

Gefahr aus der Pfütze

Zugegeben, das Forschungsobjekt ist nicht gerade appetitlich: „Kotälchen“ – kleine parasitische Würmer, die im Darm eines Wirts leben und diesem unter Umständen arg zusetzen. Der so titulierte Zwergfadenwurm *Strongyloides stercoralis* ist für **Adrian Streit** vom **Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie** in Tübingen dennoch faszinierend, denn er hat einen einzigartigen Lebenszyklus – und bis heute weiß niemand so recht, warum.

TEXT **CATARINA PIETSCHMANN**

Fadenwürmer als kurios zu bezeichnen, ist fast schon eine Untertreibung, denn seltsames Verhalten ist bei ihnen völlig normal: Der unter anderem auf der Pazifikinsel La Réunion lebende *Pristionchus pacificus* zum Beispiel sucht sich eine Käferlarve, klettert darauf und stoppt dann seine Entwicklung. Sobald der Käfer das Zeitliche gesegnet hat, entwickelt sich der Wurm weiter, frisst sich am Kadaver satt und vermehrt sich (MAXPLANCKFORSCHUNG 1/2014).

Aber im Vergleich zu *Strongyloides* ist das fast schon spießig. Am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie erforscht Adrian Streit, wie dieser Wurm in zwei Welten überleben kann. *Strongyloides* kann nämlich zwischen parasitischen auch frei lebende Generationen ausbilden. Parasiten sind ausschließlich Weibchen, die sich im Darm ihres Wirts durch Jungfernzeugung vermehren. „Sie produzieren männli-

che und weibliche Eier, die mit dem Kot ausgeschieden werden“, erklärt Streit. „Aus den weiblichen Eiern können sich entweder direkt infektiöse Larven entwickeln, die gleich in den Wirt zurückkriechen. Oder es entstehen frei lebende Würmer, die sich mit Männchen paaren.“

PARASITISCHE WEIBCHEN

Die männlichen Würmer sind ausschließlich frei lebend. Pflanzen sich Männchen und Weibchen im Boden fort, bilden sich nur parasitisch lebende weibliche Nachkommen. Diese zweite Larvengeneration muss deshalb wieder einen Wirt finden, um sich vermehren zu können – was dann wieder ohne männlichen Partner geschieht.

Viele Wirbeltierarten an Land besitzen ihren eigenen *Strongyloides* – auch der Mensch. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass weltweit mehr als

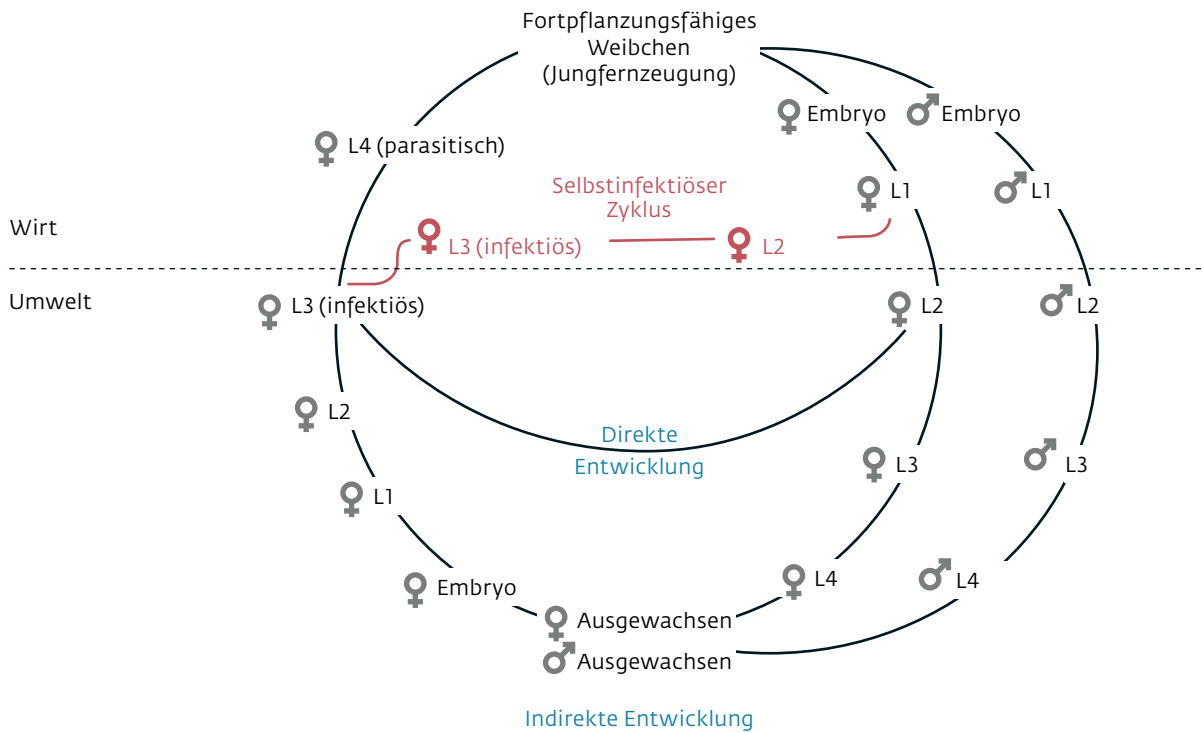
300 Millionen Menschen mit dem Zwergfadenwurm infiziert sind, vor allem im Norden Südamerikas, in Zentralafrika und Asien. Feuchtwarmes Klima plus mangelnde Hygiene sind ein Eldorado für Würmer!

Bei gesunden Menschen verläuft die Infektion meist unerkannt, denn sie beherbergen nur vergleichsweise wenige Würmer. Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem können die Larven jedoch vom Darm aus weitere Organe infizieren und lebensbedrohliche Infektionen auslösen, die sogenannte Strongyloidiasis. „Wird der Parasit beispielsweise bei Krebspatienten nicht erkannt, kann eine Chemotherapie zum Desaster werden“, betont Streit.

Auch Organempfänger sind gefährdet: Selbst in westlichen Ländern ist es nach Transplantation wegen der Würmer schon zu Todesfällen gekommen. In den Niederlanden wurden zwei Fälle bekannt, in denen die Infektion nach-



Wo der Boden von tierischen und menschlichen Exkrementen verunreinigt ist, sollte man tunlichst nicht barfuß laufen. Manche Parasiten wie der Zwergfadenwurm *Strongyloides stercoralis* bohren sich nämlich durch die Haut ihrer Wirte. Der Wurm vermehrt sich im Darm und gelangt über die Ausscheidungen wieder in die Umwelt.



Lebenszyklus von *Strongyloides stercoralis*: In einem Wirt sind alle Würmer Weibchen. Diese produzieren durch Jungfernzeugung weibliche und männliche Nachkommen (L1 bis L4: Larvenstadium 1 bis 4). Weibchen können einen von drei Zyklen einschlagen: einen direkten, einen indirekten oder einen selbstinfektionsfähigen. Bei Letzterem infiziert sich der Wirt erneut mit Parasiten, die bereits in seinem Körper vorhanden sind. Männchen durchlaufen dagegen ausschließlich den indirekten Kreislauf und sind frei lebend. Sämtliche Nachkommen aus dem indirekten Zyklus sind Weibchen und werden zu Parasiten.

weislich über gespendete Organe übertragen worden ist – der Spender hatte 20 Jahre zuvor in Südamerika gelebt. „Ein größeres medizinisches Problem ist die Wurminfektion hierzulande noch nicht. Aber diese Fälle sind Anlass genug, sich damit zu beschäftigen“, meint Streit.

Dass die Infektion so lange unbemerkt bleibt, ist nicht ungewöhnlich, denn sie kann völlig beschwerdelos verlaufen. Die klassischen Symptome – Hautausschlag, Übelkeit, Durchfall, Bauchkrämpfe – sind zudem unspezifisch. Deshalb können die Würmer leicht übersehen werden. Tragisch, denn gängige Wurmmittel hätten ausgereicht, um die Parasiten abzutöten.

Mangelnde Sanitärhygiene führt dazu, dass der Wurm von Mensch zu Mensch übertragen wird. Aber ist das tatsächlich der einzige Weg? Adrian

Streit treibt die Frage um, ob die Strongyloidiasis zu den sogenannten Zoonosen gehört, also von Tieren, zum Beispiel Hunden, auf den Menschen übertragen werden kann. Wenn dem so wäre, müssten sich bei Hund und Herrchen Würmer mit identischer DNA finden lassen.

FELDESTUDIEN IN KAMBODSCHA

Um mehr über die Übertragungswege zu erfahren, hat sich Streit mit dem Schweizerischen Tropen- und Public Health-Institut in Basel und dem kambodschanischen National Center for Parasitology, Entomology and Malaria Control zusammengetan. Die beiden Institute unterhalten im Norden Kambodschas ein Feldlabor. Die ländliche Region ist ideal dafür: Die Häuser der Bauern stehen auf Stelzen – oben lebt die Familie, darunter die Tiere, meist

Schweine und Hunde. Die sanitären Anlagen sind alles andere als hygienisch, und die Einwohner gehen barfuß oder tragen nur offene Sandalen.

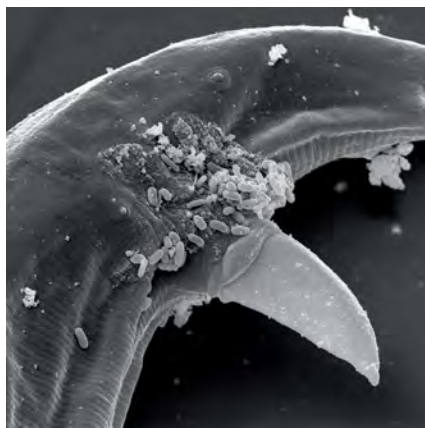
In dem feuchten, mit Kot kontaminierten Boden halten sich Fadenwürmer über Wochen. Die Larven bohren sich in die Haut und bewegen sich dort mit zehn Zentimetern pro Stunde fort – ziemlich schnell für die weniger als einen Millimeter kurzen Wesen! Mediziner nennen sie deshalb respektvoll „Rennlarven“. In der Umgebung der Würmer kommt es meist zu Hautreizungen.

Als Nächstes bohren sie sich durch die Wand eines Blutgefäßes und werden dann im Blut in die Lunge gespült. Auch dort dringen sie durchs Gewebe und wandern die Luftröhre noch oben. „Erst hochgehustet, dann verschluckt, so gelangen sie in den Verdauungstrakt“, erklärt Streit.



Oben Frei lebendes, etwa einen Millimeter langes Weibchen von *Strongyloides papillosus*: Am oberen Ende befindet sich die Mundöffnung mit dem Schlund. Daran schließt sich der Darm an. Über die mittig auf der rechten Seite liegende Vulva gibt das Tier seine Eier ab.

Unten Kopulationsorgan eines frei lebenden Männchens von *Strongyloides papillosus*. Die kleinen stäbchenförmigen Strukturen sind anhaftende Bakterien.



In der Dünndarmschleimhaut legt jedes Weibchen bis zu tausend unbefruchtete Eier pro Tag. Sie werden zum größten Teil mit dem Kot ausgeschieden. Der menschliche Parasit hat jedoch die unangenehme Eigenschaft, dass sich ein Teil der Embryonen bereits im Wirt zu infektiösen Larven entwickelt. Diese dringen in die Darmwand ein oder bohren sich durch die Analschleimhaut zurück in den Körper. Das ist der Grund, weshalb die Infektion, unbehandelt, sehr lange bestehen bleiben kann.

In Kambodscha nahmen Streits Doktoranden Tegegn Jaleta und Siyu Zhou mit Einverständnis der Dorfbewohner Kotproben von Mensch und Tier. „Das war für die Leute dort ein riesiges Ereignis“, sagt Streit schmunzelnd. „Viele kamen, um zu helfen.“ Die Menschen konnten sich von Mitarbeitern der beiden Institute kostenlos behandeln und erklären lassen, wie sie sich vor einer Infektion schützen können.

Die gesammelten Proben wurden zunächst für zwei Tage bebrütet und in Wasser gelegt; später wurden die im Wasser schwimmenden Wurmlarven abgetrennt. Genetische Untersuchungen waren jedoch im dürftig eingerichteten Feldlabor des Dorfs nicht möglich. Also mussten die Wissenschaftler die Würmer nach Deutschland ausfliegen – dabei war jeder Wurm einzeln in ein Röhrchen mit Ethanol eingelegt. „Der Zoll war zuerst wenig begeistert. Aber als klar war, dass die Würmchen nicht lebendig und außerdem steril verpackt auf die Reise gehen, waren die Beamten beruhigt“, erzählt Streit.

In ihrem Tübinger Labor haben Streit und seine Kollegen dann das Erb-

gut der Würmer untersucht. Die Analyse ergab, dass eine der zwei *Strongyloides*-Populationen, welche die Forscher im Kot der Hunde gefunden hatten, genetisch mit der aus den Exkrementen ihrer Besitzer identisch war. Die Populationen überlappen also. Hunde müssen folglich ernsthaft als Überträger in Betracht gezogen werden.

Als Nächstes will Streit untersuchen, ob Hunde die einzigen Überträger für den Menschen sind. Wasserbüffel wären dafür ebenfalls Kandidaten, denn in vielen Gegenden pflügen Bauern ihre Reisfelder noch mit Wasserbüffeln und barfuß. So zum Beispiel im Süden Chinas: Dort waren die Tiere Studien zufolge die Hauptüberträger von Bilharziose. Die Erkrankung wird durch Saugwürmer verursacht.

„Obwohl eine Behandlung der Patienten durchaus erfolgreich war, konnte der Wurm durch die Behandlung von Menschen allein kaum zurückgedrängt werden. Trotzdem ist es gelungen, die Infektion in China unter Kontrolle zu bekommen, allerdings erst, als man auch die Wasserbüffel entwurmt“, sagt Streit. >



Oben links Für ihre Feldstudie in Kambodscha sammeln die Tübinger Forscher Stuhlproben von Dorfbewohnern ein, mischen die Proben mit Sägespänen und kultivieren sie in Petrischalen. So können sich die darin enthaltenen Würmer weiterentwickeln.

Oben rechts In einem Feldlabor bereiten Siyu Zhou und Tegegn Jaleta die Proben für den Transport nach Deutschland vor. Dort können die Würmer dann genetisch untersucht werden.

Unten Dorfleben im Norden Kambodschas: Mensch und Tier leben eng zusammen und kommen immer wieder mit den Ausscheidungen des jeweils anderen in Kontakt. Auf diese Weise können Darmparasiten leicht übertragen werden.



» Feuchtwarmes Klima plus mangelnde Hygiene sind ein Eldorado für Würmer.

Ein Vorbild für den Umgang mit *Strongyloidiasis*? Um das herauszufinden, plant Streit ein ähnliches Projekt wie in Kambodscha nun im Südwesten Chinas. Dort gibt es nicht nur ländliche Regionen, in denen die Zwergfadenwürmer reichlich vorkommen, sondern auch hoch qualifizierte Wissenschaftler mit gut ausgestatteten Laboren.

Erkennen lässt sich die Wurminfektion unter dem Mikroskop. Für Laien sind Fadenwürmer mit ihren weltweit mehr als 25 000 Arten zwar kaum zu unterscheiden, für Biologen aber schon. „Neben *Parastrongyloides*, einem engen Verwandten, ist *Strongyloides* der einzige Fadenwurm, bei dem die infektiösen Larven einen für diese Arten typischen sehr langen Schlund haben.

In erster Linie enthalten die Kotproben jedoch andere Fadenwürmer, wie beispielsweise Hakenwürmer, denn Mensch und Tier sind in Asien häufig mit verschiedenen Wurmparasiten infiziert. Ob sich die unterschiedlichen Parasitenarten im Darm Konkurrenz machen, ist noch unklar. „Sicher ist aber: Würmer können bei einer weiteren Infektion die Neuankommlinge der gleichen Art unterdrücken“, erklärt Streit. „Wie, das weiß man noch nicht, aber es könnte ein Ansatz für künftige Behandlungen sein.“

Um den Tricks der Würmer auf die Schliche zu kommen, hält Streit in Tübingen zwei weitere *Strongyloides*-Arten, die in Ratten beziehungsweise Schafen (im Labor auch in Kaninchen) leben. Zusammen mit der Universität Hohen-

heim, die auf der Schwäbischen Alb eine Tierzucht unterhält, kann er zum Vergleich auch die Population des Schafparasiten in der Natur analysieren.

BEDEUTUNG IN DER TIERMEDIZIN

Im Gegensatz zu parasitischen Fadenwürmern spielt *Strongyloides* für die Tiermedizin keine große Rolle. Anders als *Strongyloides stercoralis* führen andere *Strongyloides*-Arten nicht zu lang andauernden, sich selbst erhaltenden Infektionen. Diese Arten, die auch au-

ßerhalb des Wirtes leben können, eignen sich aber als Studienobjekte für die biologische Grundlagenforschung.

Streit will an den Zwergfadenwürmern auch untersuchen, ob es so etwas wie „Parasitengene“ gibt – also eine Gruppe von Genen, die für diesen Lebensstil notwendig sind. 2016 haben Wissenschaftler das Erbgut von vier verschiedenen *Strongyloides*- und zwei weiteren nahe verwandten Arten entschlüsselt – davon lebt eine gelegentlich parasitisch, eine andere ist frei lebend. Ein Vergleich der Genome ergab, dass die parasitischen Würmer mehr

PARASITEN UND IMMUNSYSTEM

Viele Parasiten dämpfen das Immunsystem ihrer Wirte, damit sie von diesem nicht abgewehrt werden können. Bei lange Zeit bestehenden Wirt-Parasit-Beziehungen kann ein evolutionärer Wettlauf entstehen. So auch beim Menschen, der sein Immunsystem vorbeugend aktiviert, um die dämpfende Wirkung von Darmparasiten auszugleichen.

Dies kann dann zum Problem werden, wenn das Immunsystem dauerhaft unterfordert ist, etwa in Ländern mit hohen Hygienestandards. Wissenschaftler vermuten, dass sich das Immunsystem dann gegen den eigenen Körper wenden kann. Dies könnte erklären, weshalb Autoimmunerkrankungen und Allergien in den Industriestaaten immer weiter zunehmen, in Regionen mit vielen Wurmerkrankungen dagegen kaum ein Problem sind. Auch die Tatsache, dass bei Autoimmunerkrankungen und Allergien Teile des Immunsystems überaktiv sind, die sonst zur Parasitenabwehr eingesetzt werden, deutet darauf hin.

Diese Erkenntnis könnte sich medizinisch nutzen lassen. Manche Wurmarten werden bereits zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Rheuma, Asthma, multipler Sklerose oder Morbus Crohn eingesetzt. Größere Studien fehlen aber noch.



Links Den größten Teil der Zeit forscht Adrian Streit in seinem Labor in Tübingen. Aber um die Umweltbedingungen kennenzulernen, unter denen die Zwergfadenwürmer leben, unternimmt er auch Feldstudien – eine willkommene Abwechslung zum Institutsalltag.

Rechte Seite Weltweite Verbreitung von *Strongyloides stercoralis*. Die Karte zeigt, dass die Infektionsraten von Land zu Land stark schwanken: In einigen Ländern können lokal mehr als 70 Prozent der Bevölkerung mit dem Wurm infiziert sein.

» Dank der beiden Lebenszyklen kann ein einziger, sich selbst reproduzierender parasitischer Wurm eine neue Population gründen, ohne die Vorteile der sexuellen Fortpflanzung aufzugeben.

Gene für zwei Proteinfamilien besitzen, die die Immunantwort des Wirts dämpfen, als ihre frei lebenden Verwandten. „Welche Rolle diese Gene für eine parasitische Lebensweise spielen, wissen wir noch nicht“, betont Streit. „Dafür müssten wir die einzelnen Gene ausschalten – nicht ganz einfach bei einem Organismus, der in jeder zweiten Generation in einem Wirt lebt.“

Eine weitere Besonderheit der Würmer besteht darin, dass die frei lebende zweigeschlechtliche Generation ausschließlich weibliche Nachkommen hervorbringt, während die eingeschlechtliche, sich durch Jungfernzeugung fortpflanzende parasitische Generation Männchen und Weibchen produziert. Damit Männchen ohne Vater entstehen können, muss je nach *Strongyloides*-Art ein Chromosom ganz oder teilweise abgebaut werden. Der gezielte Abbau von Erbinformation wird als „Chromatindiminution“ bezeichnet

und ist zuerst beim Pferdespulwurm entdeckt worden. Ein solcher Abbau kommt in der Natur nur selten vor – außer bei Nematoden zum Beispiel auch noch bei Ruderfußkrebsen, Wimperntierchen und Neunaugen.

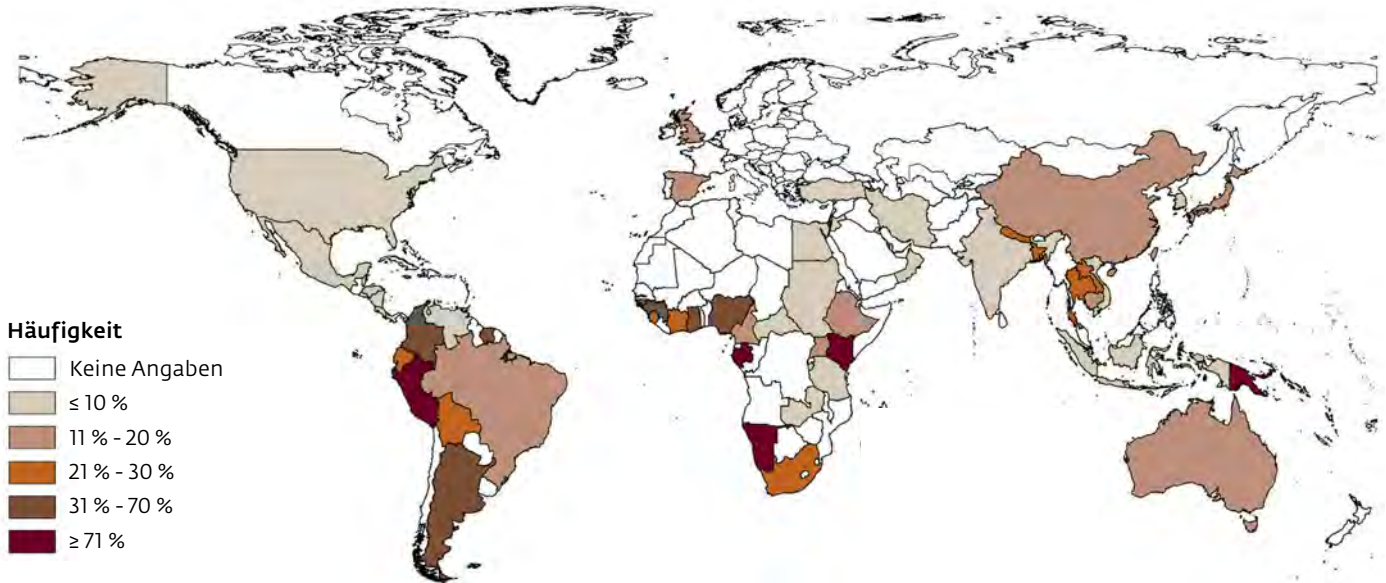
GENERATION OHNE MÄNNCHEN

Verschiedene *Strongyloides*-Arten können offenbar auch auf unterschiedliche Weise verhindern, dass in der Nachkommenschaft der zweigeschlechtlichen, frei lebenden Generation Männchen entstehen. Wie bei vielen Fadenwürmern besitzen auch die Weibchen des Rattenparasiten zwei X-Chromosomen, die Männchen dagegen nur eins. Ein Y-Chromosom, wie beim Menschen, gibt es in diesen Arten nicht.

„Während wir in den Würmern aus Schafen keine reifen Spermien gefunden haben, die zu Männchen führen, gibt es in den Rattenparasiten Spermien

mit und ohne X-Chromosom“, erklärt Streit. Ein Teil dieser Spermien müsste also zu Männchen führen, da eine Eizelle immer ein X-Chromosom trägt. Im Gegensatz zum Schaf gibt es bei der Ratte tatsächlich auch männliche Wurmembryonen. Diese sterben dann aber offensichtlich ab, denn keine der beiden Wurmarten bildet männliche Larven. Wann die männlich determinierten Spermien oder die frühen männlichen Embryonen aussortiert werden, ist jedoch immer noch ein Rätsel.

Warum ist das Leben von Parasiten eigentlich oft so kompliziert? Für Adrian Streit ist der komplexe Lebenszyklus schrittweise aus einem einfacheren entstanden: Viele frei lebende Fadenwürmer bilden gelegentlich Dauerstadien, um schlechte Zeiten zu überstehen. Diese haften sich wie der eingangs erwähnte, auf Käfern lebende Wurm häufig an andere Tiere an. „Sitzt eine solche Larve schon mal auf




einem Tier, ist der Schritt ins Tier hinein nicht mehr so groß. Daraus könnte ein Lebenszyklus wie der von *Strongyloides* entstehen, bei dem der Wurm wahlweise parasitisch oder frei lebt“, erklärt Streit. Die meisten parasitischen Fadenwürmer sind aber in jeder Generation parasitisch. Möglicherweise ist also bei vielen Parasiten im Laufe der Evolution der frei lebende Lebensabschnitt zugunsten eines rein parasitären verloren gegangen.

Strongyloides könnte auf dem Weg dahin sein. Aber ist er dabei vielleicht falsch abgelenkt? Schließlich vermehren sich die Weibchen in ihren Wirten ausschließlich eingeschlechtlich durch Jungfernzeugung. Eine „Verjüngung“ des Erbguts durch Neukombination der Gene findet daher in der parasitischen Generation nicht statt.

Sich ein- oder ungeschlechtlich vermehrende Linien sind, evolutionär gesehen, meist jung. Die Vermutung liegt nahe, dass sie gar nicht alt werden können, weil die Umstellung auf ein Leben ohne sexuelle Fortpflanzung der Anfang vom Ende ist. Möglicherweise hat sich *Strongyloides* also in eine Sackgasse manövriert, sodass er den geschlechtlichen frei lebenden Zyklus gar nicht mehr aufgeben kann.

Vielleicht hat der Wurm ja aber auch für sich eine ideale Lösung gefunden: Dank der beiden Lebenszyklen kann ein einziges, sich selbst reproduzierendes parasitisches Individuum eine neue Population gründen, ohne die Vorteile der sexuellen Fortpflanzung aufzugeben.

Ob und wie *Strongyloides* jemals zum reinen Parasiten werden oder ob sein Lebenszyklus noch komplizierter werden wird, lässt sich heute nicht sicher vorhersagen. Die Evolution findet immer wieder einen neuen, manchmal auch kuriosen Ausweg. ◀

 www.tinyurl.com/yczguvf9

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Es gibt mehr als 50 Arten parasitischer Zwergfadenwürmer, die verschiedenste Landwirbeltiere befallen. Mit dem Wurm *Strongyloides stercoralis* sind weltweit geschätzt 300 Millionen Menschen infiziert.
- Auch Hunde können mit *Strongyloides stercoralis* infiziert sein. Über den Kot der Tiere können die Parasiten den Menschen infizieren. Beim Menschen verläuft die Infektion in der Regel harmlos, bei Personen mit geschwächtem Immunsystem kann sie dagegen tödlich enden.
- Erbgutanalysen haben ergeben, dass parasitische Würmer im Vergleich zu frei lebenden Arten mehr Gene besitzen, die möglicherweise die Immunantwort des Wirts verringern.

GLOSSAR

Jungfernzeugung (Parthenogenese): Bei dieser Form der eingeschlechtlichen Fortpflanzung entstehen Nachkommen aus unbefruchteten Eiern. Diese werden von weiblichen Tieren produziert. Bei der mitotischen Parthenogenese, wie sie bei *Strongyloides* vorkommt, geht der Bildung der diploiden Eizelle keine Reifeteilung (Meiose) voran, und das Erbgut wird nicht durch Rekombination neu gemischt. Es handelt sich dabei also um eine ungeschlechtliche Fortpflanzung, die Nachkommen sind folglich genetisch identisch mit ihrer Mutter.