

MARTINA SOMBETZKI<sup>1</sup>, TOMÁŠ MACHÁČEK<sup>2</sup>, MICHAEL TRAUNER<sup>3</sup>,  
EMIL C. REISINGER<sup>1</sup>

**„Schistosoma trifft Trichobilharzia“ –  
Kann der Mensch vom Fehl- zum Endwirt werden?**

*Zusammenfassung*

Schistosomen sind getrenntgeschlechtliche Saugwürmer, die eine der häufigsten parasitären Tropenerkrankungen, die Schistosomiasis, verursachen. Die Infektion erfolgt durch Kontakt mit kontaminiertem Süßwasser. Eine Infektion mit *Schistosoma mansoni* schädigt Leber und Darm, *Schistosoma haematobium* die Harnblase und den Genitaltrakt. Praziquantel wird zur Therapie eingesetzt, bietet jedoch keinen Schutz vor Reinfektionen und Resistenzbildung. In gemäßigten Klimazonen kommen Vertreter der Familie der Schistosomatidae als „Vogelbilharzien“ vor (beispielsweise *Trichobilharzia regenti*), die den Menschen nur „aus Versehen“ befallen und Hautreaktionen verursachen. Alle Schistosomenarten haben einen ähnlichen Lebenszyklus, der Süßwasserschnecken als Zwischenwirte und Wirbeltiere als Endwirte umfasst. Neue Studien zeigen, dass sich humanpathogene Schistosomen in nördlichen Breiten aufgrund globaler Erwärmung ausbreiten können, so dass eine gemeinsame Besiedlung von Süßgewässern mit humanpathogenen und nicht humanpathogenen Schistosomenarten künftig denkbar wäre. Unsere ersten Experimente in Mäusen deuten darauf hin, dass eine Infektion mit einer ungefährlichen Schistosomenart wie *T. regenti* als Prävention gegen pathogene Arten wie *S. mansoni* dienen könnte.

*Summary*

"Schistosoma meets Trichobilharzia" –  
Can humans transform from intermediate to definitive hosts?

Schistosomes are dioecious trematodes causing one of the most prevalent parasitic tropical diseases named schistosomiasis. Infection occurs through contact with contaminated freshwater. *Schistosoma mansoni* affects the liver and intestine, while *Schistosoma haematobium* damages the urinary bladder and genital tract. Praziquantel

---

<sup>1</sup> Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Universitätsmedizin Rostock

<sup>2</sup> Abteilung für Parasitologie, Naturwissenschaftliche Fakultät, Karls-Universität, Prag

<sup>3</sup> Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

quantel is used for treatment but does not prevent reinfections or development of resistance. In temperate climates, "avian schistosomes" such as *Trichobilharzia regenti* can accidentally infect humans and cause skin reactions. All schistosome species share a similar lifecycle involving freshwater snails as intermediate hosts and vertebrates as definitive hosts. New studies indicate that schistosomes that are pathogenic for humans can spread to northern regions due to global warming. This leads to potential cohabitation of freshwater bodies by human-pathogenic and non-human-pathogenic schistosome species. Our preliminary experiments in mice suggest that an infection with a non-human-pathogenic schistosomes like *T. regenti* might prevent infection with human-pathogenic species like *S. mansoni*.

### Einleitung

Schistosomen sind getrenntgeschlechtliche Saugwürmer (Klasse: Trematoda, Familie: Schistosomatidae) und rufen eine der bedeutendsten parasitären Tropenerkrankungen beim Menschen, die Bilharziose (Schistosomiasis) hervor [1]. Sie ist nach der Malaria die zweithäufigste Tropenerkrankung beim Menschen und steht, bezogen auf die Krankheitslast, an der Spitze der vernachlässigten Tropenkrankheiten. Die Infektion mit Schistosomen erfolgt durch Kontakt mit kontaminiertem Süßwasser über die Haut, beispielsweise in der Landwirtschaft, bei häuslichen oder Freizeitaktivitäten [2]. Je nach Schistosomen-Art können Leber und Darm (intestinale Schistosomiasis, durch z.B. *Schistosoma mansoni*) oder Harnblase und Genitaltrakt (urogenitale Schistosomiasis, durch *Schistosoma haematobium*) betroffen sein [3]. Das Anthelminthikum Praziquantel wird seit über 30 Jahren zur Therapie und Entwurmung eingesetzt, bietet aber keinen ausreichenden Schutz, da es Reinfektionen nicht verhindern kann und sein anhaltender umfangreicher Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin zu Resistenzbildungen führt [4, 5].

In gemäßigten Klimazonen wie Mitteleuropa kommen Schistosomatidae als sogenannte „Vogelbilharzien“ (z.B. *Trichobilharzia regenti*) vor, deren natürliche Wirte Wasservögel sind und die den Menschen nur „aus Versehen“ befallen. Beim Menschen können innerhalb weniger Minuten nach dem Kontakt ein Jucken der Haut sowie Rötungen rund um die Eintrittsstelle auftreten. Bei bereits sensibilisierten Personen, die wiederholt infiziert werden, treten einige Stunden nach Exposition allergische Reaktionen auf, die sich mit starkem Juckreiz, Nesselsucht und Brennen auf der Haut bemerkbar machen. Das Aufkratzen der zahlreichen Papeln und kleinen Bläschen kann zu bakteriellen Superinfektionen führen [6, 7].

Alle Schistosomenarten haben einen ähnlichen und komplexen Lebenszyklus. Der Zwischenwirt ist immer eine Süßwasserschnecke (Invertebrat), in dem die asexuelle Vermehrung des Erregers stattfindet. Im Endwirt (Vertebrat) erfolgt die sexuelle Fortpflanzung mit anschließender Eiablage. Der Lebenszyklus umfasst die Eiablage durch die adulten Wurmpaare in den Zielorganen der Endwirte (Darm oder Blase), die Ausscheidung der Eier beim Menschen mit dem Stuhl (*Schistosoma mansoni*) oder dem Urin (*Schistosoma haematobium*), und bei den Vögeln über den Schnabel (*Trichobilharzia regenti*) oder den Kot (*Trichobilharzia szidati*). Gelangen die Eier ins Süßwasser, schlüpfen die Larven (Mirazidien), die wiederum im Wasser befindliche Schnecken (Zwischenwirte) infizieren. Im Fall von *Schistosoma (S.) mansoni*

handelt es sich um die Lungenwasserschnecke *Biomphalaria glabrata*, *S. haematobium* vermehrt sich in *Bulinus* Arten und bei den europäischen Vogelbilharzien (z.B. *Trichobilharzia regenti*) ist das unter anderem die Süßwasserschnecke *Radix lagotis*. Nach der Entwicklung von Zerkarien in der Schnecke folgt die Freisetzung ins Süßwasser und die Infektion des Endwirtes über Hautkontakt mit dem Zerkarienkontaminierten Wasser. Nach Durchdringen der Haut des Endwirtes transformieren die Zerkarien zu Larven, reifen während der Wanderung zu den jeweiligen Zielorganen zu adulten Würmern heran, verpaaren sich und beginnen mit der Eiablage [3, 6].

Die Verbreitung von humanpathogenen und tierpathogenen Schistosoma-Arten ist somit stark vom Zwischenwirt abhängig. Neue Studien zeigen, dass die Schnecken der humanpathogenen Arten (z.B. *Biomphalaria glabrata*) auch den Winter in Teilen Europas überstehen können. Im Zuge der globalen Erwärmung werden also geeignete Bedingungen für das Überleben dieser Schneckenart in bislang nicht endemischen Gebieten geschaffen, so dass die Verbreitung von humanpathogenen Schistosomen auch in Europa stark zunehmen könnte [8]. Somit ist auch eine gemeinsame Besiedlung von Gewässern in Europa mit unterschiedlichen Schistosoma-Zwischenwirten zu erwarten. Das Auftreten der humanen Schistosomiasis in Südeuropa (Korsika 2014 und Spanien 2019) als Ergebnis einer fortschreitenden Kreuzhybridisierung des lokalen Rinderparasiten *Schistosoma bovis* und des humanpathogenen afrikanischen Erregers *Schistosoma haematobium* sollte als ernstzunehmendes Gesundheitsrisiko wahrgenommen werden [9, 10].

#### *Immunpathologie Badedermatitis*

Nicht-humanpathogene Schistosomen-Arten erlangen im Menschen keine sexuelle Reife. Einer dieser Erreger ist *T. regenti*. Physiologische Endwirte von *T. regenti* sind Vögel, zumeist Enten oder Höckerschwäne, die durch den Kontakt ihres Schnabels mit Süßwasser Eier ins Wasser abgeben. Die daraus schlüpfenden Mirazidien infizieren heimische Süßwasserschnecken (*Radix lagotis*). Nach einigen Wochen werden Zerkarien ausgeschieden, die im Frühjahr, Sommer und Herbst wieder einen Vogel als Endwirt infizieren, um sich zu geschlechtsreifen Würmern zu entwickeln, die das zentrale Nervensystem der Vögel besiedeln.

Die Vogel-Zerkarien aus europäischen Gewässern können sich auch in die Haut von Menschen bohren. Im Menschen sind die Larven jedoch nicht in der Lage, sich weiterzuentwickeln und sterben nach Stunden bis Tagen ab. Der Mensch stellt damit einen klassischen Fehlwirt dar. Zehn bis 24 h nach der Exposition stellt sich eine allergische Zerkariendermatitis („*swimmers itch*“) mit den oben beschriebenen Symptomen ein. Die Symptome klingen typischerweise nach 10 – 20 Tagen folgenlos ab [11, 12].

#### *Mausmodell*

Im Falle von *S. mansoni* führt eine Infektion bei Mäusen (hier Endwirt) zu einer minimalen Hautreaktion mit Einwanderung neutrophiler Granulozyten und mononukleärer Zellen. Im Gegensatz dazu löst eine primäre Infektion mit *T. regenti* in der

Maus (hier Fehlwirt) eine akute Entzündung aus. Diese wird begleitet von Ödemen, Vasodilatation und der Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, Mastzellen und Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) sowie einer schwachen Infiltration durch CD4+ Lymphozyten. Diese Reaktion steigert sich nach wiederholter Infektion [13]. Die Entzündungsreaktion mit transientser Freisetzung von Zytokinen der Akutphase (IL-1 $\beta$  und IL-6) in der Maushaut tritt innerhalb von 1 – 6 Stunden nach Exposition auf [14]. Diese Abwehrreaktion in der Haut führt dazu, dass die Mehrheit der *T. regenti* Schistosomula in der Haut „hängen bleiben“.

Darüber warum Schistosomula trotz vergleichbarer Entzündungsprozesse in der Haut nur bei ihren tatsächlichen Endwirten zu adulten Würmern heranwachsen können, ist erstaunlicherweise wenig bekannt [15].

*T. regenti* erreicht in der Maus keine sexuelle Reife. Die Maus ist ein Fehlwirt. Die Schistosomula können aber bei großer Infektionsintensität ins zentrale Nervensystem einwandern, wo sie dann absterben. Aufgrund der Ähnlichkeit der immunologischen Prozesse, die sich in der Maushaut abspielen, lässt sich im Falle einer Ko-Infektion mit humanpathogenen und nicht humanpathogenen Schistosomen-Arten folgende Hypothese ableiten: Das durch *S. mansoni* Zerkarien erzeugte „pro-zerkariale“ Milieu in der Haut unterstützt eine nachfolgende Infektion mit *T. regenti*. *T. regenti* Schistosomula können sich weiter entwickeln und adaptieren, so dass ein Fehlwirt zum Endwirt werden könnte.

In einem Pilotversuch haben wir in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Parasitologie (Leitung Prof. Petr Horak) der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Karls-Universität Prag Mäuse (weibliche C57BL/6, Janvier) zeitlich versetzt zunächst mit 50 *Schistosoma mansoni* Zerkarien infiziert und nach 7 Wochen mit 1000 *Trichobilharzia regenti* Zerkarien co-infiziert (Gruppe Sm/Tr). Nach insgesamt 8 Wochen wurde die *T. regenti* Last im ZNS der Versuchstiere bestimmt. Nicht infizierte und einfach infizierte Tiere (Sm und Tr) dienten als Kontrollgruppen.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie deuten auf ein vermehrtes Entzündungsgeschehen in den doppelt infizierten Tieren (Sm/Tr) hin. Die Milzen in den doppelt infizierten Tieren sind deutlich vergrößert gegenüber den einfach infizierten Kontrollgruppen. Eine vorangegangene *S. mansoni* Infektion führte, entgegen unserer Hypothese, zu einer Reduktion der *T. regenti*-Last im ZNS der Versuchstiere, verbunden mit einer Reduktion der infektionsbedingten Vergrößerung der einzelnen ZNS-Bestandteile, wie Rückenmark, Hemisphären, Kleinhirn und Hirnstamm.

#### *Schlussfolgerung*

Aufgrund des Pilotcharakters dieser Studie sind Herleitungen zur gegenseitigen Beeinflussung der Infektionen mit humanpathogenen und nicht humanpathogenen Schistosomen schwierig. Dennoch liegt es nahe, zu überlegen, ob ein umgekehrter Versuchsaufbau mit *T. regenti* als Erstinfektion und folgender *S. mansoni* Infektion einen ähnlichen Effekt auf die Krankheitslast bezogen auf *S. mansoni* hat. Die Infektion mit einer „ungefährlichen“ Schistosomenart als Prävention gegenüber einer pathogenen Art wäre denkbar.

Referenzen

- [1] World Health Organization (WHO). Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: number of people treated in 2018. *Weekly Epidemiological Record* 2019;50:13
- [2] Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet* 2014;383(9936):2253-2264
- [3] Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006;368(9541):1106-1118
- [4] Timson DJ. Praziquantel: An enigmatic, yet effective drug. *Methods Mol Biol* 2020;2151:1-8
- [5] Doenhoff MJ, Kusel JR, Coles GC, Cioli D. Resistance of *Schistosoma mansoni* to praziquantel: is there a problem? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96(5):465-469
- [6] Horak P, Kolarova L, Dvorak J. *Trichobilharzia regenti* n. sp. (Schistosomatidae, Bilharziellinae), a new nasal schistosome from Europe. *Parasite* 1998;5(4):349-357
- [7] Lichtenbergová L, Lassmann H, Jones MK, Kolářová L, Horák P. *Trichobilharzia regenti*: host immune response in the pathogenesis of neuroinfection in mice. *Exp Parasitol* 2011;128(4):328-335
- [8] Lu DB, Deng Y, Ding H, Liang YS, Webster JP. Single-sex schistosome infections of definitive hosts: Implications for epidemiology and disease control in a changing world. *PLoS Pathog* 2018;14(3):e1006817
- [9] Ramalli L, Mulero S, Noël H, Chiappini JD, Vincent J, Barré-Cardi H, Malfait P, Normand G, Busato F, Gendrin V, Allienne JF, Fillaux J, Boissier J, Berry A. Persistence of schistosomal transmission linked to the Cavu river in southern Corsica since 2013. *Euro Surveill* 2018;23(4):18
- [10] Kalinda C, Chimbari M, Mukaratirwa S. Implications of changing temperatures on the growth, fecundity and survival of intermediate host snails of schistosomiasis: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(1):80
- [11] Kolářová L, Horák P, Skírnisson K, Marečková H, Doenhoff M. Cercarial dermatitis, a neglected allergic disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45(1):63-74
- [12] Macháček T, Leontovyč R, Šmídová B, Majer M, Vondráček O, Vojtěchová I, Petrásek T, Horák P. Mechanisms of the host immune response and helminth-induced pathology during *Trichobilharzia regenti* (Schistosomatidae) neuroinvasion in mice. *PLoS Pathog* 2022;18(2):e1010302
- [13] Kourilová P, Syrůček M, Kolářová L. The severity of mouse pathologies caused by the bird schistosome *Trichobilharzia regenti* in relation to host immune status. *Parasitol Res* 2004;93:8-16
- [14] Kourilová P, Hogg KG, Kolářová L, Mountford AP. Cercarial dermatitis caused by bird schistosomes comprises both immediate and late phase cutaneous hypersensitivity reactions. *J Immunol* 2004;172(6):3766-3774
- [15] Sombetzki M, Koslowski N, Rabes A, Seneberg S, Winkelmann F, Fritzsche C, Loebermann M, Reisinger EC. Host defense versus immunosuppression: unisexual infection with male or female *Schistosoma mansoni* differentially impacts the immune response against invading cercariae. *Front Immunol* 2018;9:861

Anschrift des korrespondierenden Verfassers:

Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA  
Dekan und Wissenschaftlicher Vorstand der Universitätsmedizin Rostock  
Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten  
Ernst-Heydemannstrasse 6  
D-18055 Rostock  
E-Mail: [emil.reisinger@uni-rostock.de](mailto:emil.reisinger@uni-rostock.de)

