Tierärztl. Umschau 68, 121– 125 (2013)

Aus dem [1]Institut für Zoologie, Fachgruppe Parasitologie der Universität Hohenheim, Stuttgart, dem Verein [2]Parasitus Ex e. V., Niederkassel sowie der [1]Laboklin GmbH, Bad Kissingen

Nicht-vektorassoziierte Übertragung der caninen Leishmaniose in Deutschland

von Torsten J. Naucke[1] und Susanne Lorentz[2]

(3 Abbildungen, 16 Literaturangaben)
Kurztitel: *Nicht-vektorassoziierte Übertragung der Leishmaniose*
Stichworte: *Leishmaniose – venerische Übertragung – transplazentare Übertragung – Serokonversion – Hunde*

Zusammenfassung
In Deutschland leben mittlerweile rund 20.000 mit Leishmaniose infizierte Hunde. Vor allem der Import von Tieren aus endemischen Gebieten und reisebegleitende Hunde führen zum Anstieg der Leishmaniose-Fälle. Neben der epidemiologisch bedeutsamsten Übertragung des Erregers durch Sandmücken, werden zunehmend auch eine venerische Übertragung durch erregerhaltige Samenflüssigkeit und/oder eine trans-/diaplazentare Übertragung der Leishmanien von infizierten Hündinnen auf ihre Welpen diskutiert. In diesem Artikel werden anhand eines aktuellen Fallberichts über eine an Leishmaniose erkrankte Boxer-Hündin und ihre Nachkommen die Auswirkungen einer nicht-vektorassoziierten Erregerübertragung in Deutschland erörtert.

Abstract
Non-sandfly transmission of canine leishmaniasis
Key words: Leishmaniasis – venereal transmission – transplacental transmission – seroconversion – dogs
Around 20,000 Leishmania-infected dogs are already living in Germany. Increasing numbers of dogs are becoming infected as a result of travelling to endemic areas, or being imported from these regions. Besides the well-known and epidemiologically most significant transmission of the pathogen by sandflies, venereal transmission by pathogen-containing semen and/or trans/-diaplacental transmission of Leishmania infantum from infected bitches to the puppies have been increasingly discussed. Based on a recent case report of a naturally infected bitch and her offspring, this article discusses the implications of a possible pathogen transmission in absence of the invertebrate vector in Germany.

1 Einleitung

Die canine Leishmaniose ist eine äußerst ernstzunehmende parasitäre Infektionskrankheit, die häufig zum Tod der Tiere führt. Nach der Infektion und während der Inkubationszeit, die zwischen wenigen Monaten und bis zu sieben Jahren variieren kann, kommt es zur Ausbreitung der Parasiten in die inneren Organe. Da Leishmanien nahezu alle Organsysteme des Körpers befallen können, stellt sich der Krankheitsverlauf sehr vielfältig dar. Die Hauptgründe für das Vorstellen bei einem Tierarzt sind jedoch meist Inaktivität oder lethargisches Verhalten, Bewegungsstörungen sowie Abmagerung und Appetitlosigkeit. Bei einem Großteil der erkrankten Tiere zeigen sich überdies Hautveränderungen, wie eingerissene Ohrränder, Alopezie oder Schuppenbildung. Typische Laborbefunde umfassen unter anderem ein erhöhtes Gesamteiweiß zusammen mit einer Hypalbuminämie und einer Hypergammaglobulinämie *(Solano-Gallego et al., 2011).*

Der Erreger ist in Europa der einzellige Blutparasit *Leishmania infantum.* Epidemiologisch am bedeutsamsten ist die Übertragung der Leishmanien durch den Stich von dämmerungs- oder nachtaktiven Sandmücken der Gattung *Phlebotomus.*

Die Verbreitung der Leishmaniose ist dementsprechend eng mit dem Vorkommen der Überträgermücken verknüpft. Endemisch tritt sie in Asien, Lateinamerika und im Mittelmeerraum auf. Nach konservativen Schätzungen sind in den betroffenen europäischen Regionen von insgesamt 15 Millionen Hunden 2,5 Millionen Tiere mit Leishmaniose infiziert *(Moreno und Alvar, 2002).*

Der Import von infizierten Hunden aus endemischen Gebieten und reisebegleitende Tiere haben auch zu einer Zunahme der Leishmaniose-Fälle in bislang nicht-endemischen Gebieten geführt. So leben allein in Deutschland mittlerweile rund 20.000 mit Leishmaniose infizierte Hunde *(Naucke et al., 2008).*

Zum indirekten Erregernachweis über

Abb. 1: Epidemiologisch am bedeutsamsten ist die Übertragung der Leishmaniose durch Sandmücken. © *Naucke*

spezifische Serumantikörper gegen Leishmanien (IgG) wird die quantitative Serologie mittels ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) oder IFAT (Immunfluoreszenz-Antikörper-Test) empfohlen *(Solano-Gallego et al., 2011)*. Fragliche Testergebnisse können zusätzlich durch einen mikroskopischen Erregernachweis oder PCR (Polymerasekettenreaktion) abgeklärt werden.

2 Durch Sandmücken übertragene Infektionen

Sandmücken oder Phlebotomen sind etwa zwei Millimeter kleine sandfarbene Stechmücken (Abb. 1), die in Europa vor allem in den Mittelmeerstaaten, etwa in Griechenland, Italien, Südfrankreich, Spanien und Portugal, verbreitet sind. Hunde müssen bei Reisen in diese Regionen entsprechend geschützt werden. Parallel zu der seit letztem Jahr möglichen Impfung empfiehlt sich eine Expositionsprophylaxe durch Halsbänder oder Spot-on-Präparate mit synthetischen Pyrethroiden, die eine abschreckende (repellierende) Wirkung auf die blutsaugenden Parasiten besitzen (z. B. Advantix®, Spot-on Lösung, Bayer).

Obwohl Deutschland nach wie vor als nicht-endemisch für Leishmaniose gilt *(Mencke, 2012)*, wurde auch hier bereits über das Vorkommen zweier Sandmücken-Arten berichtet. So erfolgte vor einigen Jahren der Nachweis von *Phlebotomus (P.) perniciosus,* einer Sandmückenart mit nachgewiesener Vektorfunktion, im Süden von Rheinland-Pfalz zwischen Saarbrücken und Kaiserslautern an drei verschiedenen Standorten. Zusätzlich fanden sich zahlreiche Exemplare von *P. mascittii* an verschiedenen Standorten in Baden-Württemberg sowie in der Nähe des rheinland-pfälzischen Cochem an der Mosel (Abb. 2) *(Naucke und Lorentz, 2012; Naucke et al., 2008; Naucke und Schmitt, 2004)*. Die Überträgerfunktion von *P. mascittii* konnte noch nicht bestätigt werden.

3 Alternative Infektionswege

Das Risiko einer autochthonen Übertragung der Leishmanien in Abwesenheit der Vektoren ist bislang vergleichsweise wenig untersucht. Es wurden aber bereits wiederholt Infektionen bei Hunden in nicht-endemischen Gebieten und ohne bekannte Reisetätigkeiten beschrieben.

Mittlerweile wurde die direkte nicht-vektorassoziierte Übertragung der humanen und caninen Leishmaniose durch Leishmanien-haltige Blutkonserven bestätigt *(de Freitas et al., 2006; Owens et al., 2001)*. Als Konsequenz forderte *Mencke (2012)*, dass auch in nicht-endemischen Gebieten Richtlinien sicherstellen, dass Blutkonserven frei von Infektionserregern sind. Auch für Deutschland besteht die Gefahr, dass infizierte Hunde ohne klinische Symptomatik zur Blutspende herangezogen werden.

Darüber hinaus gibt es in jüngerer Zeit vermehrt Hinweise auf die transplazentare und venerische Übertragung des Erregers. So haben beispielsweise Untersuchungen an infizierten Rüden gezeigt, dass Leishmanien bei genitalen Manifestationen mit der Samenflüssigkeit ausgeschieden werden können, was die These einer venerischen Übertragung stützt *(Diniz et al., 2005; Manna et al., 2012)*.

Als eine Erklärung für überraschend hohe Infektionsraten in nordamerikanischen Foxhound-Zuchten wird dagegen häufiger die Möglichkeit einer transplazentaren Erregerübertragung diskutiert.

Abb. 2: Geografische Verbreitung von Sandmücken in Deutschland (nach Naucke und Lorentz, 2012)

Dort konnten bislang auch noch keine mit Leishmanien infizierten Sandmücken nachgewiesen werden *(Boggiatto et al., 2011).*

4 Fallbericht aus Deutschland

Im April 2012 wurde der erste Bericht über eine nicht-vektorassoziierte Erregerübertragung bei Hunden in Deutschland veröffentlicht *(Naucke und Lorentz, 2012).* Dabei handelt es sich um die Beschreibung des Falls einer siebenjährigen Boxer-Hündin, die nach Aussage ihrer Besitzerin die Region um Düsseldorf – außer für einen kurzen Aufenthalt in Dänemark – nie verlassen hatte. Die Besitzerin stellte die Hündin im Frühjahr 2011 beim Tierarzt vor. Das Tier war lethargisch und wies ulzerierende Hautveränderungen, unter anderem an den Ohren, auf.

Die Laboruntersuchungen offenbarten typische Parameterveränderungen einer Leishmaniose, wie Hyperproteinämie, Hypalbuminämie, Hypergammaglobulinämie sowie einen leicht verringerten Albumin/Globulin-Quotienten (Abb. 3).

Serologische Tests wiesen zudem deutlich erhöhte Antikörper-Spiegel nach (ELISA 72, cut off-Wert >5 Antikörpereinheiten *(nach Mettler et al., 2005);* IFAT 1:2.000, cut off-Wert 1:50, MegaScreen®, MegaCor, Österreich), die den Leishmaniose-Verdacht bei dem Tier bestätigten.

Die Boxer-Hündin hatte dreimal geworfen. Der Vater († 2010) des ersten (2008) und zweiten Wurfes (2009) wurde bei diversen Hundeschauen, unter anderem in Bulgarien, Slowenien und Kroatien, vorgestellt und mehrfach bei längeren Aufenthalten in einer Deckstation in Südspanien als Deckrüde eingesetzt. Der Vater des dritten Wurfes (2010, zwei männliche und drei weibliche Welpen) wird zurzeit noch als Deckrüde eingesetzt.

4.1 Vektorielle Übertragung

Da Sandmücken in Deutschland wiederholt nachgewiesen wurden, konnte eine vektorielle Erregerübertragung bei der Boxer-Hündin nicht von vorneherein ausgeschlossen werden. Die theoretische Verbreitungsgrenze der Mücken stellt die sogenannte 10° C-Jahresisotherme dar. Demnach wären Sandmücken in Deutschland bis in die Region um Frankfurt und entlang des Rheingrabens bis Köln zu erwarten *(Naucke, 2007).*

Für eine nicht-vektorassoziierte Übertragung sprechen in diesem Fall allerdings weitreichende – und bis heute erfolglose – Versuche der Autoren dieses Artikels, Sandmücken in der Heimatregion der Boxer-Hündin nachzuweisen. So erbrachten weder Dutzende seit 1999 aufgestellte Fallen in dem Gebiet Köln/Düsseldorf/Bonn noch die nach 2010 intensivierte Suche speziell in der Düsseldorfer Umgebung einen Hinweis auf das Vorkommen der Vektoren *(Naucke, unpublizierte Daten).*

4.2 Venerische Übertragung

Wie bereits geschildert, können Leishmanien mit der Samenflüssigkeit ausgeschieden werden. Also könnte auch die Hündin in dem beschriebenen Fall beim Deckakt mit einem der beiden Rüden infiziert worden sein. Dass eine venerische Übertragung möglich ist, wurde jüngst in einer Studie gezeigt. In dieser brasilianischen Untersuchung wurden ein Dutzend Leishmaniose-negative Hündinnen in Abwesenheit des natürlichen Vektors gehalten und zudem regelmäßig mit Antiparasitika behandelt. Nach Anpaarungen mit Leishmanien ausscheidenden Rüden konnte am Ende bei sechs Hündinnen mittels PCR eine Infektion nachgewiesen werden *(Silva et al., 2009).*

4.3 Trans-/Diaplazentare Übertragung

Nachdem die Leishmaniose bei der Boxer-Hündin diagnostiziert wurde, erfolgten im Sommer 2011 zusätzlich serologische Untersuchungen bei den fünf im Frühjahr 2010 geborenen Welpen des dritten Wurfes. Ergebnis: Ein weiblicher Nachkomme, der die Heimatregion nie verlassen hatte, erwies sich ebenfalls als Leishmaniose-positiv (ELISA 78; IFAT 1:4.000). Bei den anderen vier Welpen ergaben sich keine Hinweise auf eine Infektion.

Die ergebnislose Suche nach Vektoren in der Düsseldorfer Region ließ vermuten, dass sich der seropositive Welpe nicht über den Stich einer Sandmücke, sondern bereits im Mutterleib infizierte. Entsprechende Studien mit natürlich oder experimentell infizierten Hündinnen belegen die Möglichkeit der vertikalen Erregerübertragung auf die Welpen *(Boggiatto et al., 2011; Rosypal et al., 2005; da Silva et al., 2009).*

Dieser Bericht über eine Boxer-Hündin und ihre Nachkommen war demnach der erste in Deutschland dokumentierte Fall einer venerischen und trans-/diaplazentaren Übertragung der Leishmaniose bei Hunden.

5 Späte Serokonversion

Mittlerweile ergaben sich im Fall der Düsseldorfer Boxer-Hündin noch weitere Erkenntnisse, die nicht in den bereits veröffentlichen Bericht eingeflossen sind. So erwiesen sich im Jahr 2012 bei erneuten serologischen Untersuchungen ein weiterer weiblicher Nachkomme (27.06.2011: ELISA 0, IFAT 1<50; 24.09.2012: ELISA 82, IFAT 1:8.000) sowie ein männlicher Nachkomme *(mündliche Benachrichtigung)* der Hündin als Leishmaniose-positiv.

Anlass für die wiederholten Tests waren deutliche Anzeichen einer Leishmaniose-Erkrankung bei dem knapp zwei Jahre alten männlichen Nachkommen. Dieser Hund war Ende April/Anfang Mai 2011 von den Besitzern bei einer Reise in die Toskana mitgeführt worden. Eine Infektion des Hundes durch den Stich einer Sandmücke ist jedoch trotz des Aufenthaltes in dem Endemiegebiet zweifelhaft. So beginnt die Sandmückensaison dort erst Ende Mai. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Überträgermücken die Einzeller selbst erst aufnehmen müssen. Nach der anschließenden Vermehrung der Leishmanien im Insekt wäre die Übertragung auf einen Endwirt frühestens Mitte Juni möglich.

Der (zweite) weibliche seropositive Nachkomme verblieb bei der Besitzerin des Muttertieres und hat die Heimatregion noch nie verlassen.

Die neuerlichen Serokonversionen bei den beiden Nachkommen können durchaus als überraschend bezeichnet werden. So konnte zwar in der Vergangenheit bereits gezeigt werden, dass Hunde über verschieden lange Zeiträume seronegativ bleiben können. Allerdings geht man allgemein

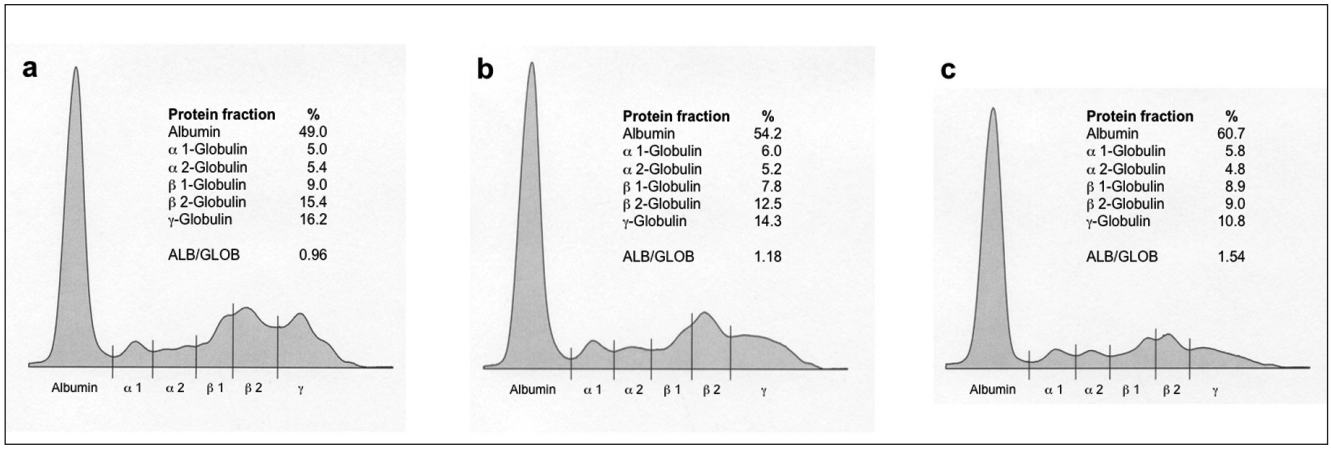

Abb. 3: Ergebnisse der 2011 durchgeführten Serumelektrophoresen der Boxer-Hündin und zwei ihrer Welpen aus dem dritten Wurf. Serumantikörper gegen Leishmanien (ELISA, IFAT) wurden zuvor bei der Hündin (a) und einem der Welpen (b) nachgewiesen. Die Elektrophoresekurven offenbarten in beiden Fällen eine charakteristische Hypergammaglobulinämie sowie einen erniedrigten Albumin/Globulin-Quotienten. Die Werte eines serologisch negativen Welpen (c) lagen innerhalb der Normbereiche (aus Naucke und Lorentz, 2012).

davon aus, dass es von der Infektion bis zur Serokonversion im Mittel nur drei bis fünf Monate dauert *(Moreno und Alvar, 2002)*.

6 Fazit

Der Fall der Düsseldorfer Boxer-Hündin zeigt, dass das Vermeiden von Reisen in endemische Leishmaniose-Gebiete möglicherweise nicht ausreichend ist, um eine Infektion zu vermeiden. Stattdessen sollten weitere Strategien, wie etwa Bluttests bei zur Zucht eingesetzten Hunden, überdacht werden.

Aufgrund der in diesem Artikel beschriebenen überraschend späten Serokonversion bei zwei Nachkommen einer mit Leishmaniose infizierten Hündin scheint bei jungen Hunden zudem ein erhöhtes Risiko falsch negativer Ergebnisse bei Anwendung serologischer Untersuchungsmethoden zu bestehen. Wie bei allen unklaren, klinisch unauffälligen und dennoch verdächtigen Hunden könnte dann eine Untersuchung mittels PCR die Diagnose absichern.

Danksagung

Der Artikel entstand mit freundlicher Unterstützung von Bayer HealthCare Deutschland.

Literatur

1. Boggiatto, P. M., K. N. Gibson-Corley, K. Metz, J. M. Gallup, J. M. Hostetter, K. Mullin, C. A. Petersen (2011): Transplacental transmission of Leishmania infantum as a means for continued disease incidence in North America. PLoS Negl. Trop. Dis. 5(4):e1019.

2. da Silva, S. M., V. M. Ribeiro, R. R. Ribeiro, W. L. Tafuri, M. N. Melo, M. S. Michalick (2009): First report of vertical transmission of Leishmania (Leishmania) infantum in a naturally infected bitch from Brazil. Vet. Parasitol. 166, 159-162.

3. de Freitas, E., M. N. Melo, A. P. da Costa-Val, M. S. Michalick (2006): Transmission of Leishmania infantum via blood transfusion in dogs: potential for infection and importance of clinical factors. Vet. Parasitol. 15, 159-167.

4. Diniz, S.A., M. S. Melo, A. M. Borges, R. Bueno, B. P. Reis, W. L. Tafuri, E. F. Nascimento, R. L. Santos (2005): Genital lesions associated with visceral leishmaniasis and shedding of Leishmania sp. in the semen of naturally infected dogs.
Vet. Pathol. 42, 650-658.

5. Manna, L., O. Paciello, R. D. Morte, A. E. Gravino (2012): Detection of Leishmania parasites in the testis of a dog affected by orchitis: case report. Parasit. Vectors. 5:216.

6. Mencke, N. (2012): Die Bedeutung der caninen Leishmaniose in nicht-endemischen Gebieten unter besonderer Berücksichtigung der Situation in Deutschland. Prakt. Tierarzt. 93, 390-402.

7. Moreno, J., J. Alvar (2002): Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. Trends Parasitol. 18, 399-405.

8. Mettler, M., F. Grimm, G. Capelli, H. Camp, P. Deplazes (2005): Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assays, an immunofluorescent-antibody test, and two rapid tests (immunochromatographic-dipstick and gel tests) for serological diagnosis of symptomatic and asymptomatic Leishmania infections in dogs. J. Clin. Microbiol. 43, 5515-5519.

9.. Naucke, T. J., C. Schmitt: (2004): Is leishmaniasis becoming endemic in Germany? Int. J. Med. Microbiol. 293 (Suppl 37), 179-181.

10. Naucke, T. J. (2007): Leishmaniose – Einzug in Deutschland. Tierärztl. Umschau, 62, 495-500.

11. Naucke, T. J., B. Menn, D. Massberg, S. Lorentz (2008): Sandflies and leishmaniasis in Germany. Parasitol. Res. 103 (Suppl 1): 65-68.

12. Naucke, T. J., S. Lorentz (2012): First report of venereal and vertical transmission of canine leishmaniosis from naturally infected dogs in Germany. Parasit.Vectors. 5:67.

13. Owens, S. D. , D. A. Oakley, K. Marryott, W. Hatchett, R. Walton, T. J. Nolan, A. Newton, F. Steurer, P. Schantz, U. Giger (2001): Transmission of visceral leishmaniasis through blood transfusions from infected English foxhounds to anemic dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 15, 1076-1083.

14. Rosypal, A. C., G. C. Troy, A. M. Zajac, G. Frank, D. S. Lindsay (2005): Transplacental transmission of a North American isolate of Leishmania infantum in an experimentally infected beagle. J. Parasitol. 91, 970-972.

15. Silva, F. L., R. G. Oliveira, T. M. Silva, M. N. Xavier, E. F. Nascimento, R. L. Santos (2009): Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. Vet. Parasitol. 160, 55-59.

16. Solano-Gallego, L., G. Miró, A. Koutinas, L. Cardoso, M. Pennisi, L. Ferrer, P. Bourdeau, G. Oliva, G. Baneth (2011): LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. Parasit. Vectors. 4:86.

Korrespondenzadresse:
Dr. rer. nat. Torsten J. Naucke
Laboklin GmbH & Co. KG
Labor für Klinische Diagnostik
Steubenstr. 4
97688 Bad Kissingen
TJNaucke@aol.com