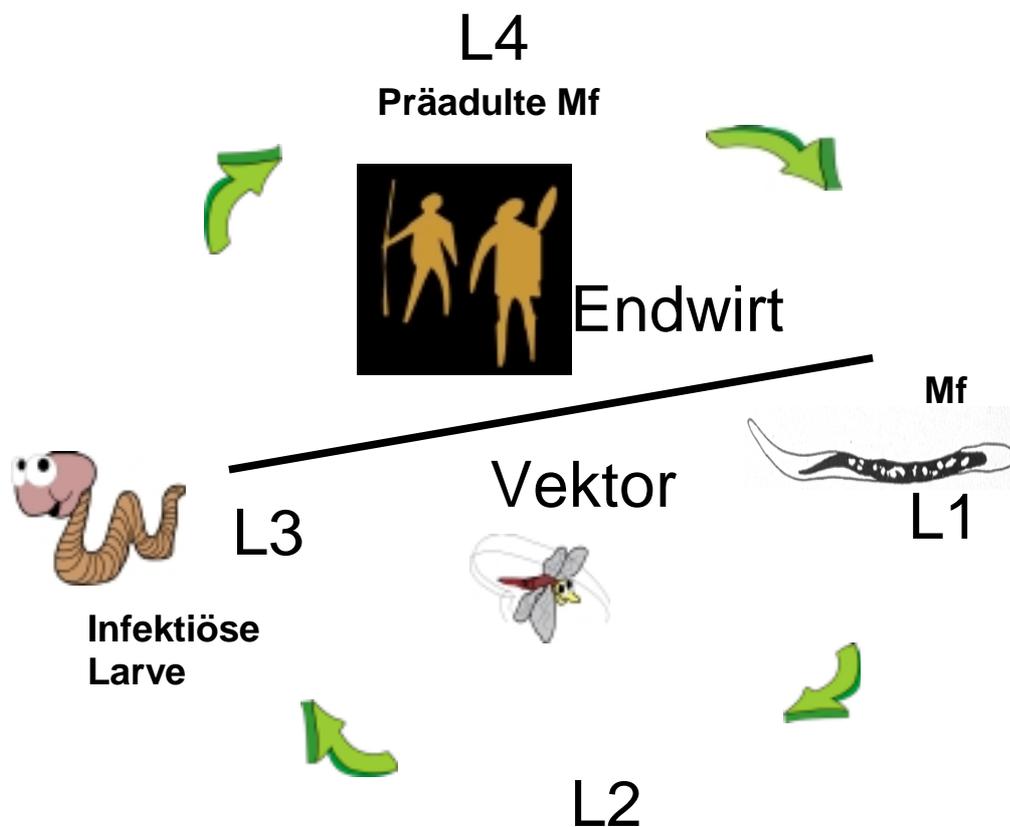


**Abb.1:** Taxonomische Einordnung innerhalb des Unterstammes der Nematoden nach Dönges [2]. Der Übersichtlichkeit halber wurden nur ausgewählte Familien und Spezies aufgeführt.

## Einleitung

---

niler, präadulter Wurm, der nach einigen Monaten Geschlechtsreife erlangt (L4) (s. Abb. 2) [3, 4]. Bei den lymphatischen Filariosen des Menschen leben die adulten Filarien knäuelartig zusammenliegend in den Lymphgefäßen und im Sinus der Lymphknoten, hauptsächlich im Bereich des Beckens und der unteren Extremitäten [1]. Die Mikrofilarien zirkulieren im Tagesverlauf periodisch oder aperiodisch im peripheren Blut. Damit haben sie sich optimal der Stechaktivität ihrer Überträger angepaßt.



**Abb.2:** Allgemeiner Entwicklungszyklus von Filarien mit ihren Vektoren und Endwirten.  
Mf, Mikrofilarie

Die Epidemiologie der Mikrofilarien wird überwiegend durch ihre Überträger bestimmt, welche sich in Gebieten mit konstanter Wärme und gleichzeitig hoher Luftfeuchtigkeit vermehren. Die räumliche Nähe stehender Gewässer und menschlicher Wohnungen in den Tropen und Subtropen ermöglicht die Übertragung selbst in Städten, wo *Culex*-Arten auch in verschmutzten Gewässern brüten können. Demgegenüber sind die Larvenstadien der Überträgermücken von *O. volvulus* (*Simulium*-Arten) auf fließende Gewässer angewiesen, so daß die Onchozerkose entlang von Flüssen besonders häufig ist und daher auch als Flußblindheit bezeichnet wird [1,5].

Bedingt durch die lange Lebensdauer von Filarien im Endwirt, entstehen in der Regel chronische Erkrankungen, die meist auf immunpathologische Reaktionen des Wirts zurückgehen. Da sich individuell bei infizierten Patienten ein Spektrum von Krankheitsbildern entwickelt, wird die Filariose auch als „spektrale Erkrankung“ bezeichnet. Je nach individueller Immunreaktion entsteht bei langanhaltender Re-Infektion durch Vektoren (Super-Infektion) als auffälligstes Krankheitsbild die Elephantiasis, eine entzündliche Anschwellung der Lymphdrüsen, die zur extremen Ausdehnung der Extremitäten führt. Daneben ist noch die Tropische Pulmonale Eosinophilie (TPE) zu nennen. Aber auch die anfangs unauffälligen Krankheitsverläufe sind für die Betroffenen mit starken Einbußen der Gesundheit und der Lebensqualität verbunden.

Seit mittlerweile Jahrzehnten werden weltweit Filariose-Bekämpfungsprogramme von der WHO angestrengt, die anfangs lediglich die Vernichtung der Vektoren zum Ziel hatte, um die Übertragung des Parasiten von Mensch zu Mensch zu unterbrechen. In der Zwischenzeit wurde mit der Entwicklung von Filariziden wie Ivermectin und Diethylcarbamazin (DEC, z.B. Hetrazan, Banocid) geeignete Medikamente gefunden [6]. Letztlich ist es die Strategie dieser Programme, mit Hilfe von Massenchemotherapie in Kombination mit Vektorbekämpfung die Übertragung des Parasiten so lange zu unterbrechen, bis die Parasitenpopulation in der menschlichen Bevölkerung ausgestorben ist.

### **I.1.2 Pathogenese**

Der Infektionsverlauf, die Pathogenese und die Bedeutung von spezifischen Immunantworten im Verlauf einer Filarieninfektion sind durch neuere Arbeiten klarer geworden. Untersuchungen an Humanfilariosen und an Tiermodellen zeigten, daß protektive Immunantworten gegen Filarienin-

---

fektionen existieren [7,8]. Es lassen sich vier immunologische Reaktionstypen und deren klinische Manifestationen unterscheiden:

- **Asymptomatischer, Mikrofilarien-positiver Typ:** ein Großteil der Infizierten ist nachweislich jahrelang Mikrofilarien-positiv, weist aber kaum oder nur geringfügige pathologische Veränderungen auf und wird daher zellimmunologisch als hyporeaktiv oder supprimiert bezeichnet
- **Asymptomatischer, Mikrofilarien-negativer Typ:** ein Teil der exponierten Bevölkerung in endemischen Gebieten zeigt weder eine klinische Manifestation noch können Mikrofilarien nachgewiesen werden. Diese Personen werden als „potentiell immun“ angesehen und sind von großem Interesse, um protektive Immunantworten zu charakterisieren
- **Symptomatischer, chronischer Typ:** bei diesem Typ, der ebenfalls supprimiert erscheint, zeigen sich pathologische Veränderungen an Haut, Augen oder Lymphgefäßen, und Mikrofilarien können nachgewiesen werden.
- **Hyperreaktiver Typ:** bei den Infizierten treten – oftmals akut und lokal begrenzt – Lymphangitis, Lymphadenitis, schmerzhafte Lymphknoten, ödemartig geschwollene Körperteile neben Fieber auf. Es wurde eine zelluläre Hyperreaktivität beobachtet, trotzdem konnten oft keine oder nur sehr wenige Mikrofilarien nachgewiesen werden [7]

Eine Infektion mit Filarien führt zur Produktion von spezifischen Antikörpern (IgG, IgM u. IgE) die gegen eine Vielzahl von Filarienantigenen gerichtet sind. Wie Karam et al. und Ottesen et al. zeigen konnten, nimmt der Anteil der spezifischen Immunglobuline bei chronischem Verlauf der Krankheit des Patienten ab, was sehr wahrscheinlich auf eine Suppression der humoralen Immunantwort zurückzuführen ist [9,10].

Ein wichtiger Effektormechanismus bei der Eliminierung von Mikrofilarien ist die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), die besonders gegen infektiöse Larven 3 oder juvenile Filarien von Bedeutung ist. Beim Auftreten dieser Larvenstadien im Blut infizierter Patienten lagern sich – durch Antikörper stimuliert – Granulozyten und Makrophagen an (s. Abb. 3) [11,12]. Jedoch führen diese Abwehrmechanismen auch zu den typischen Begleit-