

Die Leishmaniose – eine potenzielle Gefahren in Mitteleuropa

JOSÉ L. LOZÁN, ROLF GARMS & TORSTEN J. NAUCKE

Leishmaniasis, a potential health risk for Central Europe: *Leishmaniasis is a well known vector-borne disease transmitted by phlebotomine sandflies which occurs in tropical and subtropical regions as well as in southern Europe. As a consequence of the increased tourism in these regions and the growth of the global trade of animals we have a high number of infected animals with leishmaniasis, especially dogs from Southern Europe. They are the most important reservoir of Leishmania infantum (protozoa), the agent of the leishmaniasis. The global warming improves the conditions for the migration and reproduction of phlebotomine sandflies to Central Europe. Two species P. perniciosus and P. mascittii have been detected in Germany and in other countries in Central Europe. P. perniciosus is a proven vector of leishmaniasis. Eleven cases of infections with Leishmania infantum, which are regarded as autochthonous, have so far been recorded from Germany. The northern boundary for the sandflies is the 10 °C-annual-isotherm, which has already moved to northern Germany as a consequence of the earth warming in the last decades.*

Die Leishmaniose (engl. Leishmaniasis) ist eine durch parasitär im Blut lebende geißeltragende Protozoen verschiedener Arten der Gattung *Leishmania* hervorgerufene Erkrankung. Die Erreger werden durch Stiche von Sandmücken (Phlebotomen) übertragen. In verschiedener Form der Ausprägung kommt es zum Befall der Haut (kutane L.), der Schleimhaut (mukokutane L.) und als besonders schwere Erkrankung auch innerer Organe (viszerale L.). Die Krankheit ist seit langem bekannt. Bereits Dokumente aus der ersten ägyptischen Dynastie (2.000 Jahre v. Chr.) enthalten Berichte über eine Krankheit mit dem Namen »Nile Pimple«, bei der es sich vermutlich um die ersten Beschreibungen der Hautleishmaniose handelt (NAUCKE 2001).

Leishmaniosen sind in 88 Ländern in den Tropen und Subtropen einschließlich des Mittelmeerraums endemisch. Nach Schätzungen der WHO leben rund 350 Mio. Menschen in Endemiegebieten »at risk«. Weltweit sind etwa 12 Mio. Menschen infiziert, und die jährliche Inzidenz wird mit 2 Mio. angegeben (Hautleishmaniosen 1,5 Mio., viszerale Leishmaniosen 500.000). In vielen Ländern hat die Anzahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Ein Grund für diese Entwicklung ist, dass sich die Sandmückenpopulationen in vielen Regionen wieder erholen konnten, obwohl sie in den 1950er und 1960er Jahren durch die im Rahmen des weltweiten Malariaausrottungsprogramms gegen die Anopheles-Mücke gerichteten Bekämpfungsmaßnahmen weitgehend eliminiert wurden. Die Standardmethode der Bekämpfung war damals das Aussprühen der Häuser (Residualspray) mit dem Insektizid DDT, gegen das Phlebotomen hochempfindlich sind. Als Nebeneffekt der Malariabekämpfung verschwanden die endophilen Phlebotomenarten und die Anzahl der Leishmaniose-Fälle in Indien und im Mittelmeergebiet sank praktisch auf Null (WHO 1990).

Da die Anzahl der Reisenden in südliche Länder zunimmt, nehmen auch die Fälle von importierten Leishmaniosen in Mittel- und Nordeuropa zu. Besonders gefähr-

det sind mitgenommene Hunde und Katzen. Die Anzahl der infizierten Hunde im mediterranen Raum (Italien, Spanien, Griechenland und Türkei) ist sehr groß. So sind beispielsweise in Südspanien bis zu 42% und auf Sizilien bis zu 80% der Hunde infiziert (Abb. 3.2.10-1, s. auch Titelseite). Allein die Tierärzte des deutschen Vereins »Parasitus Ex e.V.« behandelten im Zeitraum 2004–2007 gut 2.200 Fälle von importierten Leishmaniosen, und zurzeit kommen monatlich rund 100 neu infizierte Tiere hinzu. Eine Schätzung der Gesamtzahl der infizierten Hunde in Deutschland ist sehr schwer. Man vermutet aber, dass es z.Z. rund 20.000 Leishmaniose-positive Hunde gibt. Eine nicht unerhebliche Rolle spielt bei dieser Entwicklung die größer werdende Anzahl von importierten Hunden und Katzen aus gefährdeten Ländern.

Im epidemiologischen Bulletin des Robert Koch Instituts wird die Leishmaniose in der Kategorie der reiseassoziierten Infektionskrankheiten geführt. 2004 enthält die Dokumentation der gemeldeten Erkrankungen am Berliner Institut für Tropenmedizin, 17 Fälle von kutaner, 3 Fälle mukokutaner und 2 Fälle viszeraler Leishmaniose, die auf Reisen im europäischen Mittelmeerraum (Italien und Spanien), in Asien oder Südamerika erworben wurden (RKI 2005). Ähnliche Zahlen finden sich in den Veröffentlichungen des Surveillance Systems SIMPID.

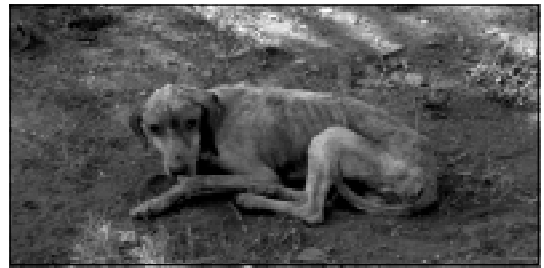


Abb. 3.2.10-1: An Leishmaniose erkrankter Hund (Kavala, Griechenland) (Foto: T. Naucke) (s. auch Titelseite dieses Buches).

Krankheitserreger

1903 wurde der Erreger der Krankheit erstmals identifiziert und zu Ehren von William Leishman und Charles Donovan aufgrund ihrer bedeutenden Forschungsarbeiten als *Leishmania donovani* beschrieben. Es handelt sich um obligat intrazelluläre, parasitische Protozoen der Ordnung Kinetoplastida (Flagellaten). Inzwischen kennt man etwa 20 *Leishmania*-Arten, die für den Menschen pathogen sind.

Die durch verschiedene *Leishmania*-Arten hervorgerufenen Leishmaniosen unterscheiden sich erheblich im klinischen Bild und können sehr unterschiedliche Krankheiten verursachen. Die drei wichtigsten Erscheinungsformen der Leishmaniose sind die viszerale, die kutane und die mukokutane Leishmaniose.

Die in Europa einzige Art, *L. infantum*, verursacht in Südeuropa bei Kleinkindern und Hunden die viszerale Leishmaniose und bei Hunden die kanine Leishmaniose. Erkrankten können auch Katzen, Pferde und andere Säugetiere. Auch in Mittel- und Südamerika, vor allem in Nordbrasilien, und in der Karibik ist *L. infantum* (syn. *L. chagasi*) bei Kindern und jungen Erwachsenen der Erreger der viszeralen Leishmaniose. In Indien, Bangladesch und China wird die viszerale Leishmaniose, die vor allem unter der Bezeichnung Kala-Azar (»Schwarze Haut«) bekannt ist, durch *L. donovani* verursacht. An ihr erkranken sowohl Kleinkinder als auch Erwachsene. Die letzte große Kala-Azar-Epidemie wurde 1977 in Indien (Nordbihar) mit ca. 70.000 Erkrankungen beobachtet. Bei der viszeralen Leishmaniose vermehrt sich der Parasit in Makrophagen und Zellen des reticuloendothelialen Systems u.a. der Leber, Milz und des Knochenmarks. Unbehandelt verläuft eine viszerale Leishmaniose häufig tödlich.

Die kutanen Leishmaniose der Alten Welt (Orientbeule, Aleppobeule) wird im östlichen Mittelmeergebiet, Mittleren Osten und in Indien durch *L. tropica* (urbane, trockene Form) verursacht, in Nordafrika, Indien, Pakistan, Zentralasien durch *L. major* (rurale, feuchte Form) und in Äthiopien und Kenia durch *L. aethiopica*. Erreger in der Neuen Welt sind u.a. *L. mexicana* (Chiclero Ulzer), *L. peruviana* (Uta) und *L. braziliensis*. Bei der kutanen Leishmaniose wird vorwiegend die Haut befallen. Zuerst kommt es zu einer Rötung, dann zu juckenden Knötchen, die sich in ein 1–5 cm großes Geschwür umwandeln. Die Auswirkung beschränkt sich auf die Stelle, an der der Stich stattfand. Häufig ist das Gesicht betroffen. Das Geschwür heilt im Laufe von 1–2 Jahren, wobei eine Narbe erhalten bleibt.

Leishmania braziliensis verursacht in Mittel- und Südamerika die mukokutane oder Schleimhautleishmaniose (Espundia). Wie bei der Hautleishmaniose bleiben die inneren Organe verschont. Die Vermehrung der Parasiten ist in der Regel auf die befallenen Hautstellen beschränkt. Oft erst Jahre nach der Primärinfektion können die Erreger über

den Lymph- und Blutweg in die Schleimhäute vor allem des Nasen-Rachenraums eindringen und schwerste Entstellungen verursachen. Unbehandelt verläuft die mukokutane Leishmaniose oft letal.

Die verschiedenen *Leishmania*-Arten sind sich morphologisch sehr ähnlich und lassen sich mikroskopisch nicht unterscheiden. Zur Bestimmung müssen deshalb biochemische und molekularbiochemische Methoden wie PCR (Polymerase Chain Reaction) hinzugezogen werden.

Die Ökologie der Leishmaniosen ist außerordentlich vielseitig. Dies hängt damit zusammen, dass die meisten Leishmaniosen Zoonosen sind, die ihre natürlichen Reservoire in Säugetieren haben und meist auf ganz bestimmte Überträger angewiesen sind. Das Auftreten kann daher sehr fokal sein in Abhängigkeit von der Verbreitung und Ökologie der Reservoire und der Vektoren. Der Mensch ist oft nur ein Zufallswirt. Beispiele für solche Zoonosen sind die durch *L. major* verursachte Hautleishmaniose, die ihr Reservoir in Nagetieren hat, vor allem in Trocken- und Steppengebieten, oder *L. aethiopica*, deren wichtigstes Reservoir Klippschliefer sind. Im südlichen Europa kommt ausschließlich *L. infantum*, der Erreger der viszeralen Leishmaniose vor, mit Hunden, Wildhunden und Füchsen als wichtigste Reservoir. Alleiniges oder wichtigstes Reservoir kann aber auch der Mensch selbst sein, so für *L. tropica*, den Erreger der urbanen Form der Hautleishmaniose, oder für *L. donovani*, den Erreger der Kala-Azar im Nordosten von Indien und in Bangladesch. In diesem Fall wird der Erreger durch die Sandmücken von Mensch zu Mensch übertragen.

Sandmücken: die Krankheitsüberträger

Erst 1921 wurden die Sandmücken (Familie Psychodidae, Unterfamilie Phlebotomionae) als Vektoren (Überträger) der Leishmaniose-Erreger erkannt. Beschrieben wurden bisher etwa 700 Arten, von denen ungefähr 70 eine medizinische Bedeutung haben. Es sind sehr kleine, zarte, sandfarbene, 2 bis 3,5 mm messende Mücken mit auffälliger Flügelhaltung. Anders als bei den Stechmücken werden die Flügel aufrecht und abgewinkelt getragen (»Engelsflügelhaltung«, s. Titelseite). Zur Deckung des Energiebedarfs ernähren sich Weibchen und Männchen von Zuckersäften (Pflanzensäfte, Nektar, Honigtau von Blattläusen). Nur die Weibchen saugen Blut, das für die Ausreifung der Eier benötigt wird. Im Unterschied zu den Stechmücken, die sich aquatisch entwickeln, findet man die Larven der Phlebotomen in terrestrischen Habitaten mit dauernd hoher Luftfeuchtigkeit. Potentielle Brutplätze sind je nach Art Nagetierbauten, Böden in Tiergehegen und -lagern, Höhlen, Termitenbauten, Böden tropischer Regenwälder, Baumspalten, Felsspalten, Risse in Wänden. Pro Gelege werden 30–70 Eier abgelegt. Die daraus schlüpfenden Lar-

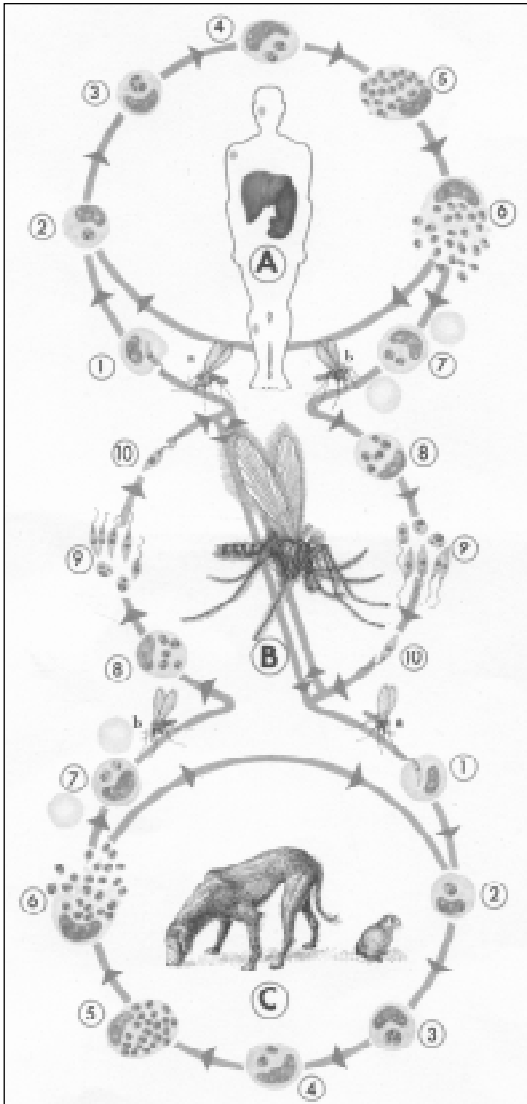


Abb. 3.2.10-2: Lebenszyklus von *Leishmania* sp. **A:** Mensch; **B:** Sandmücke; **C:** Hund; **a** und **b:** Stich; **1:** Übertragung der Promastigoten durch eine infizierte Sandmücke; **2-6:** Entwicklungsphasen im Wirt (Mensch, Hund); **2-4:** Aufnahme und Heranreifung der Amastigoten; **5-6:** Bildung von neuen Amastigoten nach Teilungen; sie befallen andere Zellen; **7-10:** Entwicklungsphasen im Darm der Mücke; **7:** Aufnahme von Amastigoten durch eine Sandmücke; **8-10:** Entstehung der Promastigoten (Quelle: PIEKARSKI 1962).

ven ernähren sich von organischem Detritus, Mikroorganismen, Schimmel und durchlaufen bis zur Verpuppung vier Stadien. Je nach Temperatur ist die Entwicklung in 30 bis 100 Tagen abgeschlossen. In gemäßigten Klimaten, wie im Mittelmeerraum werden meist nur zwei Generationen im Jahr durchlaufen. Die Larven der zweiten Generation überwintern und schlüpfen erst im Frühjahr. Sandmücken sind dämmerungs- und nachtaktiv, es sind schwache Flie-

ger, die sich meist nur wenige hundert Meter von ihren Brutplätzen entfernen.

Im europäischen Mittelmeerraum einschließlich Portugal gibt es 23 Sandmückenarten, 20 Arten der Gattung *Phlebotomus* und 3 der Gattung *Sergentomyia*. Letztere bevorzugen Reptilien und Vögel als Blutspender und haben keine Bedeutung als Überträger von Leishmaniosen. Medizinisch am wichtigsten ist *Phlebotomus perniciosus* als sicherer Überträger von *L. infantum* bei Hunden, Menschen und Pferden. Weit verbreitet ist auch *Phlebotomus mascittii* (s. Titelseite), welche Hunde und Menschen als Blutspender bevorzugt. Bisher ist nicht sicher, ob diese Art eine Überträgerbedeutung hat.

Beim Saugen an einem infizierten Wirt können die Sandmücken parasitierte Blutzellen (Makrophagen mit Amastigoten) aufnehmen, die im Mückendarm lysiert werden. Die Amastigoten werden frei, vermehren sich durch Zweiteilung, reifen zu begeißelten Promastigoten (10–15 µm) heran, die sich weiter durch Längsteilung vermehren. Nach 5–10 Tagen können die Promastigoten bei einer späteren Blutmahlzeit auf einen neuen Wirt übertragen werden. Sie werden durch Makrophagen phagozytiert und teilen sich zu den kleineren Amastigoten (2–5 µm). Diese werden später frei und befallen andere Zellen (Abb. 3.2.10-2). Im Menschen findet man also nur das geißellose (amastigote) Stadium in den Makrophagen, im Darm der Mücke auch das begeißelte (promastigote) Stadium.

Autochthone Leishmaniose in Deutschland

Bis jetzt wurden in Deutschland elf Leishmaniosefälle bekannt, die als autochthon anzusehen sind, und zwar bei einem Kleinkind, einer Katze, acht Hunden und einem Pferd. Nur vier dieser Fälle wurden näher beschrieben: die Infektion zweier Hunde, einer bei Köln und einer in Landsberg am Lech (GOTHE 1991), eines Kleinkindes (BOGDAN et al. 2001) und eines Pferdes in der Nähe von Augsburg (KÖHLER et al. 2002). Bei allen handelte es sich um Infektionen mit *L. infantum*, dem Erreger der zoonotischen, viszeralen Leishmaniose, für die der Hund das wichtigste Reservoir ist.

Zwei Sandmückenarten, *P. mascittii* und *P. perniciosus*, wurden bisher in Deutschland nachgewiesen. Systematische Fänge wurden bisher nur im südlichen Baden-Württemberg durchgeführt, wo bis 2002 an 12 Orten insgesamt 112 Exemplare von *P. mascittii* gefangen wurden. Nach einem autochthonen Fall bei einem Hund in Gehrweiler bei Kaiserlautern 1998/99 wurden 2001 auch dort Untersuchungen durchgeführt und 4 Exemplare von *P. perniciosus* erhalten (NAUCKE & SCHMITT 2004). Es ist anzunehmen, dass die beiden Arten eine weitaus größere Verbreitung

auch nach Norden haben als bisher bekannt ist. Funde in Belgien, der nördlichste davon in Sainte-Cécile, unterstützen diese Vermutung. Bei den bisherigen Untersuchungen wurden bei einbrechender Dunkelheit und über Nacht Lichtfallen (CDC-Light-Traps) verwendet. Am häufigsten wurden die Sandmücken während der Sommermonate Juli und August in alten Scheunen mit unbetoniertem Boden-Grund angetroffen. Da vermutet wird, dass *P. mascittii* »lichtscheu« ist, handelt es sich möglicherweise nur um Zufallsfänge. Um die Verbreitung der Sandmücke in Deutschland genauer darzustellen, ist es notwendig, die Fangversuche mit einer verbesserten Methodik auf andere Gebiete auszudehnen.

Auch aus anderen mitteleuropäischen Ländern (Österreich, Schweiz und Frankreich) sind als autochthon einzuschätzende Fälle von Leishmaniose bekannt; allerdings gibt es darüber kaum Veröffentlichungen (NAUCKE 2002).

Der Klimawandel und die Ausbreitung der Sandmücke

In der Regel treten Sandmücken zum ersten Mal im Jahr auf, wenn die Nachttemperatur dreimal hintereinander 20 °C erreicht. Das ist in Südfrankreich, Norditalien, Nordspanien, Portugal, Ex-Jugoslawien und Nordgriechenland etwa Mitte Mai der Fall. Die Sandmücken verschwinden wieder gegen Ende Oktober, wenn die Nachttemperatur unter 15 °C sinkt.

Als die nördliche Verbreitungsgrenze für Sandmücken wird die 10 °C-Jahresisotherme angenommen. Dementsprechend wären Sandmücken in Deutschland in den 1990er Jahren im südlichen bzw. südwestlichen Bereich und längs des Rheins bis in das Gebiet um Frankfurt und sogar bis Köln zu erwarten gewesen. Mit der Erderwärmung verschiebt sich die 10 °C-Jahresisotherme langsam nach Norden und liegt manchmal bei Hamburg. Die mittlere Jahrestemperatur betrug 2007 bei Hamburg-Fuhlsbüttel 10,9 °C. Man schätzt, dass die thermischen Bedingungen für die Entwicklung von *P. mascittii* und *P. perniciosus* und die Übertragung der Leishmaniose ab etwa 2025 sogar in England gegeben sein könnten (s. Kap. 1.1 – Abb. 1.1-19).

Diagnostik, Therapie und Prophylaxe

Im Mittelmeerraum konnten bis jetzt zehn genetisch unterschiedliche Stämme von *L. infantum* nachgewiesen werden. Entsprechend ihrer Verbreitung kommt es regional zu unterschiedlichen Krankheitsvarianten (NAUCKE 2007). Zum Nachweis einer Leishmaniose wird die Antikörperbildung im Blutserum untersucht. Hierzu stehen mehrere Verfahren (z.B. ELISA und IFT) zur Verfügung. Der Nachweis des Erregers kann auch mikroskopisch erfolgen. Hierzu wird vielfach Material aus Knochenmark und Lymphknoten verwendet. Ergänzende Methoden sind die Eiweiß-

Elektrophorese oder die Bestimmung von DNA aus dem Knochenmark mittels der PCR.

Bei Hunden kann die Inkubationszeit je nach Stärke des Immunsystems bis zu 8 Jahre dauern. Die Symptome können sein: Apathie, Durchfall, Fieberschübe, Lahmheit, Schuppenbildung, Ulzerationen, Ekzeme, schlecht heilende Wunden, kreisrunder Haarausfall um die Augen u.a. (NAUCKE 2007). Es gibt unterschiedliche Behandlungen, dennoch gilt die Krankheit zumindest bei Hunden noch als unheilbar. Das Präparat Impavido® (Miltefosin) ist das erste orale, 2004 in Deutschland zugelassene Therapeutikum. Bei Nichtbehandlung sterben bis zu 90% der Tiere innerhalb eines Jahres. Selbst bei einer erfolgreichen Behandlung stellen diese Tiere ein Erregerreservoir dar. Eine Vakzine existiert zurzeit nicht.

Bei Menschen sind Kleinkinder bis zum Alter von 5 Jahren besonders gefährdet. Erwachsene erkranken meist nur bei Bestehen einer Immunschwäche, wie bei HIV-Infektion, Diabetes oder nach Transplantationen. Die hohen Zahlen in verschiedenen südeuropäischen Ländern von HIV und Leishmaniose-coinfizierten Patienten sprechen dafür (DESJEU et al. 2001). In Italien und Spanien nehmen Infektionen mit *L. infantum* aus unbekanntem Gründen auch bei Erwachsenen zu, die keine HIV-Infektion haben. Über mögliche Ursachen wird diskutiert.

Für die Prophylaxe ist die Verwendung von gut wirksamen geprüften Repellentien von Bedeutung. So konnte gezeigt werden, dass eine regelmäßige, 14-tägige Behandlung der Hunde mit einem der zugelassenen Präparate die Inzidenz einer Infektion um ca. 95% reduziert (NAUCKE 2007, OTRANTO et al. 2007).

Schlussbetrachtung

Trotz Erderwärmung und nachgewiesenem Vorkommen von Sandmücken in Deutschland ist das Risiko für Mensch oder Hund, sich bei uns mit Leishmanien zu infizieren und an einer Leishmaniose zu erkranken, noch sehr gering. Dies könnte sich ändern, wenn sich infolge des Klimawandels die Sandmücken weiter ausbreiten und größere Populationen aufbauen sollten. Die große Anzahl schon jetzt bei uns lebender, infizierter Hunde stellt ein bedeutendes Erregerreservoir dar und würde dann ein Gesundheitsrisiko bedeuten. Um diese Gefahr möglichst gering zu halten, sollte die Einfuhr von Hunden und Katzen aus Risikoländern begrenzt werden. Die Information für Reisende, die ihre Hunde in südeuropäische Länder mitnehmen, sollte verbessert werden, z.B. über die Medien.

Unbedingt notwendig ist es, die Untersuchungen über das Vorkommen, die Verbreitung, Ökologie und Überträgerbedeutung der Sandmücken in Deutschland zu intensivieren. Wichtig ist auch, mehr über die Rolle von *P. mascittii* bei der Übertragung der Leishmaniose herauszufinden.