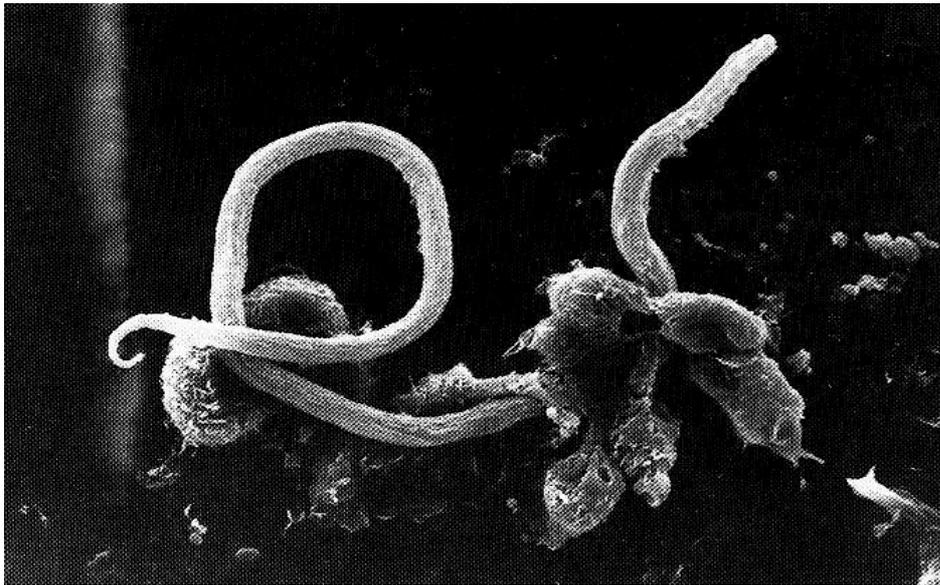


erscheinungen der Filariosen, denn die extrem hohen filarienspezifischen IgE-Titer können allergische Reaktionen induzieren. Diese Immunreaktion wird besonders stark bei Patienten nach einer DEC-Therapie beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß zum einen auf humoraler Ebene kein Beweis einer protektiven Abwehr von Parasiten durch filarienspezifische Antikörper existiert. Zum anderen sind auf zellulärer Ebene Mikrofilarien zwar ursächlich an der Modulation von T-Zellen beteiligt, der Mechanismus bleibt jedoch bislang unklar.



**Abb. 3:** Peritonealmakrophagen von *Meriones unguiculatus* greifen antikörper-opsonierte Mikrofilarien von *Acanthocheilonema viteae* an [13].

### I.1.3 Tiermodelle

Eine wichtige Voraussetzung, um Filariosen und ihre Pathogenese zu studieren, ist ein gut charakterisiertes Tiermodell mit standardisierten Labortieren. Auf Grund der ausgesprochen hohen Wirtsspezifität ist es nicht möglich, *W. bancrofti* oder *O. volvulus* in einem der üblichen Tiermodelle zu studieren. Demgegenüber lassen sich andere humanpathogene Filarien der *Brugia*-Art sowie die Tierfamilie *Litomosoides* gut im Tiermodell untersuchen [14]. Auch *Brugia pahangi*, eine Filarienart, welche ausschließlich Tiere wie Nager oder Katzen als Endwirt

nutzt, erscheint zum Studium der lymphatischen Filariose geeignet [15]. Zu den am besten untersuchten Tiermodellen gehört *L. sigmodontis*, da es einen zu den Erregern humaner lymphatischer Filariosen vergleichbaren Entwicklungszyklus aufweist, der alle Larvenstadien und die juvenilen sowie die adulten männlichen und weiblichen Filarien umfaßt [16]. Daher wird dieser Filarienvertreter auch als Testsystem für die Wirkung filarizider Medikamente genutzt [17], deren Effizienz bzgl. der Elimination der Mikrofilarien von *L. sigmodontis*, *A. viteae*, *B. malayi* und *B. pahangi* in infizierten Nagern der Art *Mastomys coucha* beschrieben wird [18].

Die adulten Filarien von *L. sigmodontis* haben eine Länge von ca. 10cm beim Weibchen bzw. 4cm beim Männchen und einen Durchmesser von ca. 1mm. Sie parasitieren in der Pleurahöhle des Endwirts. Als natürlicher Endwirt dient die Baumwollratte *Sigmodon hispidus*. In Simulation des Zwischenwirts der humanpathogenen Filariosen dient hier als Überträger der infektiösen Larve (L3) eine Milbe (*Ornithonyssus bacoti*, synonym: *Liponyssus bacoti* und *Bdellonyssus bacoti*) [19]. Die adulten Weibchen setzen pro Tag zwischen 20.000 und 30.000 Mikrofilarien frei [20-22]. Eine *in vitro*-Halteung adulter Filarien oder einzelner Stadien könnte der Entwicklung filarizider Medikamente dienlich sein, ist aber bislang an der begrenzten Lebensdauer der Parasiten außerhalb seines Endwirts gescheitert [23-30]

### **I.1.4 Evasionsstrategien**

Bislang gibt es eine Vielzahl von Beobachtungen und Annahmen, die zu erklären versuchen, wie der Parasit es schafft, dem Immunsystem des Wirts zu entkommen. Mikrofilarien sind in der Lage, durch die Plazenta in den Embryo zu wandern. Weiterhin werden Filarienantigene mit der Muttermilch auf den Säugling übertragen, so daß bereits im Uterus oder kurz nach der Geburt eine verminderte Reaktionsbereitschaft gegen Parasiten durch klonale Deletion reaktiver T-Zellen eingeleitet wird. Filarienantigene wirken direkt immunsupprimierend, wobei Antigene, wie z.B. das Phosphorylcholin, eine selektive Anergie gegen andere Filarienantigene induzieren [31-37]. Wie Hintz et al. zeigen konnte, existieren auch Antigene mit Phosphorylcholin-Homologen wie Dimethylaminoethanol (DMAE) [38], die möglicherweise ähnliche Effekte aufweisen könnten. Der Komplex aus T-Zellrezeptor (TCR) und Ligand (CD3) wird als ein wichtiger Regulationsfaktor für die Zytokinproduktion und die Proliferationsreaktion bestimmter T-Zellklone

angesehen [8]. Somit könnten die Prozessierung und die Präsentation von Antigenen für das zelluläre Reaktionsverhalten und das Zytokinprofil bei Filariosen von entscheidender Bedeutung sein.

Einzelnen Entwicklungsstadien der Filarien gelingt es, durch Variation von Oberflächenstrukturen der Immunabwehr zu entgehen. Apfel et al. zeigte, daß sich bei der Häutung von L3 zu L4 bei *A. viteae* sowohl die Proteine als auch die Lipid- und Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche verändern [39]. Bei *O. volvulus* wurde beobachtet, daß die anfängliche ADCC-Reaktion gegen Larven 3 mit Entwicklung zu L4 nicht mehr stattfand [12]. Eine weitere Möglichkeit zur Maskierung besteht in der chemischen Variation der Oligosaccharidstrukturen der Oberflächenproteine. Bisher wurde überwiegend bei Trematoden eine beträchtliche Anzahl dieser Strukturvariationen gefunden, die sowohl auf *N*-glykosidisch als auch teilweise *O*-glykosidisch gebundenen Oligosacchariden nachgewiesen wurden. Diese Strukturen sind z.T. in der Lage, ganz allgemein Autoimmunreaktionen gegen neutrophile Zellen auszulösen, welche das gleiche Epitop tragen, und somit bei der Schistosomiasis für die beobachtete Neutropenie mit verantwortlich zu sein scheinen [40-44].

Außerdem werden von Filarien exkretorisch-sekretorische (ES) Produkte in das umgebende Milieu abgegeben. Diese immunogen wirkenden Substanzen können z. B. Effektorzellen auf Distanz halten und von ihrem eigentlichen Ziel ablenken. Bei einem ES-Produkt aus *Toxocara* -Larven wurden zwei ungewöhnlich kurze *O*-Glykane isoliert, die aus einem einfach bzw. zweifach methylierten Trisaccharid bestehen [45]. Filarien produzieren aber auch Enzyme, z.B. Katalase, Cu/Zn-Superoxid-Dismutase und Glutathion-Peroxidase, welche die toxischen Sauerstoffradikale aktivierter Effektorzellen neutralisieren können. Mikrofilarien von *B. malayi* und *W. bancrofti* sezernieren immunsupprimierend und antiinflammatorisch wirkende Prostaglandine (PGE<sub>2</sub>), außerdem Prostacyclin, das eine Thrombozytenaggregation verhindert [46] und Monozyten-Makrophagen-Wanderungsinhibitionsfaktoren (MMIF) [47].

Ein weiterer Schutz vor dem Immunsystem ist, daß Filarien wie *W. bancrofti*, *Brugia* spp. und *L. sigmodontis* bescheidete Mikrofilarien im Stadium L1 hervorbringen, deren Zusammensetzung von Bardehle und Hintz aufgeklärt wurde (s. II.2.4). Molekulare Mimikry, der Einbau wirtseige-

---