

3.2.11 Die Leishmaniose - eine potenzielle Gefahr in Mitteleuropa

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

Die Leishmaniose - eine potenzielle Gefahr in Mitteleuropa: Die Leishmaniose ist eine in tropischen und subtropischen Ländern seit langem bekannte Krankheit, die durch Protozoen der Gattung *Leishmania* verursacht und ausschließlich durch Sandmücken (Psychodidae, Unterfamilie Phlebotominae) übertragen wird. Eine potentielle Gefahr für Mitteleuropa bildet vor allem die im Mittelmeerraum verbreitete durch *Leishmania infantum* verursachte viszerale Leishmaniose, für die Hunde das wichtigste Reservoir sind. Als Folge des Tourismus in diese Länder, Mitnahme und Einfuhr von Hunden hat die Anzahl der infizierten Tiere in Deutschland in den letzten Jahren stark zugenommen. Diese stellen ein großes Erreger-Reservoir dar. Durch die Erderwärmung haben sich gleichzeitig weltweit die Bedingungen (Temperatur & Feuchtigkeit) für die Vermehrung und Verbreitung der Sandmücken verbessert. Als nördliche Grenze für die Verbreitung der Sandmücke gilt die 10°C-Jahres-Isotherme, die sich in der letzten Zeit nach Norden verschoben hat. In Deutschland und anderen Ländern Mitteleuropas wurden bisher zwei Phlebotomen-Arten nachgewiesen: *Phlebotomus perniciosus*, ein wichtiger Vektor der Infektion, und *P. mascittii*. Bisher wurde über 11 vermutlich autochthon übertragene Fälle von *Leishmania infantum* in Deutschland berichtet.

Leishmaniasis, a potential health risk for Central Europe: Leishmaniasis is a well known vector-borne disease transmitted by phlebotomine sand flies which occurs in tropical and subtropical regions. Of particular interest is the visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* which is widely distributed in the Mediterranean basin. As a consequence of the increased tourism in these regions and the global trade of animals we already have a high number of infected animals with leishmaniasis, which are the most important reservoir of the parasite. The global warming improves the conditions for the migration of phlebotomine sandflies to Central Europe. The 10 °C-annual-isotherm regarded as the northern boundary for sandflies has already moved to northern Germany in the last decades. Two species *Phlebotomus perniciosus*, which is a proven vector of leishmaniasis and *P. mascittii* have already been detected in Germany, and also other countries in Central Europe. Eleven cases of infections with *Leishmania infantum*, which are regarded as autochthonous, have so far been recorded from Germany.

Die Leishmaniose ist eine durch Protozoen von mehr als 20 Arten der Gattung *Leishmania* hervorgerufene Erkrankung, die durch Sandmücken (Familie Psychodidae, Unterfamilie Phlebotominae) übertragen wird. Nach letzten Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2014) leben in 88 Ländern der Tropen- und Subtropen etwa 350 Millionen Menschen »at risk«, infizieren sich jährlich 1,3 Millionen und 20.000 bis 30.000 sterben an der Infektion. Im Jahre 2007 übernahm die WHO offiziell die weltweite Koordination der globalen Bekämpfung der Leishmaniose. Die Krankheit fehlt in Südostasien und Australien.

Die Ökologie und die Epidemiologie der Leishmaniosen sind sehr vielseitig. Viele sind Zoonosen, bei denen die Reservoir Wildtiere, peridomestisch lebende Säugetiere oder auch Haustiere des Menschen sein können, und der Mensch nur ein Nebenwirt ist. Einige sind Anthroponosen, bei denen der Mensch das Reservoir bildet. Das Vorkommen der einzelnen Leishmaniosen ist daher oft fokal und somit abhängig vom Vorhandensein geeigneter Vektoren, Reservoirwirte und deren ökologischen Ansprüchen.

Wichtigste Erreger in der Alten Welt sind *Leishmania donovani* und *L. infantum* als Erreger der viszeralen



Abb. 3.2.11-1: Mit Leishmaniose erkrankter Hund (Sizilien) (Foto: T. Naucke).

Leishmaniosen (auch bekannt als Kala-Azar), *L. tropica*, *L. major* und *L. aethiopica* als Erreger verschiedener Formen der kutanen Leishmaniosen (Orientbeule). Eine potenzielle Gefahr für Mitteleuropa, insbesondere für Deutschland bildet die durch *L. infantum* verursachte vor allem bei Kindern und immunsupprimierten Personen auftretende viszerale Leishmaniose, die in den Mittelmeergebieten weit verbreitet ist. Diese Infektion ist eine Zoonose, deren Reservoir vor allem Hunde sind. So sind beispielsweise in Andalusien (Spanien) über 40% und in Sizilien (Italien) sogar ca. 80% der Hunde infiziert (Abb. 3.2.11-1).

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). Paläomediziner (ZINK et al. 2006) konnten in altägyptischen Mumien die mitochondriale DNA von *Leishmania donovani* nachweisen.

Krankheitserreger

Anfang des 20. Jh. wurde der Erreger der Krankheit durch Cunningham, Borovsky, Leishman, Donovan, Wright, Lindenberg und Vianna unabhängig voneinander identifiziert. Kurz danach gab Ronald Ross ihm den generischen Namen: *Leishmania* (WHO 2010). Es handelt sich um intrazelluläre parasitische Protozoen der Klasse Kinetoplastea (Flagellaten), der Familie Trypanosomatidae, der Gattung *Leishmania*. Inzwischen kennt man weltweit 29 *Leishmania*-Arten, 21 davon wurden beim Menschen gefunden (WHO 2010).

Die verschiedenen *Leishmania*-Arten sind morphologisch sehr ähnlich und lassen sich mikroskopisch nicht unterscheiden. Zur Bestimmung müssen deshalb biochemische und molekularbiochemische Methoden hinzugezogen werden. Auf der Webseite des *Leishmania* Netzwerks (<http://leishnet.net>) stehen aktualisierte Informationen über Referenzstämme (*standard strains and strain coding*) zur Verfügung. Ergänzend dazu weitere Informationen zum Wirt, von wem der Stamm isoliert wurde, das Herkunftsland des Stamms, sowie Jahr der Isolierung und das beteiligte Laboratorium.

Die durch verschiedene *Leishmania*-Arten hervorgerufenen Leishmaniosen unterscheiden sich erheblich im klinischen Bild. Es kann zum Befall der Haut (kutane Leishmaniose), der Schleimhaut (mukokutane Leishmaniose) und der inneren Organe (viszerale Leishmaniose) kommen.

Die *kutane* oder *Hautleishmaniose* wird in Amerika durch verschiedene Erreger: *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* und *L. peruviana* und in

der Alten Welt durch *L. infantum*, *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* und *L. donovani* verursacht. Sie wird im Mittleren Osten und in Indien durch *L. tropica* (urbane, trockene Form), in Nordafrika, Indien, Pakistan und Zentralasien durch *L. major* (rurale, feuchte Form) und in Äthiopien und Kenia durch *L. aethiopica* verursacht. Das klinische Bild ist je nach Erreger sehr unterschiedlich. Vorwiegend wird 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 um den Stich. Häufig ist das Gesicht betroffen. Das Geschwür heilt innerhalb von 1–2 Jahren, wobei eine Narbe erhalten bleibt. Oft erst Jahre nach der Primärinfektion können die Erreger über den Lymph- und Blutweg in die Schleimhäute vor allem des Nasen-Rachenraumes eindringen.

Die *mukokutane* oder *Schleimhautleishmaniose* (Espundia) ist eher eine Krankheit der Neuen Welt und wird dort durch *L. braziliensis* und *L. panamensis* (beide Untergattung *Viannia*) verursacht. Sie ist durch die Bildung von Metastasen in der Schleimhaut, z.B. der Mundhöhle, gekennzeichnet. Wie bei der kutanen Leishmaniose bleiben die inneren Organe verschont. Unbehandelt verläuft die mukokutane Leishmaniose oft letal.

Die *viszerale Leishmaniose* wird in Indien, Bangladesch und China durch *L. donovani* verursacht. Typisch dabei sind dunkle Stellen im Gesicht, an Armen, am Bauch. Daher ist sie unter der Bezeichnung Kala-Azar (»Schwarzes Fieber«) bekannt. An ihr erkranken vor allem Kleinkinder im Alter unter vier Jahren. Personen aller Altersgruppen können erkranken, wenn sie nicht immun sind und in endemische Gebiete eindringen. 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 den Makrophagen und Zellen des Infektions- und Fremdstoffabwehrsystems (des reticuloendothelialen Systems) u.a. der Leber, Niere und Milz. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung häufig tödlich.

Die in Europa wichtigste Art, *L. infantum*, verursacht vor allem in Südeuropa bei Kleinkindern die viszerale Leishmaniose (selten auch mit kutanen Ausprägungen) sowie bei Hunden die kanine Leishmaniose. Erkranken können auch Katzen, Pferde und andere Säugetiere. In Mittel- und Südamerika, v.a. in Nordbrasilien, und in der Karibik ist auch *L. infantum* (syn. *L. chagasi*) verbreitet und stellt den Erreger der viszeralen Leishmaniose bei Kindern und jungen Erwachsenen dar.

Neben den o.g. drei Erscheinungsformen kommen weitere seltene Formen vor: 1.) die diffuse kutane Leish-

maniose, die durch eine große Anzahl von Haut-Läsionen charakterisiert ist. In Amerika ist sie assoziiert mit *L. mexicana* und *L. amazonensis*, 2.) die disseminierte kutane Leishmaniose, die sich durch viele Läsionen in der Haut und auch im mukokutanen Bereich zeigt; sie ist assoziiert u.a. mit *L. braziliensis* und *L. guyanensis* und 3.) die Post-Kala-Azar-Dermale-Leishmaniose (PKDL), die überall vorkommen kann, wo *L. donovani* endemisch ist (Ostafrika und Indien). Daran können Personen erkranken, die die Infektion Kala-Azar nicht komplett überwunden haben.

Erwachsene erkranken an Leishmaniose häufig 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 (DESJEUX et al. 2001). Sie erkranken leichter an viszeraler Leishmaniose. Bei diesen Patienten führen die serologischen Tests zur Diagnose der Krankheit (s. später) manchmal zu falschen Ergebnissen.

Reservoirwirte

Wie oben beschrieben tritt die Leishmaniose weltweit in vielfältigen Formen auf. Die meisten Leishmaniosen sind Zoonosen, bei denen ein Wirbeltier als Reservoir der Erreger dient. Da natürliche *Leishmania*-Reservoirs Säugetiere und die Überträger Sandmücken sind, ist das Auftreten der Leishmaniose von der lokalen Verbreitung und Ökologie der Reservoirs und der Vektoren abhängig. Beispiele für solche Zoonosen sind die durch *L. major* verursachte Hautleishmaniose, die ihr Reservoir in Nagetieren (wie die Große Rennmaus, *Rhombomys opimus*) – vor allem in Trocken- und Steppengebieten in Zentralasien – hat und *L. aethiopica*, deren Reser-

voir in Ostafrika die Klippschliefer (Hyraxes) *Procavia capensis* und *Heterohyrax brucei* sind (s. Kap. 3.2.19 – IMHOLT et al. – in diesem Band).

Im südlichen Europa stellen Hunde die wichtigsten Reservoirs von *L. infantum* dar. Bei Fuchs (*Vulpes* spp.), Goldschakal (*Canis aureus*), Wolf (*Canis lupus*) sowie Marderhund (*Nyctereutes procyonoides*) wurde *L. infantum* nachgewiesen. Ob sie als Reservoirs gelten, ist noch nicht bewiesen. Es ist daher sehr wichtig genaue Untersuchungen sowie ökologische Analysen vorzunehmen, bevor entsprechende Maßnahmen gegen diese Tiere getroffen werden.

Alleiniges oder wichtigstes Reservoir kann aber auch der Mensch selbst sein. In diesem Fall ist die Leishmaniose eine Anthroponose. Beispiele hierfür sind die urbane Form der Hautleishmaniose, deren Erreger *L. tropica* ist, sowie die Kala-Azar im Nordosten von Indien und in Bangladesch, verursacht durch *L. donovani*. Die Erreger werden durch die Sandmücken von Mensch zu Mensch übertragen. Bei Ausbrüchen von *L. braziliensis*, *L. guyanensis* und *L. panamensis* in Amerika dürfte auch der Mensch eine Rolle gespielt haben. Man weiß auch, dass sich Sandmücken an HIV und Leishmaniose-coinfizierten Patienten infizieren können. ASHFORD (2001) gibt eine umfassende tabellarische Übersicht der natürlichen Reservoirwirte der *Leishmania*-Arten.

Sandmücken: die Krankheitsüberträger

Erst 1921 wurden die Sandmücken (Familie Psychodidae, Unterfamilie Phlebotominae, Abb. 3.2.11-2) als Vektoren (Überträger) der Leishmanien erkannt. Beschrieben wurden bisher annähernd 1.000 Arten, von denen 93 eine medizinische Bedeutung haben. Unter-



Abb. 3.2.11-2: Sandmücke bei einer Blutmahlzeit (Foto: T. Naucke).

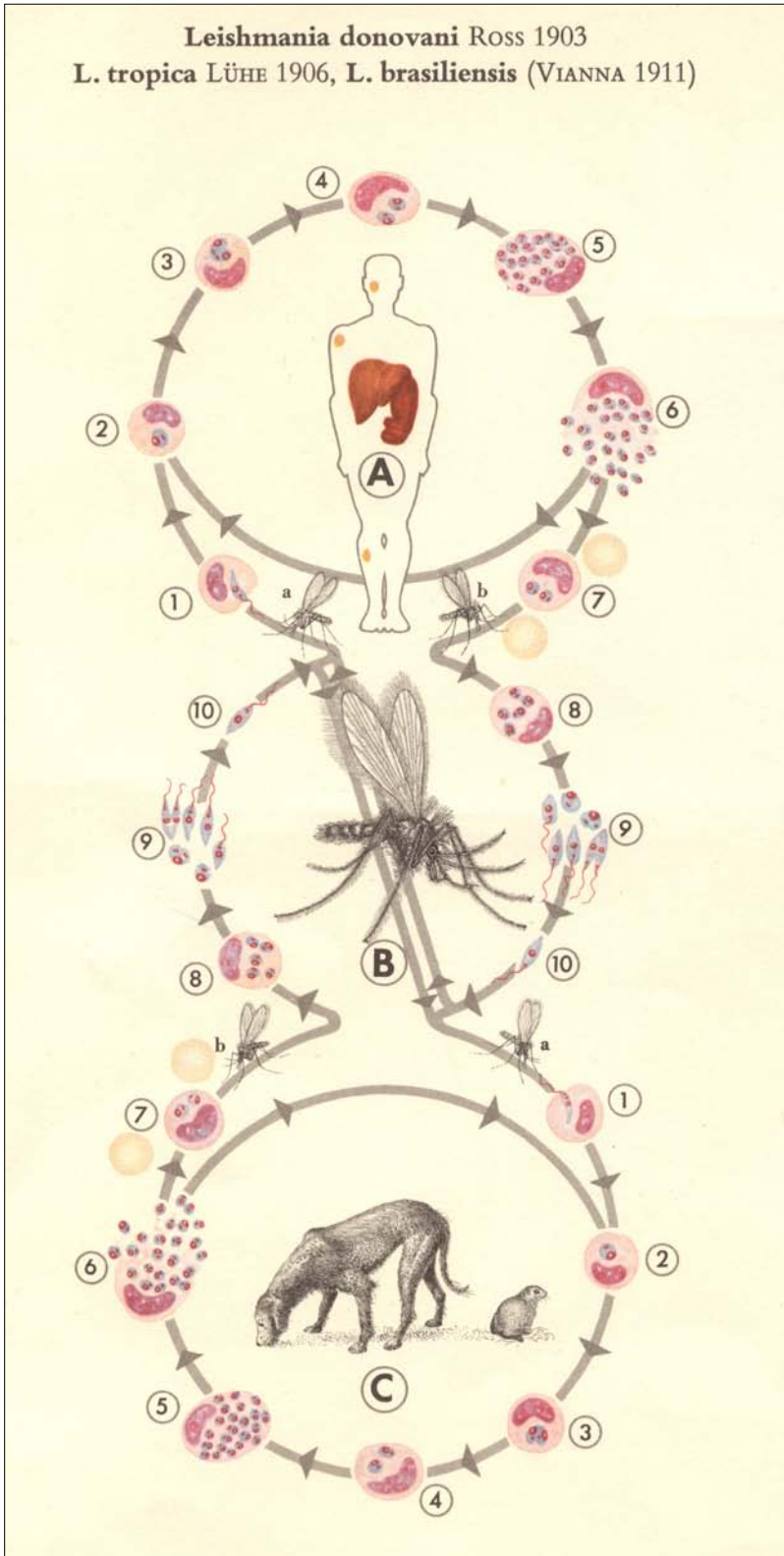


Abb. 3.2.11-3: Lebenszyklus der *Leishmania*. **A: Mensch;** **B: Sandmücke;** **C: Hund;** a: und b: Stich; 1: Übertragung der Promastigoten durch eine infizierte Sandmücke; 2-6: Entwicklungsphasen im Wirt (Mensch, Hund); 2-4: Aufnahme und Heranreifung der Amastigoten; 5-6: Bildung von neuen Amastigoten 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).

teilt werden die Phlebotominae in 6 Gattungen, von denen Arten der Gattungen *Phlebotomus*, *Lutzomyia* und *Sergentomyia* an Wirbeltieren Blut saugen. Humanmedizinisch wichtig sind nur die Arten der Gattung *Phlebotomus* als Vektoren der Leishmaniosen in der Alten Welt und *Lutzomyia* in der Neuen Welt.

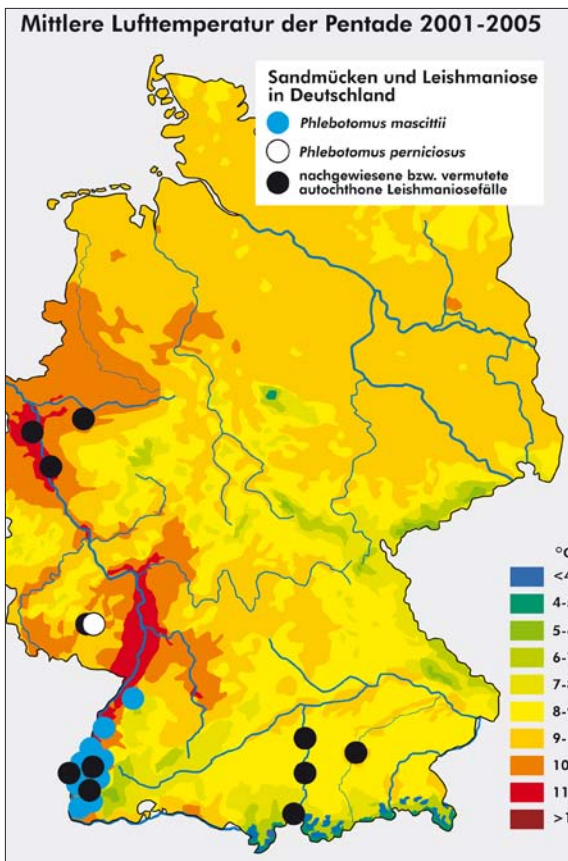
Im europäischen Mittelmeerraum einschließlich Portugal gibt es 23 Sandmückenarten, 20 Arten der Gattung *Phlebotomus* und drei der Gattung *Sergentomyia*. Letztere bevorzugen Reptilien und Vögel als Blutspender und haben keine Bedeutung als Überträger von Leishmaniosen auf den Menschen. Medizinisch am wichtigsten ist *Phlebotomus perniciosus* als gesicherter Überträger von *L. infantum* bei Hunden, Menschen und Pferden. Weit verbreitet ist auch *Phlebotomus mascitii*, die Hunde und Menschen als Blutspender bevorzugt. Bisher ist nicht sicher, ob diese Art als Überträger fungieren kann. NAUCKE & LORENZ (2012) berichten über den ersten Fall in Deutschland (Düsseldorf) einer vertikalen/horizontalen Übertragung der Leishmaniose bei Hunden. Da die Hündin nie in einem endemischen Gebiet gewesen war und Sandmücke in der Nähe bei mehreren Untersuchungen nicht gefunden wurde, wird

die Übertragung bei der Paarung diskutiert. Bei ihrem dritten Wurf war ein der Jungtiere seropositiv gegenüber *Leishmania*. Eine trans- / diaplazentare Übertragung wird vermutet.

Sandmücken 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»). Zur Deckung des Energiebedarfs ernähren sich Weibchen und Männchen von Zuckersäften (Pflanzensäfte, Nektar, Honigttau 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 Bodenfeuchte. Potenzielle 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 Larven ernähren sich von organischem Detritus, Mikroorganismen, Schimmel und durchlaufen bis zur Verpuppung vier Stadien. Je nach Temperatur ist die Entwicklung in 30 bis 330 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. Sie sind schwache Flieger, die sich meist nur wenige hundert Meter von ihren Brutplätzen entfernen.

Beim Saugen an einem infizierten Wirt können die Sandmücken parasitierte Blutzellen (Makrophagen mit Amastigoten) aufnehmen, die im Mückendarm aufgelöst werden. Die Amastigoten (neuer: Mikromastigoten) 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 aufgenommen und teilen sich zu den kleineren Amastigoten (2–5 µm). Diese werden später frei und befallen weitere Zellen (Abb. 3.2.11-3). Im Menschen findet man nur das geißelfreie (amastigote/mikromastigote) Stadium in den Makrophagen, im Darm der Mücke auch das begeißelte (promastigote) Stadium.

Abb. 3.2.11-4: Fundorte von Sandmücken und vermutete Leishmaniose in Deutschland. *P. perniciosus* gilt als sicherer Überträger von Leishmaniose. Ob *P. mascitii* auch in der Lage ist, den Erreger zu übertragen, ist noch unbekannt. Auch über die heutige Verbreitung der Sandmücke fehlen auch Untersuchungen (Graphik: T. Naucke).



Autochthone Leishmaniose in Deutschland und benachbarten Ländern

Bis jetzt wurden in Deutschland elf Leishmaniosefälle bekannt, die als autochthon angesehen werden können, 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 (Gothle 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 viszeralen Leishmaniose, für die der Hund das wichtigste Reservoir ist. In Österreich, Schweiz und Frankreich sind auch als autochthon einzuschätzende Fälle von Leishmaniosen bekannt. Leider gibt es darüber kaum Veröffentlichungen (NAUCKE 2002).

Zwei Sandmückenarten, *P. mascittii* und *P. perniciosus*, wurden bisher in Deutschland nachgewiesen. Systematische Fänge in Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz wurden bis 2014 an über 30 Orten durchgeführt. Mehr als 300 Exemplare von *P. mascittii* wurden gefangen. 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) (Abb. 3.2.11-4). Umfangreiche 2009/2010 in sieben Gebieten Bayerns durchgeführte Untersuchungen waren negativ und gaben keinen Hinweis auf das Vorkommen von Phlebotomen (HAEBERLEIN et al. 2013). Bei den bisherigen Untersuchungen verwendete man bei einbrechender Dunkelheit und über Nacht Lichtfallen (CDC-Light-Traps). Mit Erfolg wurden andere Type von Fallen wie Kohlendioxid und Duftstoffe zum Fang von Sandmücken verwendet. Am häufigsten wurden die Sandmücken während der Sommermonate Juli und August in alten Scheunen mit unbetoniertem Bodengrund 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.

In Mitteleuropa wurde *P. mascittii* außerdem in Belgien (DEPAQUIT et al. 2005, ASPÖCK et al. 2008) und neuerdings auch im Süden und Osten Österreichs nachgewiesen (NAUCKE et al. 2011, POEPL et al. 2013).

Leishmaniose als reiseassoziierte Infektionskrankheit in Deutschland

Wie bereits erwähnt, ist die Leishmaniose außerhalb Mittel- und Nordeuropas weit verbreitet. Wegen der

hohen Zahl Reisender ins Ausland ist es von Bedeutung zu erfahren, wie hoch die Anzahl der importierten Fälle ist. Die Erfassung von in Deutschland diagnostizierten Leishmaniose-Fällen am Berliner Institut für Tropenmedizin ergab für 2011 insgesamt 10 Fallmeldungen. 2 Infektionen wurden in Spanien (Mallorca) erworben. 5 weitere Infektionen stammten aus Südamerika (Bolivien, Brasilien, Ecuador, Französisch-Guyana, Venezuela) und je eine Infektion aus Ghana, Georgien/Kasachstan und der Dominikanischen Republik (RKI 2012). Für 2012 lagen insgesamt 18 Fälle von Leishmaniose-Infektionen vor. Acht Reisende infizierten sich in Südeuropa (Spanien 4 – davon 3 auf Mallorca – und jeweils 1 Infektion in Italien, der Türkei und Zypern, sowie Bulgarien). 1 weiterer Fall stammte aus Spanien bei bekannter HIV-Koinfektion. 7 Fälle wurden in Süd- und Mittelamerika (Bolivien 3, Costa Rica 3, Peru 1). Ferner wurden je 1 Infektion in Afrika (Namibia) und Iran erworben (RKI 2013).

Der Klimawandel und die Ausbreitung der Sandmücke

In der Regel treten Sandmücken in Europa zum ersten Mal im Jahr auf, wenn die Nachttemperatur dreimal hintereinander nicht unter 20 °C sinkt. Das ist in Südfrankreich, Norditalien, Nordspanien, Portugal, Ex-Jugoslawien und Nordgriechenland etwa ab Ende 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 - ROECKNER & JACOB – Abb. 1.1-19). Diese Vermutung wird auch durch FISCHER et al. (2010 und 2011) unterstützt. Sie kommen mit Hilfe von Klimamodellen ausgehend von den IPCC-Szenarien A1B und A2 zu dem Schluss, dass die klimatischen Bedingungen in den nächsten Jahrzehnten für die Ausbreitung der Sandmücke in Mitteleuropa besser werden. Aufgrund ihrer geringen Flugfähigkeit werden die Sandmücken jedoch nicht aus eigener Kraft das für sie geeignete Gebiet komplett besiedeln können.

Leishmaniose ist eine auf Klimaänderungen reagierende Krankheit. Das Auftreten der Leishmaniose in anderen geographischen Regionen ist in vielen Fällen durch deutliche saisonale Schwankungen charakterisiert. Man geht davon aus, dass klimatische Faktoren die treibende Kraft sind. Eine enge Beziehung zwischen klimatischen Bedingungen, Sandmückenvermehrung und Leishmaniose ist erkennbar. Von den wenigen vorhandenen Studien weiß man, dass das Auftreten von Leishmaniose in Bahia (Brasilien), Costa Rica und Kolumbien mit der El Niño und Southern Oscillation (ENSO) assoziiert ist. Untersuchungen in Sudan und Tunesien zeigen, dass das Auftreten viszeraler Leishmaniose mit Regenfällen in den vorangegangenen Jahren korreliert ist. WHO (2010).

Änderungen der Temperatur, Regenfälle und Luftfeuchtigkeit werden autökologische Effekte auf die Vektoren und Reservoirwirte haben. Dadurch können sie zu Veränderungen in ihrer Verbreitung führen. Kleine Änderungen in der Temperatur können ebenfalls einen großen Einfluss auf die Entwicklung des Parasiten in der Sandmücke bewirken. Eine viszerale Leishmaniose-Epidemie brach in Nordost-Brasilien bei Menschen aus, die nach einer langen Trockenheit in die Städte migrieren mussten (WHO 2010).

Durch die zu erwartenden Erderwärmung kann sich das Vorkommen der Sandmücke und der Leishmaniose auf Regionen ausdehnen, die bis heute frei von dieser Krankheit waren. Es ist anzunehmen, dass die aktuelle Ausbreitung der Leishmaniose nach Norditalien mit der Ausdehnung des Verbreitungsgebietes der Sandmücke einhergeht.

Diagnostik

Der direkte Weg ist der mikroskopische Nachweis der intrazellulären Parasiten mit Hilfe z.B. einer Giemsa-Färbung. Hierzu wird eine Probenahme z.B. aus einer kutanen Läsion oder einem inneren Organ vorgenommen. Durch den Einsatz der PCR bei einer Blutprobe oder Knochenmark kann die *Leishmania*-DNA identifiziert werden. Der indirekte Weg ist der Nachweis von spezifischen Antikörpern im Blutserum. Hierzu stehen mehrere Verfahren (z.B. ELISA) zur Verfügung. Es gibt zwei weitere serologische Verfahren z.B. den rK39 antigen Test, der sich für die Feldarbeit gut eignet. Trotz der technischen Fortschritte ist die Diagnostik der Krankheit nicht immer sicher. Man sollte daher mehrere Verfahren gleichzeitig anwenden.

Bei Hunden kann die Inkubationszeit der Leishmaniose je nach Status des Immunsystems (humorale oder zelluläre Immunantwort) bis zu 7 Jahre dauern. Allein im europäisch-mediterranen Raum kennt man bis heute etwa 30 genetisch unterschiedliche *L. infantum*

Stämme. Dementsprechend kann es regional zu unterschiedlichen klinischen Krankheitsverläufen kommen (NAUCKE 2007).

Prävention

Die Verwendung von gut wirksamen geprüften Repellents ist von Bedeutung. Eine regelmäßige (nach den Angaben des Herstellers) Behandlung der Hunde mit einem der zugelassenen Präparate kann das Infektionsrisiko stark reduzieren (NAUCKE 2007, OTRANTO et al. 2007). Seit 2012 gibt es eine durch Virbac vertriebene Leishmaniose Impfung für Hunde, die einen zusätzlichen Schutz zu Repellentien bietet. Bei der Impfung werden keine Erreger sondern Proteine zur Modulation des Immunsystems verwendet. Drei Impfungen sind anfangs erforderlich und danach muss jedes Jahr eine Auffrischungsimpfung erfolgen, denn die Impfung verhindert eine Infektion nicht. Kranke Hunde dürfen nicht geimpft werden.

Die Leishmanien leben geschützt in den Zellen (z.B. Makrophagen) ihrer Wirte. Dadurch können sie durch die Antikörper des Immunsystems nicht erfasst werden. Da die Wirkungsweise der meisten Impfungen darauf beruht, die Krankheitserreger mithilfe von Antikörpern zu inaktivieren, ist die Entwicklung einer Impfung bis heute sehr schwierig. Beruhend auf der Aktivierung von T-Zellen (Bestandteil des Immunsystems) versucht man an der Charité in Zusammenarbeit mit Experten u.a. aus Indien, Tunesien und Israel eine Impfung für den Mensch zu entwickeln, die bei Mäusen erfolgreich getestet wurde (DAS et al. 2014). Zunächst analysieren sie das Erbmaterial verschiedener Antigene in unterschiedlichen *Leishmania*-Arten. Dann werden die Reaktionen von T-Zellen auf diese *Leishmania*-Arten aus dem Blut von infizierten Patienten untersucht. Aus den Daten beider Analysen entwickeln die Forscher die entsprechenden Antigene für einen Impfstoff.

Therapie

Für den Menschen gibt unterschiedliche Mittel gegen Leishmaniose. Nach Angaben der WHO (2010) gehören pentavalente Antimoniate (z.B. Megluminantimonat) seit Jahrzehnten zu den Standardmedikamenten gegen die viszerale Leishmaniose. Weitere Medikamente stellen Liposomales Amphotericin B, Pentamidine, Paromomycin, Ketoconazole und Miltefosine dar. Diese Präparate werden weltweit in unterschiedlichen Dosen und auch kombiniert angewendet. Die Erfolge sind sehr variabel. WHO (2010) gibt konkrete Empfehlungen zur Dosis und Häufigkeit der Anwendung.

Die durch *Leishmania infantum* verursachte Leishmaniose ist bei Hunden nicht heilbar. Bei Nichtbehandlung sterben bis zu 90% der Tiere innerhalb eines Jahres.

Derzeit gibt es mehr als 10 verschiedene therapeutisch wirksame Substanzen, die beim Hund zur Behandlung (Linderung der Symptomatik) einer Leishmaniose eingesetzt werden können. Man unterscheidet grob zwischen Immunmodulatoren, Leishmanistaten und Leishmaniziden. Letztere werden beim Hund meist nur einmal eingesetzt (Gefahr der Resistenzbildung). Um entscheiden zu können welches Präparat, in welcher Dosierung, evtl. in welcher Kombination mit anderen Präparaten gerade eingesetzt werden sollte, ist es nötig, dass ein chronisch kranker Hund gut überwacht wird, d.h.: alle drei Monate ein Differenzialblutbild und eine klinische Chemie, alle sechs Monate eine Serumweißelektrophorese, alle 12 Monate einen Leishmanien Antikörper Status.

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. Allein die Tierärzte des deutschen Vereins »Parasitus Ex e.V.« behandelten im Zeitraum 2004–2007 etwa 2.000 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. Um diese potenzielle Gefahr nicht zu vergrößern, sollte die Einfuhr von Hunden und Katzen aus Risikoländern begrenzt werden; diese nimmt in den letzten Jahren kontinuierlich zu (pers. Mitt. des deutschen Vereins »Parasitus Ex e.V.«). Die Information für Reisende, ihre Hunde nicht in südeuropäische Länder mitzunehmen, sollte verbessert werden, z.B. über die Medien.

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

Global betrachtet steigt die Anzahl der Todesfälle seit Jahren dramatisch und kontinuierlich an, obwohl die Medikamente nach Angabe der WHO (2010) billiger geworden sind.

Literatur

ASHFORD, R.W. (2001): Leishmaniasis. In Service

M.W.: The encyclopedia of arthropod-transmitted infections. of man and domesticated animals. CABI Publishing, CAB International, Wallingford, Oxon, UK: 269-279

ASPÖCK, H., T. GERERSDORFER, H. FORMAYER, J. WALOCHNIK (2008): Sandflies and sandfly-borne infections of humans in Central Europe in the light of climate change. Wien. Klin. Wochenschr. 120 (Suppl. 4): 24-29.

BOGDAN, C., G. SCHÖNIAN, A.-L. BANULS, M. HIDE, F. PRATLONG, E. LORENZ, M. RÖLLINGHOFF & R. MERTENS (2001): Visceral leishmaniasis in a German child who has never entered a known endemic area: Case report and review of the literature. Clin Infect. Dis. 32(2): 302-306.

DAS, S., A. FREIER, T. BOUSSOFFARA, S. DAS, D. OSWALD, F. O. LOSCH, M. SELKA, N. SACERDOTI-SIERRA, G. SCHÖNIAN, K.-H. WIESMÜLLER, K. SEIFERT, M. SCHROFF, C. JUHLS, C. L. JAFFE, S. ROY, P. DAS, H. LOUZIR, S. L. CROFT, F. MODABBER & P. WALDEN (2014): Modular Multiantigen T Cell Epitope-Enriched DNA Vaccine Against Human Leishmaniasis. Sci. Transl. Med. 6, 234ra56.

DEPAQUIT, J., NAUCKE, T. J., SCHMITT, C., FERTÈ, H., LÈGER, N. (2005): A molecular analysis of the subgenus *Transphlebotomus* Artemiev, 1984 (*Phlebotomus*, Diptera, Psychodidae) inferred from ND4 mtDNA with new northern records of *Phlebotomus mascittii* Grassi, 1908. Parasitol. Res. 95(2): 113-116.

DESJEUX, P. (2001): Worlwide increasing risk factors for leishmaniasis – Med. Microbiol. Immunol. 190: 77-79.

DESJEUX, P., B. PIOT, K. O'NEILL & J. P. MEERT (2001): Co-Infections of *Leishmania*/HIV in South Europa (in French) – Médecine Tropicale 61: 187-193.

FISCHER, D., S. M. THOMAS & C. BEIERKUHNLEIN (2010): Temperature derived potential for the establishment of phlebotomine sandflies and visceral leishmaniasis in Germany. Geospatial Health, 5 (1) 59-69.

FISCHER, D., P. MOELLER, S. M. THOMAS, T. J. NAUCKE & C. BEIERKUHNLEIN (2011): Combining climatic projections and dispersal ability: A method for estimating the responses of sandfly vector species to climate change. PLOSNTDS 5, 11, e1407.

GOTHE, R. (1991): Leishmaniosen des Hundes in Deutschland : Erregerfauna und Biologie, Epidemiologie, Klinik, Pathogenese, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. Kleintierpraxis 36(2): 69-84.

HAEBERLEIN, S., D. FISCHER, S. M. THOMAS, U. SCHLEICHER, C. BEIERKUHNLEIN & C. BOGDAN (2013): First assessment fort he presence of phlebotomine vectors in Bavaria, Southern Germany, by combined distribution modeling and field surveys. PLOS ONE. 8, 11, e8 1088.

KÖHLER, K., M. STECHELE, U. HETZEL, M. DOMINGO, G. SCHÖNIAN, H. ZAHNER & H. BURKHARDT (2002): Cutaneous leishmaniasis in a horse in Southern Germany caused by *Leishmania infantum*. Vet. Parasitol. 109: 9-17.

NAUCKE, T. J. & C. SCHMITT (2004): Is leishmaniasis

- becoming endemic in Germany? Int. J. Microbiol. 293, Suppl. 37: 179-181.
- NAUCKE, T. J. (2001): Leishmaniose – Eine Tropenkrankheit in Europa. Der Hund 7: 34-37.
- NAUCKE, T. J. (2002): Leishmaniose, eine Tropenkrankheit und deren Vektoren (Diptera, Psychodidae Phlebotominae) in Mitteleuropa. Denisia. 184: 163-178.
- NAUCKE, T. J. (2007): Leishmaniose – Einzug in Deutschland. Tierärztl. Umschau 62: 115-120.
- NAUCKE, T. J., S. LORENTZ, F. RAUCHENWALD & H. ASPÖCK (2011): *Phlebotomus (Transphlebotomus) mascitti* Grassi, 1908, in Carinthia: first record of the occurrence of sandflies in Austria (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). Parasitol. Res. 109:1161-1164.
- NAUCKE, T. J. & S. LORENTZ (2012): First report of venereal and vertical transmission of canine leishmaniosis from naturally infected dogs in Germany. Parasites & Vectors 2012, 5:67. <http://www.parasitesandvectors.com/content/5/1/67>.
- OTRANTO, D., P. PARADIES, R. P. LIA, M. S. LATROFA, G. TESTINI, C. CANTACESSI, N. MENCKE, G. GALLI, G. CAPELLI & D. STANNECK (2007): Efficacy of a combination of 10% imidacloprid / 50% permethrin for the prevention of leishmaniasis in kennel dogs in an endemic area. Vet. Parasitol. 144, 270-278
- PIEKARSKI, G. (1962): Medizinische Parasitologie in Tafeln. Bayer AG Leverkusen, Pharmazeutisch-wissenschaftliche Abteilung.
- POEPPL, W., A. G. OBWALLER, M. WEILER, H. BURGMANN, G. MOSEDER, S. LORERNTZ, F. RAUCHENWALD, H. ASSPÖCK, J. WALOCHNIK & T. J. NAUCKE (2013): Emergence of sandflies (Phlebotominae) in Austria, a Central European Country. Parasitol. Res. 112: 4231-4237.
- RKI (Robert-Koch-Institut) (2012): Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und public health. Reiseassoziierte Krankheiten 2011. 29. Oktober 2012 / Nr. 43.
- RKI (Robert-Koch-Institut) (2013): Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und public health. Reiseassoziierte Krankheiten 2012. 28. Oktober 2013 / Nr. 43.
- WEIZEL, T., N. MUHLBERGER, T. JELINEK, M. SCHUNK, S. EHRHARD, C. BOGDAN et al. (2004): Imported leishmaniasis in Germany 2001 bis 2004. Data of the SIMPID Surveillance Network. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 24: 471-476.
- WHO (World Health Organization) (2010): Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010 Technical Report Series 949. Geneva. 202 pp.
- ZINK, A. R., M. SPIGELMAN, B. SCHRAUT, CH. L. GREENBLATT, A. G. NERLICH & H. D. DONOGHUE (2006): Leishmaniasis in Ancient Egypt and Upper Nubia (Letter). Emerging Infectious Diseases. Vol. 12, Nr. 10.

Kontakt:

Dr. Torsten Naucke

Parasitus Ex e. V.

Niederkassel

Dr. Jose L. Lozán

Universität Hamburg - Wissenschaftliche Auswertungen
Hamburg

Dr. Rolf Garms

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Hamburg

Naucke, T. J., R. Garms & J. L. Lozán. (2014): Die Leishmaniose - eine potenzielle Gefahr in Mitteleuropa. In: Lozán, J. L., Grassl, H., Karbe, L. & G. Jendritzky (Hrsg.). Warnsignal Klima: Gefahren für Pflanzen, Tiere und Menschen. 2. Auflage. Elektron. Veröffent. (Kap. 3.2.11) - www.klima-warnsignale.uni-hamburg.de.