

Tobias Öttl
Dr. med.

Serologische Bestimmung helminthischer Koinfektionen in einem Dorf Südnigerias

Geboren am 30.03.1975 in Tett nang / Bodenseekreis
Reifeprüfung am 17.06.1994 in Markdorf / Bodenseekreis
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis SS 2003
Physikum am 23.03.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg, Montpellier (Frankreich) und Freiburg
Praktisches Jahr in Freiburg, Saint Petersburg (USA) und Basel (Schweiz)
Staatsexamen am 19.05.2003 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Parasitologie (Hygiene-Institut)
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. A. Ruppel

Helminthen-Infektionen sind weltweit und speziell in Afrika weit verbreitet. Zu den häufigsten und gleichzeitig gefährlichsten dieser Infektionen gehören Schistosomiasis, Onchozerkose und lymphatische Filariose. In dieser Arbeit wurden für das südnigerianische Dorf Onichagu zunächst mit serologischen Untersuchungsmethoden die Prävalenzen dieser drei Helminthen-Infektionen bestimmt, um anschließend Aussagen über Vorkommen und Häufigkeit von Koinfektionen in der Dorfbevölkerung machen zu können.

Zur Bestimmung von *Schistosoma mansoni*-Infektionen wurden zwei Tests durchgeführt: zunächst ein Capture-ELISA mit Nachweis des im Blut zirkulierenden Sm32-Antigen, anschließend ein indirekter ELISA mit Messung der IgG-Immunantwort gegen rekombinantes Sm32. Bei Sm32 handelt es sich um ein 32 kDa schweres Protein, welches stark immunogen und spezifisch für *Schistosoma* ist.

Der beim Capture-ELISA zur Bindung von Sm32 benötigte monoklonale IgG-Mausantikörper H226 wurde auf unterschiedliche Weise angezüchtet und aufgereinigt. Zur Anzucht wurden neben FCS-supplementiertem RPMI-Medium auch die beiden proteinarmen Pandar- und Nutridoma-Medien verwendet, zur Aufreinigung wurden eine Protein-A/G-Säule, eine Protein-G-Säule und ein an Agarose gebundener Anti-IgG-Maus-Antikörper verwendet. Eine optimale Ausbeute und Reinheit an H226-Antikörper konnte dabei bei einer Anzucht in Nutridoma-Medium und Aufreinigung mit einer Protein-G-Säule erzielt werden.

Der Capture-ELISA zeigte bei 14% der Dorfbevölkerung das zirkulierende Sm32-Antigen an, wobei die Testwerte mit zunehmendem Alter signifikant abnahmen. Der Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern gegen Sm32 brachte mit 84% eine 6-mal höhere Prävalenz als der Capture-ELISA. Hier zeigten sich im Alter zunehmende Immunantworten. Somit hatten ältere Einwohner des Dorfes typischerweise kaum nachweisbares Sm32-Antigen in ihrem Serum bei starken IgG-Immunantworten gegen dieses Antigen.

Der Test auf *Onchocerca volvulus*-Infektionen wurde mit einem indirekten ELISA durchgeführt, bei dem spezifische IgG4-Antikörper gegen ein Gesamtextrakt aus PBS- und SDS-löslichen Komponenten von *O. volvulus* detektiert wurden. Entsprechende Antworten konnten bei 92% der Bewohner festgestellt werden, mit einer signifikanten Zunahme der IgG-Antworten im Alter. Beim Test auf lymphatische Filariose wurde rekombinantes SXP-Antigen aus *Wuchereria bancrofti* verwendet, wobei auch hier die IgG4-Antwort im indirekten ELISA gemessen wurden. Hier fand sich eine Prävalenz von 64%, wobei die Immunantworten im Alter ebenfalls signifikant anstiegen und sich außerdem eine starke Korrelation mit den Testwerten aus dem *O. volvulus*-Infektionsnachweis zeigen ließ. Es muß deshalb davon ausgegangen werden, dass es aufgrund mangelnder Spezifität der verwendeten Antigenpräparationen zu Kreuzreaktivitäten zwischen den beiden Filariennachweisen gekommen ist.

Statistisch gesehen hatten diejenigen Nigerianer mit hohen Konzentrationen an frei und unkomplexiert im Serum zirkulierendem Sm32 signifikant niedrige IgG4-Immunantworten ($p=0,04$) gegen zumindest eine Filarienantigenpräparation, während Nigerianer mit starken IgG-Immunantworten gegen dieses zirkulierende Sm32-Antigen auch signifikant hohe IgG4-Immunantworten gegen zumindest eine Filarienantigenpräparation aufwiesen. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern konnten in keinem der Tests gefunden werden.

Von 351 Seren zeigten sich in den Antikörpertests bei der Analyse der Koinfektionen nur 2% infektiionsfrei, 55% hingegen waren in allen drei Tests positiv.

Interessant wäre eine vergleichende Studie zwischen den hier gefundenen Testwerten und Prävalenzen in Südnigeria mit denjenigen aus anderen Klima- und Vegetationszonen Nigerias.