

*Regulation der Populationsdichte von *Onchocerca volvulus**

H. Schulz-Key, P. T. Soboşlay

Einleitung Viele Parasitosen sind in ihren endemischen Gebieten über lange Jahre auffallend stabil. So finden wir zum Beispiel bei longitudinalen parasitologischen Erhebungen in holoendemischen Onchozerkosegebieten über längere Zeiträume oft eine fast gleichbleibend hohe Prävalenz. Die Mikrofilariendichte des Individuums kann sich im Lauf der Infektion zwar stark verändern, die durchschnittliche Mikrofilariendichte bei den Bewohnern des ganzen Dorfes, die „Community Microfilarial Load (CMFL)“, bleibt aber meist gleich. Erst nach anhaltenden Klimaveränderungen, etwa nach ungewöhnlich langen Trockenperioden, die sich stark auf die Entwicklung der Vektorpopulation auswirken, können auch größere Veränderungen der Parasitenpopulation beobachtet werden.

In stabilen Populationen zweigeschlechtlicher Organismen dürfen durchschnittlich immer nur zwei Individuen aus einem Pärchen wieder zur Fortpflanzung kommen. Wären es zum Beispiel vier, so würde sich die Population nach jeder Generation verdoppeln, das heißt, die Parasiten würden sich exponentiell vermehren. Eine solche Entwicklung würde längerfristig die Existenz der Wirtspopulation gefährden und somit auch die des Parasiten. Eine ausgewogene Balance zwischen Wirts- und Parasitenpopulation ist daher für beide Beteiligten lebenserhaltend.

Ein Weibchen von *Onchocerca volvulus* produziert in seinem durchschnittlich zehn Jahre dauernden Leben etwa fünf bis zehn Millionen Mikrofilarien (MF) (7). Nach den obigen Überlegungen dürfen sich im Durchschnitt nur genau zwei (2,0) von ihnen zu adulten Filarien entwickeln, eine Präzision, die bei der Vielzahl der ausgebildeten Larven kaum vorstellbar ist. Daher stellt sich die Frage, an welcher Stelle des Parasitenzyklus die entscheidende Feinregulation der Parasitendichte stattfindet (Abb. 1). Die Phase des Parasiten im Vektor ist sehr kurz und gegen Umweltveränderungen äußerst empfindlich. Daher erwarten wir die Regulierung maßgeblich im Endwirt, in dem der Parasit jahrelang überleben und reproduktiv sein kann.

Bei unseren Untersuchungen in einem holoendemischen Onchozerkosegebiet in Liberia haben wir im Laufe der Jahre viele parasitologische und entomologische Daten zusammengetragen, deren retrospektive Betrachtung jetzt eine erste Antwort auf die Frage der Regulation der *O. volvulus*-Population in seiner Wirtspopulation geben kann.

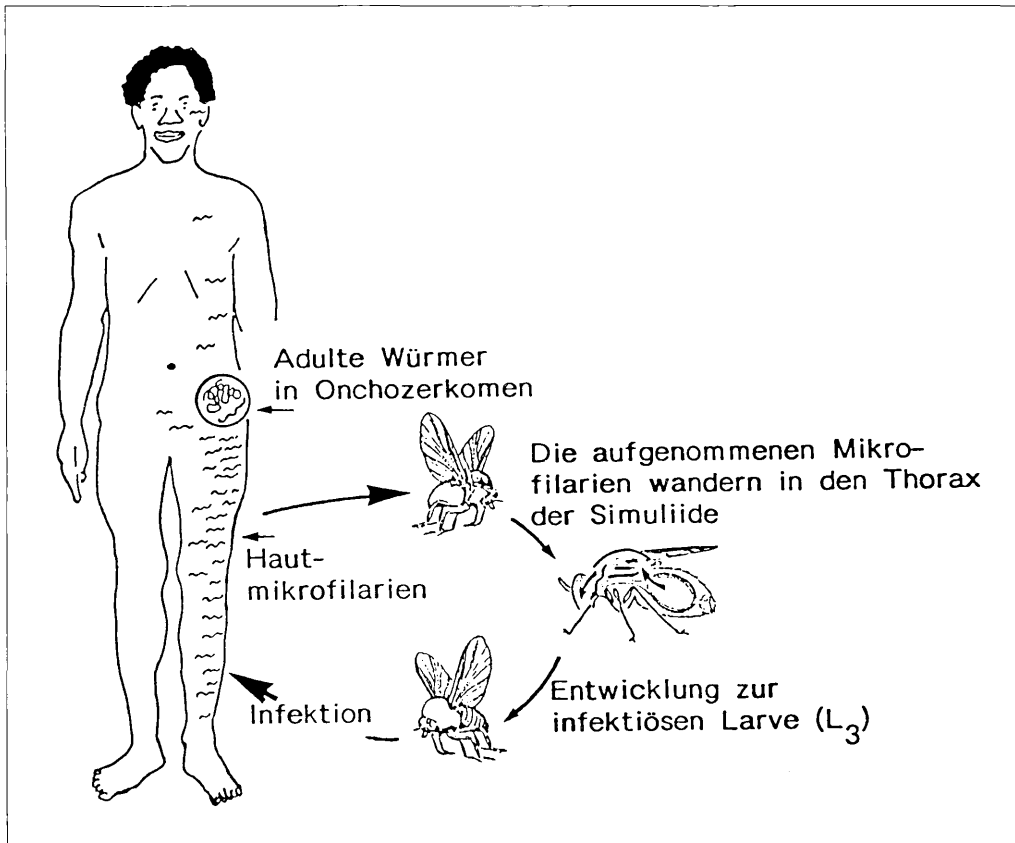


Abbildung 1:
Entwicklungszyklus
von *Onchocerca volvulus*

Material und Methoden

Die epidemiologischen Erhebungen für unsere Berechnungen fanden in einem holoendemischen Onchozerkosegebiet des liberianischen Regenwaldes statt. In drei Dörfern – zwei von ihnen waren hyperendemisch (Mawua und Woodee) und eines mesoendemisch (Yeameah) – wurden bei allen Bewohnern durch eine Hautbiopsie an der rechten und linken Crista iliaca die individuelle Mikrofilariendichte festgestellt. Die Biopsien wurden mit einer Hornhautstanze vom WALSER-Typ entnommen, auf einer Torsionswaage gewogen, 24 Stunden in physiologischer Kochsalzlösung inkubiert und die ausgeschlüpften Mikrofilarien bei 40facher Vergrößerung mit dem Mikroskop ausgezählt.

Bei allen Bewohnern wurde danach eine sorgfältige Palpation der subkutan gelegenen Onchozerkome durchgeführt. Alle Knotenträger wurden in der Außen-

station des Hamburger Tropeninstituts ambulant vollständig nodulektomiert und die Wurmlast in den Knoten nach Kollagenaseverdauung qualitativ und quantitativ bestimmt (1, 5)

In unmittelbarer Nähe der drei Dörfer wurden ein Jahr lang einmal pro Monat von geschulten Mückenfängern alle die am Tage anfliegenden Simuliiden gefangen, in einer Kühlbox in die Außenstelle transportiert und im Labor unter einer Stereolupe seziiert. Pare und nullipare Mückenweibchen wurden unterschieden und die in Kopf und Thorax befindlichen Parasitenstadien differenziert und quantitativ erfaßt. Auf diese Weise ließ sich das jährliche Übertragungspotential, das „Annual Transmission Potential (ATP)“, bestimmen, ähnlich wie es auch vom „Onchocerciasis Control Programme (OCP)“ in Westafrika praktiziert wird.

Ergebnisse und Berechnungen

Die epidemiologischen, parasitologischen und entomologischen Daten der Untersuchungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Verteilung der adulten Filarien – aus Gründen der Vereinfachung wurde nur die Verteilung der weiblichen Filarien dargestellt – zeigt eine typische negative binomiale Verteilung in der Wirtspopulation, das heißt die meisten Bewohner hatten sehr wenige adulte Filarien, während in nur sehr wenigen Bewohnern mehr als 100 adulte Weibchen gefunden wurden (Abb. 2). Selbst in stark infizierten Personen mit hohen Mikrofilariendichten in der Haut wurden nur zwischen 20 und 40 adulte Filarienweibchen gefunden. Die durchschnittliche weibliche Wurmlast in den drei Dörfern betrug jeweils 9, 16 bzw. 20 Weibchen pro Bewohner.

Die durchschnittlichen Mikrofilariendichten (CMFL) waren in den beiden hyperendemischen Dörfern mit 12,5 und 12,7 mf/mg nahezu gleich, während sie im mesoendemischen

Tabelle 1:

Prävalenz, Wurmlast und Übertragungspotential in drei endemischen Onchozerkosedörfern im liberianischen Regenwald.

	Anzahl der Bewohner	Prävalenz (%)	CMFL MF/mg	O. volvulus pro Person	ATP L3
Hyperendemisch					
Woodee	52	82,7	12,5	19,7	4500
Mawua	310	72,0	12,7	15,9	700
Mesoendemisch					
Yeameah	65	56,9	5,5	9,0	200

CMFL = Community Microfilarial Load (durchschnittliche Mikrofilariendichte nach WHO-Standard berechnet) · MF = Mikrofilarien · ATP = Annual Transmission Potential (theoretische Übertragung an infektiösen Larven auf eine Person, die sich das ganze Jahr über von morgens bis abends am Fangplatz aufhalten würde).

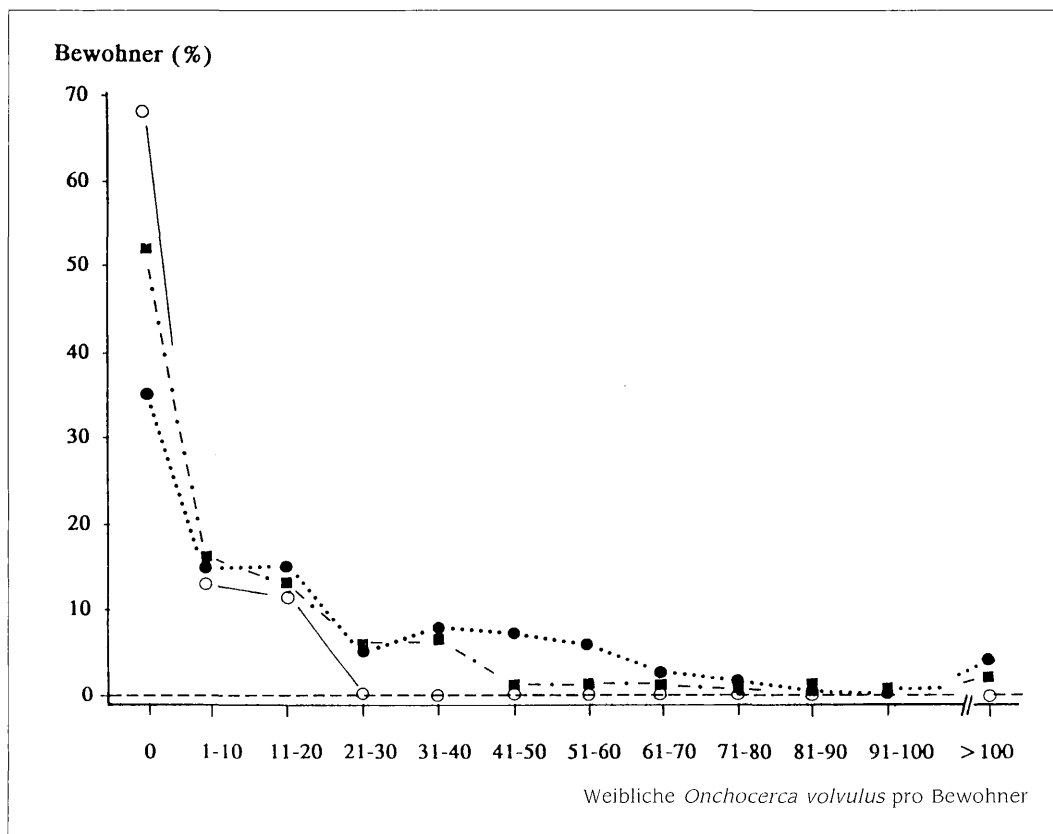


Abbildung 2:

Verteilung der adulten Weibchen von *Onchocerca volvulus* in den drei hyperendemischen Gebieten mit unterschiedlicher Übertragung.

- = Woodee
- = Mawua
- = Yeameah

Parasiten zeigen. Es lässt sich unter anderem das Turnover der Mikrofilarien und der adulten Filarien im Individuum und der Wirtspopulation abschätzen.

Wenn an jedem Tag durchschnittlich 30.000 Mikrofilarien pro Bewohner natürlicherweise absterben und bei gleichbleibender Mikrofilarienlast ersetzt werden müssen, reichen wenige Dutzend Filarienweibchen aus, dies zu bewerkstelligen. Der tägliche Mikrofilarienausstoß eines Weibchens wird nämlich auf etwa 700 bis 1.500 MF geschätzt. Dies zeigen Beobachtungen an Weibchen, die aus Patienten nach Mebendazolbehandlung isoliert wurden und deren ute-

Yeameah deutlich niedriger lag. Unter Berücksichtigung der typischen horizontalen und vertikalen Verteilung der Mikrofilarien im Wirt (7) ließ sich die durchschnittliche absolute Mikrofilarienzahl pro Bewohner in Mawua auf zwölf Millionen schätzen. Bei einer allgemein angenommenen Lebenserwartung einer Mikrofilarie von etwa einem Jahr müssen bei einer stabilen Parasitdermie etwa 30.000 MF pro Tag ersetzt werden.

Das berechnete Übertragungspotential in den drei Dörfern war sehr unterschiedlich. Es waren nur 200 infektiöse *O. volvulus*-Larven pro Bewohner und Jahr im mesoendemischen Yeameah, aber 700 bzw. 4.500 in den beiden hyperendemischen Dörfern. Die Überträgermücken in Mawua, einem fast unmittelbar am St. Paul's River gelegenen Dorf, gehörten zu *Simulium sanctipauli*, die des hyperendemischen Dorfes Woodee und des mesoendemischen Dorfes Yeameah, am Mein Creek bzw. Yeah Creek gelegen, gehörten zu *Simulium yahense* (4).

Schlußfolgerungen und Diskussion

Unsere Daten erlauben Berechnungen, die für die Epidemiologie der Onchozerkose höchst interessant sind und die Populationsdynamik des

rine Embryonalstadien und Mikrofilarien quantitativ erfaßt werden konnten (7). Eine Mebendazolbehandlung verhindert die Neubildung von Mikrofilarien, beeinträchtigt aber diejenigen, die ihre Eihülle im Uterus bereits verlassen haben, nicht. Sie können noch die Weibchen verlassen und nehmen in deren Uteri daher kontinuierlich ab, bis die Uteri leer sind. Verglichen mit dem teilweise sehr hohen Übertragungspotential in den Dörfern ist die Zahl der berechneten weiblichen Filarien erstaunlich gering, stimmt aber mit unseren Nodulektomiebefunden in den Patienten auffallend überein. Demnach darf die Zahl der tiefergelegenen Wurmknäuel, die ohne Frage noch vorhanden sind und der Nodulektomie entgehen, nicht überschätzt werden. Aber selbst ein Faktor Zwei oder Drei bei der tatsächlichen Wurmlast würde die hier aufgestellten Berechnungen und Überlegungen nicht grundsätzlich verändern.

Ebenso läßt sich das Turnover der adulten Filarien berechnen. In einem stabilen hyperendemischen Onchozerkosegebiet kommt es offenbar zu einem Gleichgewichtszustand, in dem absterbende und neu hinzukommende Würmer sich die Waage halten. Unter Berücksichtigung der tatsächlich gefundenen Wurmlast und der natürlichen Absterberate von 10% pro Jahr, die sich aus der Zahl der gefundenen degenerierten Würmer abschätzen läßt, dürften in erwachsenen, jahrelang exponierten Bewohnern, in denen es offenbar zu Sättigungsphänomenen kommt, im Durchschnitt jeweils nur drei bis vier Weibchen jährlich zu ersetzen sein. Dadurch wäre die beobachtete stabile Adultwurmlast in hyperendemischen Gebieten schon langfristig gesichert. Diese angenommene Zahl steht mit der relativ niedrigen mittleren Wurmlast in gutem Einklang, steht aber ganz im Gegensatz zu der sehr hohen Übertragung von rechnerisch 700 und 4.500 infektiösen Larven in Mawua bzw. Woodee, die pro Jahr auf jeden Bewohner übertragen werden. Demnach dürfte trotz erfolgreicher Übertragung auf den Wirt dem größten Teil der infektiösen Larven (über 99%) ihre Entwicklung zum adulten Wurm nicht gelingen.

Es bleibt zu klären, was mit den offensichtlich überzähligen infektiösen Larven geschieht. Filarienlarven werden nicht in den Wirt inokuliert, sondern durchbrechen beim Blutsaugen der Mücke das Labium, gelangen in die Stichwunde und müssen aktiv ihren Weg in den Wirt finden. Einem Teil von ihnen mag dies nicht rechtzeitig vor Verschuß der Wunde gelingen. Dies konnte für Larven von *Wuchereria bancrofti* experimentell tatsächlich auch nachgewiesen werden (8).

Der weit größere Teil dürfte aber der Immunabwehr des Wirts zum Opfer fallen. Quantitative Untersuchungen nach experimentellen *Acanthocheilonema viteae*-Infektionen im Tiermodell, bei denen eine ähnliche Limitierung der Adultwurmpopulation wie für *O. volvulus* nachgewiesen werden konnte, dokumentieren die kritische Phase für nachrückende infektiöse Larven, sobald eine Infektion ausreichend etabliert ist (2). Während der Häutung des infektiösen Stadiums zur Vierten Larve, die im Wirt nach wenigen Tagen stattfindet, werden mit der Häutungsflüssigkeit verschiedene Proteine frei (3). Der Wirt reagiert auf diese spezifischen Proteine – zum Teil sind es Häutungsenzyme – immunologisch sehr stark (3). Je häufiger ein Wirt also mit diesen Proteinen in Berührung gekommen ist, desto stärker ist später die Immunabwehr und um so geringer die Chance einer nachrückenden infektiösen Larve, die für den Parasiten so kritische Häutungsphase überstehen zu können. Der Parasit limitiert sich durch diese Prämunition also selbst. Ob auch die adulte Wurmpopulation dabei eine Rolle spielt oder die Zahl und Häufigkeit der inokulierten infektiösen Larven allein entscheidend ist, bleibt zu überprüfen. Eine gewisse Rückkoppelung der Populationsdynamik könnte auch direkt oder indirekt über den aktuellen Bestand der adulten Würmer erfolgen. Wir müssen an weitere Regelmechanismen denken, z. B. an eine Steuerung über die Mikrofilarienfreisetzung oder Mikrofilariendichte.

Das Phänomen der Prämunition läßt sich auch aus rein ökologischer und ökonomischer Sicht interpretieren. Ein freilebender Organismus muß sein Revier vor einer Überbesiedlung durch die eigene Art sichern und muß daher unerbittliche Revierkämpfe führen, die ihn sehr viel Energie kosten. Der Parasit, für den sein individueller Wirt ebenfalls ein „Revier“ darstellt,

delegiert diese Aufgabe der Revierverteidigung an das Immunsystem seines Wirtes und spart dadurch erheblich Energie ein. Er ruft dabei aber nicht zu einer generellen Aktivierung des Immunapparates auf, da er seine eigene spätere Entwicklung nicht gefährden darf, sondern induziert nur eine Protektion gegen nachrückende Stadien, die infektiösen Larven, die sich dem Wirt dann zu erkennen geben, wenn sie sich im Wirt zum erstenmal häuten. Der Parasit induziert also eine „stadienspezifische“ Immunabwehr, die gegen nachrückende infektiöse Larven gerichtet ist, ihn selber aber wegen Weiterentwicklung in ein anderes Stadium mit veränderter Oberfläche nicht mehr erreichen kann.

Unsere Daten machen eine solche bei Nagetierfilariosen nachgewiesenen Prämunitio auch bei der Onchozerkose plausibel. Sie zeigen auch, daß eine sechsmal stärkere Übertragung in Woodee (4.500 gegenüber 700 infektiösen Larven/Person und Jahr in Mawua) nur zu einer durchschnittlich um 20% höheren Wurmlast führt. Mit steigender Übertragung nimmt die Wurmlast also keineswegs linear zu. Um die durchschnittliche Wurmlast verdoppeln zu können, muß der Parasit eine vielfache Erhöhung seiner Übertragung erreichen. Die „immunologische Reviergrenze“, die der Parasit den Wirt errichten läßt, hält offenbar sehr unterschiedlichem Übertragungsdruck stand.

Diese „immunologische Reviergrenze“ muß nicht nur für einen Bruchteil der infektiösen Larven begrenzt passierbar bleiben, sondern sich auch der aktuellen Situation anpassen können. Sterben adulte Filarien auf natürliche Weise ab, entstehen freie Plätze für nachrückende Würmer. Ein bei einer bestimmten Phase denkbarer, sogar 100%iger Invasionsstop muß also reversibel sein, um zu gegebener Zeit Neuinfektionen begrenzt wieder zulassen zu können.

Unsere Untersuchungen führen zu dem Schluß, daß eine starke, schützende Immunreaktion des Wirtes für den Parasiten nicht nur ein zu unterlaufendes Übel sein muß, sondern für ihn als Möglichkeit dienen kann, durch gezieltes Freisetzen von stadienspezifischen Antigenen sein Revier durch eine Prämunitio vor Überbesiedelung durch die eigene Art zu schützen.

Zusammenfassung Filarienpopulationen sind über lange Zeiträume auffallend stabil. Dies setzt eine strenge Regulation der Parasitendichte im individuellen Wirt und in der Bevölkerung voraus.

Parasitologische und entomologische Untersuchungen in drei Onchozerkosedörfern im liberianischen Regenwald lassen den Schluß zu, daß nur weniger als 1% der infektiösen Larven von *Onchocerca volvulus*, die auf die Bevölkerung übertragen werden, tatsächlich zu adulten Würmern heranwachsen können. Es wird vermutet, daß ähnlich wie für *Acanthocheilonema viteae* in ihren Wirten nachgewiesen, bei der Häutung der infektiösen postinvasiven Dritten Larven Proteine freigesetzt werden, die eine schützende stadienspezifische Immunantwort gegen nachfolgende infektiöse Larven induzieren. Dadurch wird die Besiedlung des individuellen Wirts mit adulten Filarien limitiert.

Schlüsselwörter Onchozerkose, Populationsdynamik, Turnover von Mikrofilarien, Turnover von adulten Filarien, infektiöse Larven, stadienspezifische Immunität.

Summary *Regulation of the population of Onchocerca volvulus*

Prevalence and Community Microfilarial Load (CMFL) in hyperendemic onchocerciasis areas are remarkably stable. Therefore a strong regulation of the parasite population in the individual host and in the host population is postulated.

Parasitological and entomological examinations in the Liberian rain-forest suggest that less than 1% of the transmitted infective larvae of *Onchocerca volvulus* are able to develop to adult worms. It is proposed that – similar to mechanisms observed in *Acanthocheilonema*

viteae infections in jirds – proteins which are released during the moult to the fourth stage induce a strong protective stage-specific immunity limiting the development of later arriving invasive larvae.

Key words Onchocerciasis, population dynamics, turnover of microfilariae, turnover of adult worms, infective larvae, stage-specific immunity.

Danksagung Die Datensammlung erfolgte in den 70er Jahren an der Außenstelle des Tropeninstituts Hamburg in Liberia. Viele Mitarbeiter waren daran beteiligt – ihnen gebührt unser ausdrücklicher Dank.

Literatur

1. ALBIEZ, E. J., BÜTTNER, D. W., SCHULZ-KEY, H. (1984):
Studies on nodules and adult *Onchocerca volvulus* during a nodulectomy trial in hyperendemic villages in Liberia and Upper Volta. II. Comparison of the macrofilaria population in adult nodule carries.
Tropenmed. Parasitol. 35, 417-419.
2. BARTHOLD, E., WENK, P. (1992):
Dose-dependent recovery of adult *Acanthocheilonema viteae* (Nematoda: Filarioidea) after single and trickle inoculations in jirds.
Parasitol. Res. 78, 229-234.
3. EISENBEISS, W. F., APFEL, H., MEYER, T. F. (1994):
Protective immunity linked with a distinct developmental stage of a filarial parasite.
J. Immunol. 152, 735-742.
4. GARMS, R. (1983):
Studies of the transmission of *Onchocerca volvulus* by species of the *Simulium damnosum* complex occurring in Liberia.
Angew. Zool. 8, 101-117.
5. SCHULZ-KEY, H., ALBIEZ, E. J., BÜTTNER, D. W. (1977):
Isolation of living adult *Onchocerca volvulus* from nodules.
Tropenmed. Parasitol. 28, 428-430.
6. SCHULZ-KEY, H., ALBIEZ, E. J. (1977):
Worm burden of *Onchocerca volvulus* in a hyperendemic village of the rain-forest in West Africa.
Tropenmed. Parasitol. 28, 431-438.
7. SCHULZ-KEY, H. (1983):
Wirkung von Levamisol und Mebendazol auf die Embryogenese von *Onchocerca volvulus*.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5, 139-142.
8. SCHULZ-KEY, H. (1990):
Observations on the reproductive biology of *Onchocerca volvulus*.
Acta Leidensia 59, 27-43.
9. ZIELKE, E. (1973):
Untersuchungen zum Mechanismus der Filarienübertragung bei Stechmücken.
Z. Tropenmed. Parasitol. 24, 32-35.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Hartwig Schulz-Key
Institut für Tropenmedizin
Wilhelmstraße 27
D-72074 Tübingen · Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1995

Band/Volume: [17](#)

Autor(en)/Author(s): Schulz-Key Hartwig, Soboslay P. T.

Artikel/Article: [Regulation der Populationsdichte von Onchocerca volvulus. 123-128](#)