

Info Parasiten 2

Hundebandwurm und „Kleiner Fuchsbandwurm“ *Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis*

Biologie

Bandwürmer der Gattung *Echinococcus* leben im Darm von hunde- und katzenartigen Raubtieren (Canidae, Felidae). Die Adultwürmer besitzen nur 3-5 Proglottiden, die Gesamtlänge beträgt lediglich 3-5 mm. Als Kompensation für die geringe Eiproduktion der einzelnen Adultwürmer kommt es bei den Echinokokken zu einer ungeschlechtlichen Vermehrung der Bandwurmanlagen (Protoscolices) im Larvenstadium, so dass es bei den Endwirten zu Masseninfektionen mit Tausenden von Würmern kommen kann, die in ihrer Gesamtheit die zur Weiterverbreitung der Infektion notwendigen Eimengen liefern.

Entwicklungsgang

Als wichtigste Endwirte für *E. granulosus* und *E. multilocularis* fungieren Hunde bzw. Füchse. Mit dem Kot gehen Proglottiden und Eier der in ihrem Darm lebenden Adultwürmer ab. Die Bandwurmeier werden von den Zwischenwirten - bei *E. granulosus* in erster Linie domestizierte Wiederkäuer, bei *E. multilocularis* Nagetiere - aufgenommen. Fressen Hunde oder Füchse infizierte Zwischenwirte mit dem Protoscolex-haltigen Larvengewebe, kommt es bei diesen wieder zur Entwicklung der adulten Bandwürmer. Der Mensch stellt im Infektionskreislauf einen (Fehl)- Zwischenwirt dar; er infiziert sich durch orale Aufnahme der *Echinococcus*-Eier. Die im Darm freiwerdenden Larven (Oncosphären) durchdringen die Darmwand und gelangen in den Blutkreislauf. Bei *Echinococcus granulosus* setzen sie sich zu 70% in der Leber, dem ersten Kapillarnetzfilter, fest, die übrigen gelangen in die Lunge (20%); in ca. 10% der Fälle erreichen sie über den großen Kreislauf v.a. gut durchblutete Organe wie Gehirn, Niere und Knochen. Am Anheftungsort entstehen aus den Hakenlarven durch kontinuierliches Wachstum immer größer werdende Blasen (Hydatiden), die ein Volumen von mehreren Litern erreichen können. In ihrem Inneren werden zahlreiche Protoscolices gebildet, die bei Blasen-Ruptur zu Metastasen führen können. Das Wachstum des Larvengewebes bleibt bei dieser „zystischen Echinokokkose“ (ZE) jedoch stets gutartig, da die Blasen durch eine Bindegewebskapsel von der Umgebung abgegrenzt sind. Die Larven von *Echinococcus multilocularis* setzen sich - anders als *E. granulosus* - fast immer (98%) in der Leber fest. Der wesentliche Unterschied liegt jedoch in der malignen Wachstumsform: Das *E. multilocularis* - Larvengewebe wächst infiltrierend, indem sich Stränge aus undifferenzierten Zellen, die sog. Keimschichtsprosse, wurzelartig in das Wirtsgewebe vorschieben und sich in der weiteren Entwicklung zu Schläuchen und Bläschen erweitern, so dass eine schwammartige Struktur entsteht. Da sie im Querschnitt vielkammerig erscheint wird die Erkrankung als „alveoläre Echinokokkose“ (AE) bezeichnet. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu einem Einwachsen in benachbarte Organe kommen, Zellen der Keimschichtsprosse können sich aber auch ablösen und zu Fernmetastasen führen.

Krankheitsbild

Das Wachstum des *Echinococcus*-Gewebes geht beim Menschen sehr langsam vor sich, setzt sich in der Regel jedoch lebenslang fort. Bei der ZE beträgt die „Inkubationszeit“ Monate bis Jahre, bei der AE vergehen wenigstens fünf bis 15 Jahre, bis sich die Erkrankung klinisch bemerkbar macht.

Die klinische Symptomatik ist uncharakteristisch. Bei der ZE können abdominelle oder thorakale Beschwerden auftreten, die mit fortschreitendem Wachstum an Intensität zunehmen, besonders schwerwiegend ist der Befall des zentralen Nervensystems. Bei der AE äußern sich die Erstsymptome in Form von Ikterus und/oder Magen-Darm-Beschwerden, die Symptomatik kann aber auch ganz allgemein mit Müdigkeit und Gewichtsverlust beginnen, die Diagnose erfolgt in solchen Fällen eher zufällig.

Epidemiologie

E. granulosus ist weltweit verbreitet. Begünstigend für das Auftreten dieser Parasitose sind Kulturen, bei denen Menschen eng mit Hunden und Nutzhauttieren zusammenleben, wie z.B. im Turkana-Gebiet in Ost-Afrika. Darüber hinaus sind aber auch Nordafrika, der Nahe Osten, die Länder der ehemaligen Sowjetunion und China, Australien und Neuseeland sowie Südamerika betroffen. In Europa ist der Hundebandwurm v.a. in den Schafzuchtgebieten in Süd- und Südosteuropa verbreitet, in Deutschland dagegen kommt diese Parasitose kaum mehr endemisch vor; bei den hier erfassten Fällen handelt es sich fast stets um Infektionen, die aus dem Mittelmeerraum stammen.

E. multilocularis ist ein Parasit der nördlichen Hemisphäre und kommt hier in den zirkumpolaren und gemäßigten Breiten vor. Endwirte in Alaska sind Schlittenhunde und Polarfüchse, in China Haushunde, in Mitteleuropa sind Füchse für die Persistenz dieser Zoonose verantwortlich. Die schon lange bekannten Endemiegebiete (Schwäbische Alb, Schweizer und Französischer Jura) haben sich in den letzten Jahren weit nach Norden und Osten Europas ausgedehnt, darüber hinaus ist gegenüber den 80er Jahren in den Endemiegebieten eine Steigerung der Fuchsbefallsrate von 20% bis über 70% zu beobachten. Die Inzidenz der Neuerkrankungen des Menschen liegen bei 0,1-1,4/100 000, auf der Schwäbischen Alb bei bis zu 40/100 000, in Ostfrankreich wurde lokal sogar eine Inzidenz von 150/100 000 ermittelt. **Nicht namentliche Meldepflicht ans RKI!**

Diagnostik

Untersuchungsmaterialien

Serum

Die Labordiagnostik einer Echinokokkose erfolgt in erster Linie auf serologischem Wege; hierfür kann Blut (ohne Antikoagulantien!) oder Serum mit der Post versandt werden. Besondere Entnahmebedingungen bestehen nicht.

Liquor

Bei Verdacht auf *Echinococcus*-Befall des ZNS ist zusätzlich eine zeitnah entnommene Liquorprobe zum Nachweis von intrathekalen Antikörpern erforderlich.

Punktionsmaterial

Im Gegensatz zu früheren Angaben sind Punktionen von *Echinococcus*-Gewebe nicht mehr absolut kontraindiziert; die heute verwendete Methode der Feinnadelbiopsie unter optischer Kontrolle sollte jedoch von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden.

Für Nativuntersuchungen (Häkchen!) wird das Material in physiologische Kochsalzlösung aufgenommen, eine Formalinfixierung ist nur für histologische Zwecke geeignet.

Für PCR-Untersuchungen eignet sich eine Fixierung in 70%igem Alkohol oder Nativmaterial. Das Material darf auf keinen Fall in Formalin fixiert werden, da die PCR dadurch gehemmt wird!

Gang der Untersuchung

Die Diagnose einer Echinokokkose ist auf labortechnischem Wege allein **nicht** möglich, sondern nur in Kombination mit bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie). Bei der Labordiagnostik empfiehlt sich gemäß den Empfehlungen der DGHM (1998) ein stufenweises Vorgehen:

1. Stufe: Serologisches Screening mit gattungsspezifischem Antigen

Für ein allgemeines serologisches Screening auf Echinokokken eignen sich wegen starker Kreuzreaktionen in gleicher Weise die Larval-Antigene von *E. granulosus* und *E. multilocularis*.

Im Labor Enders werden der indirekte Immunfluoreszenztest mit Antigenen von *E. multilocularis* sowie der Em2plus EIA als Screening-Test durchgeführt.

Bei Verdacht auf ZNS-Befall werden bei positivem serologischem Befund intrathekale Antikörper durch Untersuchung eines Serum/Liquor-Paares bestimmt.

2. Stufe: Serologische Differenzierung mit artspezifischen Antigenen

Die Differenzierungsteste sollten nur eingesetzt werden, wenn der Screeningtest positiv ausgefallen ist. Der kommerziell erhältliche Em2plus ist ggf. auch für Screeninguntersuchungen auf *E. multilocularis* geeignet.

3. Stufe: Direktnachweis

Feinnadelbiopsien stellen die 3. Untersuchungsstufe dar; sie sollten nur durchgeführt werden, wenn mit bildgebenden Verfahren und durch serologische Untersuchungen keine ausreichende diagnostische Klärung herbeigeführt werden konnte.

Im Punktionsmaterial sind folgende Untersuchungen möglich:

Mikroskopische Untersuchung: Nativpräparat und histologische Untersuchung

Molekularbiologischer Nachweis: Durch molekularbiologische Verfahren lässt sich im Punktat nicht nur die Gattung *Echinococcus* nachweisen sondern es ist auch eine Artdifferenzierung -*E. granulosus*, *E. multilocularis* - möglich, was für die Therapie von wesentlicher Bedeutung ist.

Relevanz der Befunde

Die Zeit von definitiver Exposition bis zum Auftreten infektionsspezifischer Antikörper ist beim Menschen nicht bekannt. Das Nationale Zentrum für Echinokokkose der Schweiz empfiehlt serologische Untersuchungen nach 1, 6, 12 und ggf. nach 24 Monaten. Eine Bestätigung für dieses Vorgehen haben neuerdings orale Infektionsversuche an Schweinen (wie der Mensch Fehlwirt für *E. multilocularis*!), erbracht; hier ließen sich frühestens 1 Monat p.i. Antikörper gegen *Echinococcus* nachweisen, wobei es bei allen Tieren zu millimetergroßen -inaktiven- Läsionen in der Leber kam.

Bei Verwendung der Gesamtantigene von *E. granulosus* und *E. multilocularis* sind gattungsspezifische und Zestoden-spezifische Kreuzreaktionen zu erwarten, speziell eine Unterscheidung von zystischer Echinokokkose, alveolärer Echinokokkose (und Zystizerkose) ist damit nicht möglich. Darüber hinaus werden im Einzelfall Kreuzreaktionen mit noch anderen Helminthen beobachtet.

Eine Differenzierung von *Echinococcus*-Antikörpern ist nur bei Verwendung von art-spezifischen Antigenen möglich. Dies ist derzeit nur bei *E. multilocularis* in Form des kommerziell erhältlichen Em2plus verfügbar, die Spezifität wird mit 97% angegeben, auch die Sensitivität soll über 90% liegen.

Mit den käuflichen *Echinococcus*-Westernblots lassen sich ggf. unspezifische Reaktionen im Screening-Test erkennen. Dagegen sind sie zur Spezies-Differenzierung nur bedingt geeignet, da ihre Trennschärfe nur 70% beträgt. Auch Kreuzreaktionen zur Zystizerkose lassen sich nicht sicher ausschließen.

Bei negativen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass wegen der starken Abkapselung des Parasitengewebes eine Antikörperbildung unterbleiben kann. Mit derartigen „falsch“ negativen Ergebnissen ist bei der zystischen Echinokokkose (ZE) in bis zu 20% zu rechnen, bei der alveolären Echinokokkose (AE) beträgt der Anteil ca. 5%. Auch bei zerebralem Befall fehlen oft Antikörper im Serum.

Aber auch spezifisch positive Reaktionen sind nicht automatisch gleichbedeutend mit einer Echinokokkose. Bei seroepidemiologischen Untersuchungen auf alveoläre Echinokokkose hat sich wiederholt gezeigt, dass sich nur ca. 10% der serologisch positiven Fälle auf eine bestätigte *Echinococcus*-Erkrankung zurückführen ließen.

Generell sind serologische Ergebnisse daher nur in Zusammenhang mit bildgebenden Verfahren zu beurteilen, die Diagnose einer Echinokokkose allein anhand serologischer Ergebnisse ist nicht möglich.

Zur Therapiekontrolle bringen generell *Echinococcus*-Antikörper-Untersuchungen wenig Nutzen; so ist nach vollständiger Resektion von *E. multilocularis*-Läsionen erst nach 1-4 Jahren mit einem vollständigen Rückgang der Antikörper-Titer zu rechnen.

Therapieempfehlungen und Infektionsprophylaxe

Eine Radikaloperation ist sowohl bei der zystischen als auch bei der alveolären Echinokokkose die Methode der Wahl. Dies ist bei der ZE wegen des gutartigen Wachstums häufiger möglich als bei der AE, bei der ein hoher Prozentsatz der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr operabel ist. Bei der ZE kann bei unkomplizierten intrahepatischen Zysten auch das PAIR-Verfahren (Punktion-Aspiration-Injektion-Reaspiration) angewendet werden, bei dem die Zyste perkutan mittels ultraschallgezielter Feinnadelpunktion mit 95%iger Äthanollösung sterilisiert und der Inhalt dann abgesaugt wird.

Bei Inoperabilität ist eine medikamentöse Therapie mit Mebendazol oder Albendazol möglich. Bei *E. granulosus* wirken diese Substanzen parasitozid, bei *E. multilocularis* jedoch meist nur parasitostatisch, so dass hier ggf. lebenslange Behandlungen erforderlich sind.

Als Prophylaxe gegen *E. granulosus*-Befall sollte man das Verfüttern roher Schlachtabfälle an Hunde vermeiden, die verschiedenen vorgeschlagenen prophylaktischen Maßnahmen gegen eine *E. multilocularis*-Infektion, wie etwa der Verzicht auf den Genuß von rohen Waldbeeren, sind eher theoretischer Natur; es ist jedoch empfehlenswert, das unkontrollierte Streunen von Hunden in Endemiegebieten zu unterbinden.

Nachweis von Echinococcus-Befall bei Hunden

Ein Nachweis eines *Echinococcus*-Befalls bei Haushunden ist nicht allein anhand einer mikroskopischen Kotuntersuchung möglich, da sich Taenien- und *Echinococcus*-Eier morphologisch nicht unterscheiden. Lange Zeit war die Feststellung eines *Echinococcus*-Befalls daher nur durch Obduktion möglich. Heute stehen 2 labortechnische Verfahren zur Verfügung:

1. Nachweis von *Echinococcus*-Koproantigen (kommerzieller Test verfügbar)

2. Nested-PCR aus Kot mit Gattungs- und Artdifferenzierung

Die Untersuchung von Hunden auf *Echinococcus*-Befall wird heute von verschiedenen Labors durchgeführt. Hierfür wird i.d.R. der kommerziell verfügbare Koproantigen-Test eingesetzt. Dabei ist zu bedenken, dass dieser Test für epidemiologische Untersuchungen entwickelt wurde, weniger für die Individualdiagnostik. Methodisch bedingt sind Antigenteste einer PCR hinsichtlich Sensitivität und Spezifität unterlegen. Bei positivem Koproantigen-Test ist dringend zu empfehlen, zunächst eine mikroskopische Untersuchung auf Taeniiden-Eier und im positiven Fall eine Nachtestung mit einer Kopro-PCR vorzunehmen.



Prof. Dr. Dr. Kimmig
Fachparasitologe DGP
Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie



Dr. Tewald
Facharzt für Labormedizin

Literatur

Frosch M. Labordiagnose der zystischen und alveolären Echinokokkose.

J Lab Med 2003; 27:389-392

Janitschke K, Kimmig P, Seitz HM, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiter-Owona I.

MIQ, Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 4, Parasitosen, Gustav Fischer; 1998.

Jenkins DJ, Romig T, Thompson RC.

Emergence/re-emergence of *Echinococcus* spp.--a global update.

Int J Parasitol. 2005 Oct;35(11-12):1205-19.

Löscher T, Burchard G-D. Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4.Aufl. Thieme 2010;

Deplazes P, Grimm F, Sydler T, Tanner I, Kapel CMO. Experimental alveolar echinococcosis in pigs, lesion development and serological follow up.

Veterinary Parasitology 2005; 130: 213-222

Deplazes P, Dinkel A, Mathis A. Molecular tools for studies on the transmission biology of *Echinococcus multilocularis*. Parasitology 2003; 127: 53-61

Dinkel A, von Nickisch-Rosenegk M, Bilger B, Merli M, Lucius R, Romig T.

Detection of *Echinococcus multilocularis* in the definitive host: coprodiagnosis by PCR as an alternative to necropsy.

J Clin Microbiol. 1998 Jul;36(7):1871-6.