

2. Literaturübersicht

2.1. Systematik der opisthorchiiden Leberegel

Die Ordnung Opisthorchiida umfasst 8 Familien mit 124 Gattungen und 540 Arten, die in Fischen, Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugern parasitieren (HIEPE et al. 1985). KING & SCHOLZ (2001) gehen lediglich von 33 Gattungen aus. SKRJABIN & PETROV (1950) unterteilten die Familie Opisthorchiidae in 6 Unterfamilien und 70 Arten. Die Überfamilie Opisthorchoidea (FAUST, 1929) beinhaltet die Familie Opisthorchiidae (BRAUN, 1901), die sich wiederum in die Unterfamilien Opistorchiinae (LOOSS, 1899) und Metorchinae (LÜHE, 1909) aufspaltet. Nach FAUST (1949) zeichnen sich Vertreter der Opistorchiinae durch eine lanzettartige Körperform aus, während Arten der Unterfamilie Metorchinae ein gestutztes Hinterende aufweisen. Zu erstgenannter Unterfamilie zählen die veterinär- und humanmedizinisch bedeutsamen Gattungen *Opisthorchis* (BLANCHARD, 1895) und *Clonorchis* (LOOSS, 1907), zu letztgenannter die Gattungen *Metorchis* (LOOSS, 1899) und *Pseudamphistomum* (LÜHE, 1903). YAMAGUTI (1958) führt die Gattung *Pseudamphistomum* unter einer eigenen Unterfamilie, den Pseudamphistominae.

In der folgenden Übersicht wird die Einordnung der opisthorchiiden Leberegel im zoologischen System dargestellt:

Reich	:	Metazoa
Stamm	:	Plathelminthes
Überklasse	:	Trematoda
Klasse	:	Malacobothrii
Ordnung	:	Opisthorchiida
Überfamilie	:	Opisthorchoidea
Familie	:	Opisthorchiidae
Unterfamilie	:	Opisthorchiinae
Gattung	:	<i>Opisthorchis</i>
Gattung	:	<i>Clonorchis</i>
Unterfamilie	:	Metorchinae
Gattung	:	<i>Metorchis</i>
Gattung	:	<i>Pseudamphistomum</i>

In der Veterinär- und Humanmedizin sind folgende Arten von besonderem Interesse:

Opisthorchis felineus (RIVOLTA, 1884)

Die Morphologie dieser Art wurde erstmals von GURLT (1831) nach Exemplaren, die RUDOLPHI aus Hauskatzen isoliert hatte, beschrieben. Dieser rechnete sie jedoch fälschlicherweise der Art *Distomum conus* (CREPLIN, 1825) zu, die später aber als *Pseudamphistomum truncatum* identifiziert wurde. RIVOLTA (1884) gab der Art den Namen *Distomum felineum*. Der Gattungsname *Opisthorchis* wurde durch BLANCHARD (1895) eingeführt. Heute noch gebräuchliche Synonyme für *Opisthorchis felineus* sind *Distomum sibiricum* (WINOGRADOFF, 1892), *Distomum winogradoffi* (JAKSCH, 1897) und *Opisthorchis tenuicollis* (RUDOLPHI, 1819).

Opisthorchis viverrini (POIRIER, 1886)

POIRIER (1886) beschrieb diese Art erstmals nach Exemplaren, die bei der Sektion einer Fischkatze (*Felis viverrinus*) gefunden wurden, als *Distomum viverrini*. STILES and HASSALL (1896) prägten den Namen *Opisthorchis viverrini*. Als gängiges Synonym findet sich in der Literatur die Bezeichnung *Distomum tenuicollis* (RUDOLPHI, 1819).

Clonorchis sinensis (COBBOLD, 1875)

Die Erstbeschreibung erfolgte durch COBBOLD (1875) als *Distoma sinense* nach Exemplaren, die beim Menschen gefunden wurden. LOOSS (1907) führte den Gattungsnamen *Clonorchis* ein. Als Synonyme gelten *Distomum spathulatum* (LEUCKART, 1876) und *Distomum endemicum* (IJIMA, 1886).

Metorchis bilis (BRAUN, 1790)

BRAUN (1790) isolierte diese Art erstmals aus der Gallenblase eines *Falco melanaetus* und gab ihr den Namen *Planaria bilis*. RUDOLPHI (1809) benannte Exemplare dieser Art, die er gleichfalls in Greifvögeln gefunden hatte, in *Distomum crassiusculum* um. BRAUN (1893) fand bei einer Katze eine zu dieser Zeit beim Säugetier noch nicht beschriebene opisthorchiide Trematodenart und gab ihr den Namen *Distomum albidum*. Von dieser Benennung leitet sich das am häufigsten in der Literatur verwendete Synonym für *Metorchis bilis*, nämlich *Metorchis albidus*, ab. Eine Einteilung der *Metorchis*-Arten in *Metorchis albidus* (bei Säugern), *Metorchis crassiusculus* (bei Greifvögeln) und *Metorchis xanthosomus* (bei Wasser- und Stelzvögeln) nahm zunächst HEINEMANN (1937) vor. ODENING (1962), der eine *Metorchis*-Art aus den Gallengängen einer Rohrweihe (*Circus aeruginosus*) isolierte, konnte aber in der Morphologie der adulten Trematoden keinen Unterschied zu anderen aus

Vögeln isolierten *Metorchis*-Arten erkennen und führte für die Arten *Metorchis crassiusculus*, *M. xanthosomus*, *M. coeruleus*, *M. pinguinicola* und *M. intermedius* die Sammelbezeichnung *Metorchis bilis* (BRAUN, 1790) ein. Es finden sich aber keine Angaben zur Morphologie der Metazerkarien und zum Entwicklungszyklus. GRÄFNER et al. (1965) fanden *Metorchis albidus* bei Farmnerzen, konnten aber keinen Unterschied in der Morphologie zu *Metorchis*-Arten, die aus Vögeln isoliert wurden, feststellen und zählten die Art gestützt auf ODENING (1962) zu *Metorchis bilis*. KRONE & SCHUSTER (2002) gelang es mit in vitro abgelegten Eiern einer *Metorchis*-Art, die beim Seeadler (*Haliaeetus albicilla*) gefunden wurde, den Entwicklungszyklus unter Laborbedingungen nachzuvollziehen. Dabei stellte sich heraus, dass die aus den experimentell infizierten Goldorfen (*Leuciscus idus*) isolierten Metazerkarien aufgrund ihrer Morphologie eindeutig *Metorchis bilis* zuzurechnen sind.

Metorchis conjunctus (COBBOLD, 1860)

Dieser opisthorchiide Leberegel wurde von COBBOLD (1860) erstmals als *Distomum conjunctum* beschrieben.

Metorchis xanthosomus (CREPLIN, 1846)

CREPLIN (1846) beschrieb diese Art erstmals als *Distomum xanthosomum*. Als Synonym findet sich *Opisthorchis xanthosoma* (KOWALEWSKY, 1898). ODENING (1962) und GRÄFNER et al. (1965) führen diese Art unter dem Namen *Metorchis bilis*. RAZMASHKIN (1978) stellt *Metorchis xanthosomus* mit *Metorchis intermedius* gleich.

Pseudamphistomum truncatum (RUDOLPHI, 1819)

Die Erstbeschreibung erfolgte durch RUDOLPHI (1819) als *Distomum truncatum* nach Exemplaren, die er aus einer Wasserspitzmaus isoliert hatte. LÜHE (1903) führte die Gattung *Pseudamphistomum* ein. Das gängige Synonym für diese Art lautet *Pseudamphistomum danubiense*.

2.2. Morphologie der Familie Opisthorchiidae

Bei den Vertretern der Familie Opisthorchiidae handelt es sich um kleine bis mittelgroße Trematoden, die sich durch einen flachen, langgestreckten Körper mit sich verjüngendem Vorderende auszeichnen. Die Körperoberfläche ist entweder glatt oder mit feinen Stacheln besetzt.

Der Mundsaugnapf ist gut entwickelt und in der Regel größer als der Bauchsaugnapf. Dem Mundsaugnapf schließt sich ein gut entwickelter Pharynx an, der in einen kurzen Ösophagus übergeht. Diesem folgt ein in zwei schlauchförmige, blind endende Schenkel gegabelter Darm. Die Schenkel reichen bis zum Körperende.

Die Hoden sind rund oder gelappt und, wie der Familienname angibt (opisthon = gr.: hinten; orchis = gr.: Hoden), stets in der hinteren Körperhälfte angesiedelt. Sie stehen entweder parallel, versetzt zueinander oder sind hintereinander gelagert.

Das Ovar liegt median vor den Hoden und ist entweder kompakt oder von gelappter Gestalt.

Das Receptaculum seminis ist birnenförmig und gut entwickelt. Ein Laurer'scher Kanal ist vorhanden. Der paarige Dotterstock liegt im seitlichen Körperbereich und stellt sich follikulär oder traubenförmig dar. Der in zahlreiche Schlingen gelegte Uterus befindet sich im Mittelfeld der Trematode zwischen Darmschenkeln und Ootyp und Genitalporus bzw. Bauchsaugnapf gelegen. Er ist häufig mit zahlreichen, embryonierten Eiern angefüllt.

Die y-förmige Exkretionsblase weist einen geraden oder s-förmigen Hauptstamm auf.

Die Eier sind bei der Ablage embryoniert und enthalten folglich bereits die Wimpernlarve (Mirazidium). Sie sind schlank oval, gedeckelt (Operculum) und von gelb-brauner Farbe. Die Eier der einzelnen Arten und der von den nahe verwandten heterophyiden Leberegel sind nur mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops sicher voneinander zu unterscheiden (DITRICH

et al. 1990). Dabei weisen die Eischalen eine charakteristische Oberflächenstruktur auf, die der einer Zuckermelone ähnlich ist. Unterschiede in der Morphologie der Eier treten am Operculum und dem ihm entgegengesetzten Pol auf. DITRICH et al. (1992) zeigten auch, dass die Eier eine hohe intraspezifische Variabilität besitzen.

2.2.1. Morphologie von *Opisthorchis felineus* (RIVOLTA, 1884)

Der Katzenleberegel (*Opisthorchis felineus*) (Abb. 1) besitzt einen langgestreckten Körper, dessen Vorderende sich stark verjüngt. Er ist hell-fleischfarben und durchsichtig. Wenn die Trematoden frisch aus den Gallengängen eines Endwirtes herauspräpariert werden, haben sie eine rot bis rot-orangene Farbe (FAUST 1949). Sie haben eine Länge von 2,5–12,5 mm (HIEPE et al. 1985) und sind 2–3 mm breit (BEAVER et al. 1984). Die Größe von *O. felineus* ist abhängig von der Befallsintensität des Endwirtes (KOTLÁN 1960) bzw. ist proportional zur Größe des Wirtes (CAMERON 1944). Die Körperoberfläche der adulten Exemplare ist unbestachelt. Die bei Junggegnen noch vorhandenen Hautschuppen verschwinden am 20. Tag nach der Infektion (BORCHERT 1970).

Der Bauchsaugnapf befindet sich im vorderen Körperdrittel und hat eine Größe von 170–280 µm. Der Mundsaugnapf ist ungefähr gleichgroß und liegt 1,5–2,0 mm von ersterem entfernt. Der sich an den Mundsaugnapf anschließende Pharynx hat eine Länge von 112–175 µm (BORCHERT 1970).

Die Hoden sind tief gekerbt und liegen schräg hintereinander. Der vordere Hoden besitzt 4 Lappen, der hintere 5 Lappen. Zirrus und Zirrusbeutel fehlen.

Das Ovar ist glatt oder gelappt und liegt vor dem vorderen Hoden. Die Dotterstöcke sind in je 8–9 traubenförmige Gruppen aufgeteilt und liegen seitlich der Darmschenkel. Der Genitalporus befindet sich vor dem Bauchsaugnapf. Die Exkretionsblase zeichnet sich durch einen s-förmigen Hauptstamm aus, der zwischen den Hoden verläuft.

Die Eier sind 26-36 µm x 12-16 µm groß und ungleichmäßig gewölbt. Sie beherbergen ein asymmetrisches Mirazidium. Am vorderen Pol sitzt das Operculum, das einen Wulst an seiner Basis aufweist. Die Eischale am entgegengesetzten Pol ist verdickt (BURROWS 1965).

O. felineus parasitiert in den Gallengängen und gelegentlich im Pankreas. Das Wirtsspektrum umfasst Katze, Hund, Fuchs, Vielfraß, Zibetkatze, Schwein, Fischotter, Nerz, Bär, Biber, Robben, Affen und Mensch, experimentell aber auch Kaninchen, Meerschweinchen, Maus und Goldhamster (BRAUN 1893; CIUREA 1916; ERHARDT 1934; SKRJABIN & PETROV 1950; DAWES 1956; KOTLÁN 1960; BURROWS 1965; HIEPE et al. 1985; SCHUSTER et al. 1988; KAUFMANN 1993; KRYLOV et al. 1996; SCHUSTER et al. 1999; DELL 2001; DIERAUF & GULLAND 2001; SHIMALOV & SHIMALOV 2001). Im Frühjahr 2002 konnte diese Art zudem aus der Gallenblase einer Bisamratte isoliert werden (SCHUSTER pers. Mitteilung).

2.2.2. Morphologie von *Opisthorchis viverrini* (POIRIER, 1886)

Opisthorchis viverrini (Abb. 2) ist *O. felineus* in der Morphologie sehr ähnlich. Die Art erreicht eine Größe von 4-6 mm x 2 mm. Mund- und Bauchsaugnapf sind im Durchmesser 230 µm groß (ERHARDT 1936). Der Ösophagus ist relativ lang.

Die Hoden sind tiefer eingeschnitten als bei *O. felineus* und besitzen 5-6 Lappen. Das Ovar ist dreilappig. Es befindet sich im Gegensatz zu *O. felineus* näher an den Hoden. Die Dotterstöcke sind pro Seite in jeweils 6-7 traubenförmige Gruppen aufgeteilt. DAWES (1956) gibt an, dass die Art morphologisch praktisch nicht von *O. felineus* zu unterscheiden ist. Auch WYKOFF et al. (1965) sind der Meinung, dass die beiden Arten anhand der Morphologie der Adulten oder der Eier nicht unterscheidbar sind, sondern lediglich die Zerkarien und Metazerkarien zur Artdifferenzierung herangezogen werden können.

Die Eier haben eine Größe von 27 µm x 15 µm.

Zum Wirtsspektrum gehören Hund, Katze, Fischkatze, Zibetkatze, Mensch und experimentell Goldhamster (FAUST 1949; DAWES 1956; BEAVER et al. 1984; FLAVEL & FLAVEL 1986).



Abb. 1: *O. felineus*
(aus Skrjabin & Petrov, 1950)

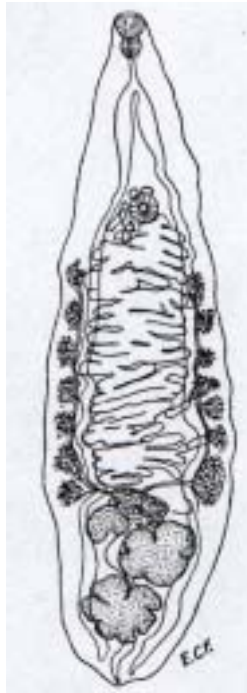


Abb. 2: *O. viverrini*
(aus Faust, 1949)



Abb.3: *C. sinensis*
(aus Skrjabin & Petrov, 1950)

2.2.3. Morphologie von *Clonorchis sinensis* (COBBOLD, 1875)

Der chinesische Leberegel (*Clonorchis sinensis*) (Abb. 3) ist 10-25 mm lang und 3-5 mm breit. Die Größe variiert mit der Befallsstärke (KOTLÁN 1960). Junge Exemplare besitzen noch ein bestacheltes Integument, während ältere Exemplare eine vollkommen glatte Körperoberfläche aufweisen.

Der Mundsaugnapf hat einen Durchmesser von 450-600 μm , der Bauchsaugnapf von 400-470 μm .

Die Hoden weisen eine für diese Art charakteristische Verästelung auf und liegen in Tandem-Stellung im hinteren Körperdrittel. Die seitlichen Äste überragen die Darmschenkel. Zirrus und Zirrusbeutel fehlen.

Das kleine, dreilappige Ovar befindet sich vor den Hoden (BORCHERT 1970). Die beidseitig angelegten Dotterstöcke überragen vorne den Bauchsaugnapf und bestehen aus Ansammlungen sehr kleiner Follikel (FAUST 1949). Die Exkretionsblase ist sehr lang und besitzt einen leicht s-förmigen Hauptstamm.

Die Eier haben eine Größe von 26-35 μm x 11-19 μm . Sie besitzen ein konvexes Operculum und weisen am entgegengesetzten Pol oft einen kleinen Vorsprung auf (BEAVER et al. 1984).

C. sinensis parasitiert in den Gallengängen und gelegentlich im Pankreas. Das Wirtsspektrum umfasst Hund, Katze, Fuchs, Wildkatzen, Schwein, Marder, Dachs, Nerz, Meerschweinchen, Kaninchen, Ente und den Mensch als Hauptwirt (ERHARDT 1936; FAUST 1949; KOTLÁN 1960; BORCHERT 1970; KING & SCHOLZ 2001).

2.2.4. Morphologie von *Metorchis bilis* (BRAUN, 1790)

Leberegel dieser Art haben einen birnenförmigen Körper, wobei das Körperhinterende breit abgerundet erscheint. Der Hinterleib ist laut BORCHERT (1970) gegenüber dem Vorderteil deutlich eingeschnürt. *Metorchis bilis* (Abb. 4) ist weißlich und 2,3-4,3 mm x 1,0-1,4 mm groß. Die Körperoberfläche ist besonders im vorderen Teil mit Stacheln besetzt.

Der Mundsaugnapf ist oval und im Durchmesser 200-320 µm groß. Der runde Bauchsaugnapf hat eine Größe von 200-300 µm (DAWES 1956). Dem kleinen Pharynx schließt sich ein sehr kurzer Ösophagus an.

Die Hoden sind rund bis oval, leicht gelappt und leicht schräg hintereinander gelagert in der hinteren Körperhälfte zu finden. Das Ovar ist rundlich und liegt vor den Hoden. Der Genitalporus mündet vor dem Bauchsaugnapf. Der paarige Dotterstock ist in den Seitenbereichen der Körpermitte zu finden. Der Exkretionskanal verläuft zwischen den Hoden. Er mündet im Exkretionsporus auf der Ventralseite der Trematode (LÜHE 1908). Bei den anderen besprochenen opisthorchiiden Leberegeln ist er stets am Hinterende lokalisiert.

Die Eier von *M. bilis* weisen eine Größe von 25-29 µm x 13-17 µm auf.

Die Art parasitiert in den Gallengängen und in der Gallenblase von Hund, Katze, Fuchs, Nerz, Marder, Marderhund, Robben, Mensch, Taggreifvögeln und Eulen (BRAUN 1790; BRAUN

1893; SKRJABIN & PETROV 1950; GRÄFNER et al. 1965; GRÄFNER & GRAUBMANN 1968; RAZMASHKIN 1978; SCHUSTER et al. 1993; SCHUSTER et al. 1999; KUZNETSOVA et al. 2000; DIERAUF & GULLAND 2001; SHIMALOV & SHIMALOV 2001).

2.2.5. Morphologie von *Metorchis conjunctus* (COBBOLD, 1860)

Metorchis conjunctus ist *M. bilis* im Erscheinungsbild sehr ähnlich. Exemplare dieser Art weisen eine Körpergröße von 1-6 mm auf.

Der Mundsaugnapf misst 281-345 µm, der Bauchsaugnapf 296-335 µm. Letzterer liegt vor dem zweiten Körperdrittel (WATSON 1981).

Die Eier haben eine Größe von 22-32 µm x 11-18 µm.

M. conjunctus parasitiert bei Hund, Katze, Fuchs, Wolf, Kojote, Waschbär, Nerz, Bisamratte und Mensch (BORCHERT 1970; MACLEAN et al. 1996).

2.2.6. Morphologie von *Metorchis xanthosomus* (CREPLIN, 1846)

Leberegel dieser Spezies sind 2,8-3,2 mm x 0,8-0,9 mm groß. Die Körperoberfläche ist besonders am Vorderkörper bestachelt, wobei die Stacheln gekrümmt und nach hinten gerichtet sind (HEINEMANN 1937). Die Gestalt ist ähnlich der von *M. bilis*, jedoch fehlt *Metorchis xanthosomus* (Abb. 5) die Körpereinschnürung (BORCHERT 1970).

Der Mundsaugnapf misst 220-280 µm, der Bauchsaugnapf ist im Durchmesser 169 µm groß.

Vertreter dieser Art besitzen einen sehr kurzen Ösophagus. Der Pharynx misst durchschnittlich 64 µm (BAYLIS 1929).

Die Hoden sind glatt bis gelappt, diagonal ausgerichtet und füllen das gesamte Hinterende der Trematode aus.

Das Ovar ist queroval, ungelappt und liegt vor den Hoden. Der paarige Dotterstock reicht beidseits vom Ende des Pharynx bis zu vorderen Grenze des vorderen Hodens. Die Follikel der Dotterstöcke sind in Gruppen zusammengeballt und wirken massig.

Die Eier messen 27-30 µm x 15 µm. Sie besitzen am abopercularen Pol eine knopfartige Verdickung.

M. xanthosomus hat seinen Sitz in der Gallenblase und im Darm (DAWES 1956). Das Wirtsspektrum umfasst Wasser- und Stelzvögel sowie das Haushuhn (HEINEMANN 1937; DOLLFUSS & CALLOT 1945; YAMAGUTI 1958; ODENING 1960; BORCHERT 1970; RAZMASHKIN 1978). Experimentell ist auch eine Infektion von Goldhamstern möglich, wobei *M. xanthosomus* aber nicht die Geschlechtsreife erlangt (FILIMONOVA 1995).

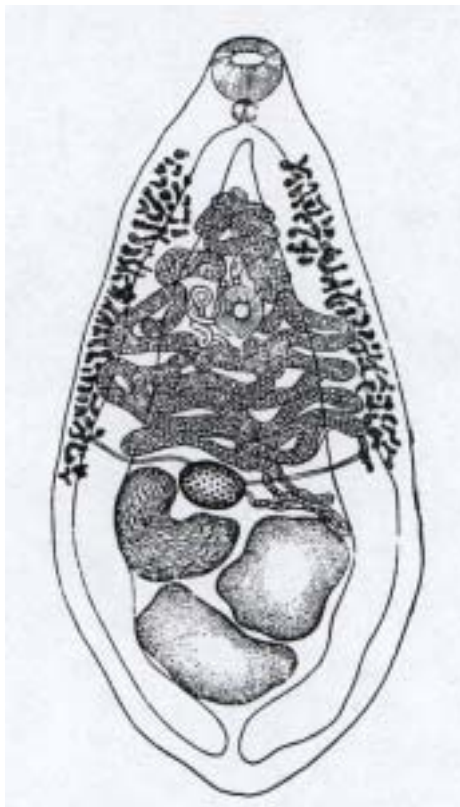


Abb. 4: *M. bilis*
(aus Skrjabin & Petrov, 1950)



Abb. 5: *M. xanthosomus*
(aus Dollfuss & Callot, 1945)

2.2.7. Morphologie von *Pseudamphistomum truncatum* (RUDOLPHI, 1819)

Diese Art ist mit einer Größe von durchschnittlich 2,0 mm x 0,5 mm die kleinste der besprochenen opisthorchiiden Leberegelpezies. Sie ist weißlich und besitzt einen kegelförmigen Körper, dessen Hinterende fast gerade abgestutzt ist (Abb. 6). Es ist leicht eingedellt und hat einen wulstigen Rand, wodurch der Eindruck entsteht, es handele sich um einen Saugnapf. Dieser Pseudosaugnapf war das wichtigste Charakteristikum bei Schaffung des Gattungsnamens *Pseudamphistomum*. Das Integument dieser Art ist vollkommen bestachelt (SCHUURMANN'S STEKHOVEN 1931).

Der Mundsaugnapf hat eine Größe von 130 µm x 170 µm. Der Bauchsaugnapf ist kleiner und befindet sich in der Körpermitte. Der Pharynx misst 91 µm (BRAUN 1893).

Die Hoden sind rundlich und liegen nebeneinander im hinteren Körperbereich.

Das Ovar ist rund und befindet sich vor den Hoden. Der paarige Dotterstock liegt im seitlichen Bereich des mittleren Körperdrittels und ist in 10-12 Follikel pro Seite gegliedert.

Der Hauptstamm der Exkretionsblase ist s-förmig. Der Exkretionsporus mündet auf der Mitte des Pseudosaugnapfs.

Die Eier haben eine Größe von 29 µm x 11 µm.

Die Art parasitiert in den Gallengängen von Hund, Katze, Fuchs, Wolf, Nerz, Vielfraß, Fischotter, Waschbär, Robben und Mensch (CIUREA 1913; FAUST 1949; JÍROVEC 1960; ZABLOCKIJ 1967; BORCHERT 1970; HIEPE et al. 1985; SCHUSTER et al. 1988; DIERAUF & GULLAND 2001; SHIMALOV & SHIMALOV 2001). SCHUSTER (2002) wies den Erreger auch in Anschnitten der Bauchspeicheldrüse bei einer Hauskatze nach.

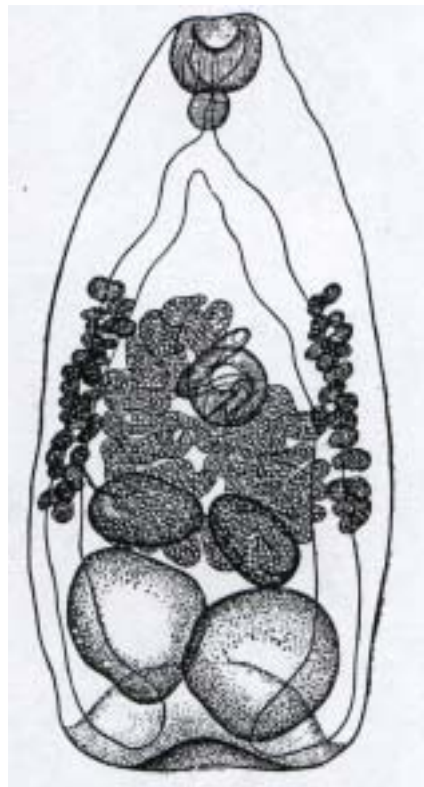


Abb. 6: *P. truncatum*
(aus Skrjabin & Petrov, 1950)

2.3. Ontogenie und Epidemiologie

2.3.1. Ontogenie

Bei den opisthorchiiden Leberegeln handelt es sich um Biohelminthen mit einem obligat triheteroxenen aquatischen Entwicklungszyklus. Die Endwirte der unterschiedlichen Arten (siehe 2.2) scheiden mit dem Kot die bereits embryonierten Eier (ovovivipar) aus. Diese enthalten das für den ersten Zwischenwirt infektiöse Mirazidium. Die Eier müssen, damit der Zyklus nicht blind endet, in ein Gewässer gelangen. Im Wasser können sie über Monate überlebensfähig bleiben (HIEPE et al. 1985). Die Eier werden von Süßwasserschnecken der Unterklasse Prosobranchia (Vorderkiemer) gefressen. Opisthorchiide Trematoden verhalten sich gegenüber ihrem ersten Zwischenwirt, der Süßwasserschnecke, stenoxen, das heißt, die Mirazidien der einzelnen Leberegelarten können sich nur in ganz bestimmten Schnecken weiterentwickeln. Erste Zwischenwirte der einheimischen opisthorchiiden Leberegel stellen Kiemenschnecken der Gattung *Bithynia* dar. Als einzige Zwischenwirtsschnecke für *O. felineus* fungiert in Mitteleuropa *Bithynia leachi*, während weiter östlich auch *Bithynia inflata* und *Bithynia troscheli* in Frage kommen (BEER et al. 1987). *Bithynia tentaculata* ist der erste Zwischenwirt für *M. bilis*, *M. xanthosomus* und *P. truncatum* (HEINEMANN 1937; ZABLOCKIJ 1967). *Amnicola limnosa* ist die Zwischenwirtsschnecke für *M. conjunctus*

(CAMERON 1944). Als erste Zwischenwirte für *C. sinensis* nennt FAUST (1949) *Parafossalurus striatus*, *Parafossalurus striatus var. japonicus*, *Bulinus fuchsianus*, *Bulinus chaperi*, *Alocinma longicornis*, *Semisulcospira honkongensis* und *Melanoides tuberculatus*. Als Zwischenwirtsschnecken für *O. viverrini* kommen *Bithynia funiculata*, *Bithynia siamensis siamensis* und *Bithynia siamensis goniomphalus* in Betracht, wobei sich die beiden erstgenannten durch eine 4-7 fach höhere Empfänglichkeit auszeichnen (CHANAWONG & WAIKAGUL 1991).

Die Eischale wird nach Aufnahme durch die Schnecke von deren Raspelzunge (Radula) beschädigt. Dies ist die Voraussetzung, dass von der Schnecke abgegebene organische Säuren angreifen können, um die Schale weiter aufzulösen (BEER et al. 1991). Im Darm angelangt, schlüpft das Mirazidium aus der so vorgeschädigten Schale. Die Mirazidien haben laut BORCHERT (1970) eine Größe von 0,03 mm x 0,012 mm. Das Mirazidium setzt sich in der Nähe des Enddarms fest und wächst dort innerhalb von 25-30 Tagen zu einer bis zu 1,8 mm langen Sporozyste heran (VOGEL 1934). In der Sporozyste entwickeln sich aus Keimzellen Redien, die diese noch unreif verlassen und zur Mitteldarmdrüse der Schnecke wandern. Hier setzen sie sich zwischen den Läppchen der Drüse fest, reifen heran und bilden Zerkarien aus. Diese verlassen ebenfalls im unreifen Stadium die Redien und reifen frei in der Zwischenwirtsschnecke heran (HIEPE et al. 1985).

2 Monate p. inf. verlassen die nun ausgereiften Zerkarien an sonnigen, warmen Tagen die Schnecken. Der Ort des Austritts aus dem Zwischenwirt ist bisher noch nicht beschrieben worden. Die reifen Zerkarien, die zum Typ der Pleurolophozerkarien (SEWELL 1922) gezählt werden, haben eine Körperlänge von 130-250 μm und einen 500 μm langen Schwanz, der dorsal und ventral Flossensäume aufweist. Außerdem besitzen die Zerkarien zwei pigmentierte Augenflecken (Ocellen) und einen Mundsaugnapf. Oberhalb der Mundöffnung befindet sich ein ausstülpbares Bohrorgan, das zur Anheftung dient. Desweiteren hat jede Zerkarie Penetrationsdrüsen, die für das Eindringen in den zweiten Zwischenwirt benutzt werden (FAUST 1949). Die Zerkarien halten sich überwiegend am Gewässerboden auf (BRAND 1972). In regelmäßigen Abständen wirbeln sie durch Wasserbewegungen, die z.B. durch einen vorüberschwimmenden Fisch verursacht werden, angeregt nach oben und lassen sich in der für Pleurolophozerkarien typischen Tabakspfeifenform wieder nach unten sinken. Dadurch soll der Kontakt mit den als zweiten Zwischenwirten fungierenden Weißfischen (Cyprinidae) hergestellt werden. Die Zerkarien reagieren außerdem positiv phototaktisch sowie chemotaktisch. Nach ERHARDT et al. (1962) stellen von Fischen abgegebene Hautsekrete diese chemotaktischen Reize dar. Wird der Kontakt zu einem Weißfisch hergestellt, werfen die Zerkarien ihren Schwanz ab und dringen mit Hilfe ihrer Penetrationsdrüsen in die Haut, die Flossen oder über das Atemwasser des Fisches in seine

Kiemen- und Kopffregion ein. Danach erfolgt meist eine Wanderung in die Rumpfmuskulatur oder, wenn die Flossen als Eintrittsstelle fungieren, zur Flossenbasis hin. Liegt der Ort der Invasion hingegen in der Kiemenregion, wandern die Zerkarien in das umliegende Bindegewebe (VOGEL 1934). KRONE & SCHUSTER (2002) konnten Metazerkarien von *M. bilis* auch in den Augen (Cornea) experimentell infizierter Goldorfen (*Leuciscus idus*) nachweisen und vermuten, dass die hierdurch eingeschränkte Sehfähigkeit die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der befallene Fisch eher von einem potentiellen Endwirt erbeutet wird. 2-3 Tage nach der Invasion hat sich die Zerkarie bereits zur Metazerkarie enzystiert, wobei die Zystenhülle sich einerseits aus den Sekreten, die von den parasiteneigenen Zystogenzellen ausgeschieden werden, zusammensetzt und andererseits aus einer umgebenden Kapsel aus Bindegewebe des Wirtes besteht. Diese fibrotische Demarkation ist als Reaktion des Wirtsgewebes auf den Parasiten aufzufassen. *O. felineus*, *M. bilis* und *P. truncatum* besitzen ellipsoide, dünnwandige Metazerkarien-Zysten; *M. xanthosomus* besitzt kugelige Zysten mit einer dicken hyalinen Hülle (SCHUSTER et al. 1998). Die Größe der Zysten von *O. felineus* liegt bei 200-360 µm x 120-233 µm (VOGEL 1934; CIUREA 1917; SCHUURMANN'S STEKHOVEN 1931; FILIMONOVA & ROMASOV 1987; DELL 2001), die von *Metorchis bilis* bei 170-260 µm x 110-170 µm (CIUREA 1917; RAZMASKIN 1978; DELL 2001). Metazerkarienzysten von *P. truncatum*

sind 300-480 µm x 230-380 µm groß (CIUREA 1917; SCHUURMANN'S STEKHOVEN 1931; FILIMONOVA & ROMASOV 1987). *M. xanthosomus* besitzt Metazerkarien mit einem Durchmesser von 230-257 µm (HEINEMANN 1937; RAZMASHKIN 1978). Die Metazerkarien von *O. felineus* erreichen bei einer Wassertemperatur von 18-20 °C nach 6 Wochen ihre Invasionsreife (VOGEL 1934), solche von *Metorchis* bei Raumtemperatur nach 17 Tagen (HEINEMANN 1937).

BEER et al. (1987) nennen als zweite Zwischenwirte für die europäischen opisthorchiiden Leberegel insgesamt 23 Fischarten, wie z.B. Plötze (*Rutilus rutilus*), Rotfeder (*Scardinius erythrophthalmus*), Blicke (*Blicca bjoerkna*), Brachse (*Abramis brama*) und Aland (*Leuciscus idus*). Für *C. sinensis* gibt BEAVER et al. (1984) über 80 Fischarten an, die meisten aus der Familie der Cyprinidae. Als zweite Zwischenwirte für *O. viverrini* werden 9 Arten von Fischen angegeben, wobei als wichtigste *Puntius orphoides*, *Hampala dispar* und *Cyclocheilichthys siaja* fungieren (BEAVER et al. 1984).

Nach Aufnahme von metazerkarienhaltigem Fisch durch den Endwirt (Wirtsspektrum der einzelnen Arten siehe 2.2) erfolgt zunächst die peptische Verdauung des die Metazerkarien umgebenden Fischgewebes im Magen. Dabei wird die vom zweiten Zwischenwirt gebildete Bindegewebskapsel, die die Metazerkarie umgibt, aufgelöst. Die vom Parasiten selbst gebildete Zystenhülle wird erst im Duodenum unter dem Einfluß von Trypsin verdaut. Die

Ausscheidung von Galle stellt einen zusätzlichen Stimulus für den Schlupf der Jungegel dar. Diese wandern nach erfolgter Exzystierung über den Ductus choledochus in das Gallengangssystem der Leber ein und erreichen hier ihre Geschlechtsreife. Die Präpatenz beträgt für *P. truncatum* 12 Tage (ZABLOCKIJ 1967), für *O. felineus* 3-4 Wochen (VOGEL 1934), für *M. conjunctus* 28 Tage (CAMERON 1944), für *C. sinensis* 4 Wochen (BEAVER et al. 1984). Die Angaben über die Präpatenz von *M. bilis* schwanken von 6-8 Tagen (RAZMASHKIN 1978) bis zu 2-3 Wochen (DELL 2001).

Der gesamte Zyklus der opisthorchiiden Leberegel dauert ca. 4-4,5 Monate (HIEPE et al. 1985). Der Lebenszyklus von *O. felineus* wurde erstmals von VOGEL (1934), der von *M. conjunctus* von CAMERON (1944) beschrieben. Für die europäischen Vertreter der Gattung *Metorchis* deckte HEINEMANN (1937) die Ontogenie auf. ZABLOCKIJ (1967) ist die Beschreibung des Zyklus von *P. truncatum* zu verdanken, FAUST (1929) des Lebenszyklus von *C. sinensis*. Die Ontogenie von *O. viverrini* ist bei WYKOFF et al. (1965) dargestellt.

2.3.2. Epidemiologie

O. felineus ist vor allem in Russland (insbesondere Sibirien), Kasachstan und der Ukraine entlang der Stromgebiete großer Flüsse verbreitet. In diesen Gebieten sollen laut WHO (1995) 2 Mio. Menschen an Opisthorchiose leiden. Jedes Jahr werden 40000–95000 neue Fälle registriert. Auch Südeuropa (Spanien, Italien, Albanien, Griechenland, Mazedonien) und Mitteleuropa (Frankreich, Schweiz, Niederlande, Deutschland und Polen) zählen zum Verbreitungsgebiet von *O. felineus* (BEAVER et al. 1984). In Deutschland treten sporadisch autochthone Fälle humaner Opisthorchiidose auf. ASKANAZY (1900) beschrieb die ersten Fälle bei zwei Menschen aus Ostpreußen. Bei zwei Patienten aus der DDR, die angaben, gerne Fisch verzehrt zu haben, wies BERNHARD (1985) koproskopisch opisthorchiide Eier nach. Auch bei einer Familie aus Mecklenburg-Vorpommern, die selbstgefangenen Fisch aus der Oder ungekocht verzehrt hatte, wurden Eier opisthorchiider Leberegel in Sammelkotproben gefunden (SÄNGER et al. 1991). In den letzten Jahren traten sporadisch Fälle humaner Opisthorchiidose bei Aussiedlern aus der ehemaligen UdSSR auf, die bei der Untersuchung in Deutschland angaben, dass sie in ihrer ehemaligen Heimat häufig Süßwasserfisch verzehrt hatten (JELINEK et al. 1995; STEIß et al. 2002). Bei allen oben angeführten Fällen wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den koproskopisch

nachgewiesenen Eiern um solche von *O. felineus* handelt. Die Lebenserwartung von *O. felineus* soll laut Schätzungen von PLOTNIKOV (1981) bis zu 40 Jahre betragen.

Bei der Hauskatze tritt *O. felineus* in Mitteleuropa ebenfalls sporadisch auf. Beispiele hierfür finden sich bei GURLT (1831), KANTER (1921), VOGEL (1934), von BEUST (1984), KAUFMANN (1993) (erstmalig für Brandenburg), HERING-HAGENBECK & SCHUSTER (1996) und SCHUSTER et al. (1997). SAUPE (1973) beschreibt eine Opisthorchiose bei einer Hauskatze, die aus dem Ausland importiert wurde. EPE et al. (1993) fanden opisthorchiide Eier im Kot bei 4 von 1562 untersuchten Katzen. SCHUSTER et al. (1997) weisen aber darauf hin, dass beim Nachweis opisthorchiider Eier im Kot von Hauskatzen nicht automatisch auf einen Befall mit *O. felineus* geschlossen werden kann, da sich die Eier der einheimischen opisthorchiiden Leberegelarten lichtmikroskopisch nicht eindeutig voneinander differenzieren lassen. Bei 9 von 22 (= 41%) seziierten Katzen aus Niederfinow (Brandenburg) fanden HERING-HAGENBECK & SCHUSTER (1996) *O. felineus*. Die Befallsintensität schwankte von einem bis zu 1340 Exemplaren. Bei der Untersuchung der inneren Organe von 155 Katzen aus Ostbrandenburg im Zeitraum 1993-1995 trat *O. felineus* mit einer Befallsextenität von 16% und einer Befallsintensität von einem bis zu 1370 Exemplaren auf (SCHUSTER et al. 1997).

Auch beim Rotfuchs wird gelegentlich ein Befall mit *O. felineus* festgestellt (SAAR 1957; JURKE 1966; GRANDCHAMP 1980; NICKEL et al. 1980; LUCIUS et al. 1988; SCHÖFFEL 1991). Die Befallsextenstität ist aber durchweg geringer als bei der Hauskatze. Bei der Untersuchung von 677 Fuchslebern aus Ostbrandenburg ermittelten SCHUSTER et al. (1999) eine Befallsextenstität von 6,7% und eine Befallsintensität von bis zu 169 Exemplaren. Für Westbrandenburg ergab sich bei 515 untersuchten Fuchslebern eine Befallsextenstität von 8,9% (SCHUSTER et al. 2000). Die maximale Wurmbürde lag bei 46 Exemplaren.

O. viverrini ist in Thailand, Laos und Vietnam verbreitet. Insgesamt sind 10,3 Mio. Menschen weltweit mit *O. viverrini* und *O. felineus* infiziert und weitere 64 Mio. sind infektionsgefährdet (WHO 1995). *O. viverrini* besitzt eine hohe Prävalenz in NO-Thailand. Hier ist ein Drittel der ca. 20 Mio. umfassenden Bevölkerung befallen (ELKINS et al. 1996). Laut WHO (1995) sind in Thailand insgesamt ca. 7 Mio. Menschen mit dieser opisthorchiiden Leberegelart infiziert. In Laos liegt die Anzahl betroffener Menschen bei 1,7 Mio. (RIM et al. 1994). In diesem Land sollen 36% der domestizierten und streunenden Katzen mit *O. viverrini* befallen sein (GIBODA et al. 1991). Bei der Autopsie eines Mannes mit

Gallengangskarzinom wurden insgesamt 5896 adulte *O. viverrini* isoliert (BEAVER et al. 1984).

Das Verbreitungsgebiet von *C. sinensis* erstreckt sich auf Russland, China, Taiwan, Vietnam, Japan und Korea (KAYSER et al. 1998). Insgesamt sind 7 Mio. Menschen infiziert und 290 Mio. infektionsgefährdet (WHO 1995). In einem Endemiegebiet im Norden Vietnams (Red River Delta) leiden 78% der Bevölkerung an Clonorchiose (WHO 1995). SAMBUC & BAUJEAU (1913) stellten bei einem Menschen aus Indochina eine Befallsintensität von 21000 Exemplaren fest. Diese Art soll 15-20 Jahre im Menschen parasitieren können (BEAVER et al. 1984). DÖNGES (1988) gibt die Lebensdauer von *C. sinensis* im Hund mit 3,5 Jahren und im Mensch mit 8,5 Jahren an.

Über die Epidemiologie von *M. bilis* liegen weit weniger Angaben vor als über *O. felineus*. Dieser opisthorchiide Leberegel tritt vor allem in Russland, Weißrussland, Kasachstan und Sibirien auf (SIDOROV & BELYAKOVA 1972; RAZMASHKIN 1978; MALKOV 1991; SHIMALOV & SHIMALOV 2001). KUZNETSOVA et al. (2000) untersuchten 37 Menschen aus der Region von Novosibirsk serologisch auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen *M. bilis* und *O. felineus*. 48,5% der Patienten waren serologisch positiv auf *O. felineus*, 13,5% auf *M. bilis* und 37,8% auf beide Leberegelarten.

GRÄFNER et al. (1965) untersuchten 232 Farmnerze aus dem Bezirk Schwerin auf Parasiten und fanden in den Gallenblasen von 16 Tieren (= 6,89%) *M. bilis*.

M. bilis tritt beim Rotfuchs in Brandenburg gegenüber *O. felineus* mit einer höheren Prävalenz auf. Für Ostbrandenburg ergab sich eine Befallsexten­si­tät von 28,1% für *M. bilis* und eine Befallsintensität von bis zu 185 Exemplaren bei 677 untersuchten Fuchslebern, für Westbrandenburg eine Befallsexten­si­tät von 36,9% und eine Befallsintensität von bis zu 419 Exemplaren bei 515 untersuchten Lebern (SCHUSTER et al. 1999; SCHUSTER et al. 2000). Bei den Füchsen aus Westbrandenburg lag in 21,5% der Fälle eine Mischinfektion von *M. bilis* und *O. felineus* vor.

Bei epidemiologischen Untersuchungen an Hauskatzen isolierten HERING-HAGENBECK & SCHUSTER (1996) aus 4 Tieren neben *O. felineus* auch *M. bilis*. SCHUSTER et al. (1997) stellten bei 155 untersuchten Hauskatzen aus Ostbrandenburg in 3% der Fälle *M. bilis*-Befall fest, immer aber als Mischinfektion mit *O. felineus*. Die Befallsintensität betrug für *M. bilis* maximal 6 Exemplare.

KRONE & SCHUSTER (2002) geben für *M. bilis* bei Seeadlern eine Prävalenz von 51% (n=112) an. Die Befallsintensität betrug bis zu 908 Exemplaren.

M. conjunctus ist in Nordamerika (Kanada und USA) verbreitet (CAMERON 1944). Der Verzehr von rohem Fisch führte in Kanada zur Infektion bei mehreren Menschen (MACLEAN et al. 1996).

Bei experimentell infizierten Enten, ein- bis zweijährigen Hühnern und Hühnerküken isolierten GRÄFNER et al. (1965) eine *Metorchis*-Art aus den Gallenblasen, die sie als *M. bilis* auswies. Der abgebildete adulte Leberegel und die abgebildete Metazerkarie sprechen aber dafür, dass es sich um *M. xanthosomus* handelt. Die Befallsintensität reichte bei Enten von einem bis zu 4 Exemplaren, bei Hühnerküken bis zu 20 Exemplaren (im Durchschnitt 5) und bei älteren Hühnern von einem bis zu 2 Exemplaren. Die für den Infektionsversuch verwendeten metazerkarienhaltigen Fische stammten aus dem Bezirk Schwerin.

P. truncatum wurde mit einer Prävalenz von 47% beim Seehund im Wolga-Delta festgestellt (ZABLOCKIJ 1967). Die Befallsintensität belief sich bei einem Tier auf über 100000 Exemplare.

Nachweise von *P. truncatum* beim Rotfuchs finden sich für das Gebiet von West-Berlin bei SAAR (1957) und SCHÖFFEL (1991). Die Befallextensität beim Fuchs ist aber generell gering. So ermittelten SCHUSTER et al. (1999) für Ostbrandenburg eine Befallextensität von

0,29% bei 677 untersuchten Füchsen mit einer Befallsintensität von lediglich einem Exemplar. Für Westbrandenburg lag die Befallsintensität bei 0,2% und die Befallsintensität bei maximal 78 Exemplaren bei 515 untersuchten Fuchslebern (SCHUSTER et al. 2000).

CIUREA (1913) fand *P. truncatum* in Hauskatzen in Rumänien. Erstmals für Deutschland wies SCHUSTER (2002) diese opisthorchiide Leberegelart in einer Hauskatze aus Berlin nach, die von Anglern regelmäßig mit Fisch gefüttert worden war.

SHIMALOV & SHIMALOV (2001) fanden *P. truncatum* mit einer Prävalenz von 6,0% bei amerikanischen Nerzen in Weißrussland.

SKRJABIN & SULC (1929) weisen *P. truncatum* bereits als potentiellen Zoonoseerreger aus.

JÍROVEC (1960) gibt an, dass diese Art beim Menschen in Sibirien gefunden wurde.

Angaben über einen Befall bei 31 Menschen in Russland finden sich bei KHAMIDULLIN et al. (1991).

Über den Befall der Zwischenwirtsschnecken finden sich in der Literatur nur spärliche Angaben. KOLOKOL'TSEV (1988) gibt die Befallsintensität von *B. inflata* mit Larven opisthorchiider Trematoden mit 0,19%, ERMOLOVA et al. (1987) mit 5,6% an. BEER et al. (1994) stellten fest, dass sich pro Schnecke maximal 20 Mirazidien weiterentwickeln können, ohne diese zu töten. Da sich opisthorchiide Leberegel gegenüber ihrem ersten Zwischenwirt stenoxen verhalten, ist das Vorkommen der entsprechenden Zwischenwirtsschnecke in dem

jeweiligen Biotop unabdingbare Voraussetzung, damit der Lebenszyklus aufrechterhalten werden kann. Da die adulten Trematoden eine große Menge Eier produzieren, die Tenazität der Eier hoch ist und diese darüber hinaus auch eine gute Haftung an entsprechenden Substraten, z.B. Wasserpflanzen, aufweisen (BEER et al. 1991), steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sie vom ersten Zwischenwirt aufgenommen werden können. GERMAN & BEER (1984) geben an, dass nach experimenteller Lagerung bei Zimmertemperatur nach 18 Monaten noch 30% der Eier überlebten. Die Überlebensrate der Eier im Wasser soll laut KRIVENKO (1981) über ein Jahr betragen. Sporozysten und Redien zeichnen sich durch ein hohes Vermehrungspotential aus, welches in einer starken Produktion von Zerkarien resultiert. RAYSHITE & RAISYTE (1974) geben an, dass Exemplare von *B. leachi* täglich bis zu 796 Zerkarien ausscheiden. Eine infizierte Schnecke würde somit hochgerechnet über einen Zeitraum von 4 Monaten bis zu 100000 Zerkarien produzieren.

Da sich opisthorchiide Leberegel bezüglich ihres zweiten Zwischenwirtes euryxen verhalten, also eine Vielzahl von cypriniden Fischen befallen werden kann, und infizierte Schnecken, wie oben angeführt, große Mengen an Zerkarien ausscheiden, ist bei entsprechendem Fischvorkommen die beste Grundlage für die Aufrechterhaltung des Lebenszyklus gelegt.

SCHUSTER et al. (1998) ermittelten die Befallextensitäten mit opisthorchiiden Metazerkarien bei 6 Fischarten der Familie Cyprinidae aus dem Finow-Kanal (Landkreis Barnim). Sie betragen für die dünnwandigen, ellipsoiden Zysten bei Plötze (*Rutilus rutilus*) 88%, Ukelei (*Alburnus alburnus*) 74%, Blei (*Abramis brama*) 92%, Rotfeder (*Scardinius erythrophthalmus*) 44%, Zope (*Abramis ballerus*) 36% und Güster (*Blicca bjoerkna*) 28%. Kugelige Zysten mit hyaliner Hülle, die eindeutig der Art *M. xanthosomus* zuzurechnen sind, fanden sich nur in Ukeleis mit einer Befallextensität von 48%. Plötzen waren mit einer Gesamtmetazerkariendichte von durchschnittlich 112/g Muskulatur am stärksten befallen. Bei weiteren Untersuchungen an insgesamt 802 Exemplaren von 7 Weißfischarten aus Berliner Gewässern stellten SCHUSTER et al. (1998a) ebenfalls opisthorchiide Metazerkarien fest. Dabei zeigte der Aland (*Leuciscus idus*) mit 90% opisthorchiider Metazerkarien die höchste Prävalenz. Bei dieser Art wurde auch die höchste Metazerkariendichte von 72/g Muskulatur ermittelt. Somit liegt die Opisthorchiidenprävalenz beim zweiten Zwischenwirt wesentlich über der von Zwischenwirtschnecken.

FAN (1998) untersuchte die Überlebensfähigkeit von Metazerkarien der Art *C. sinensis* im Fisch bei Anwendung unterschiedlicher physikalischer Verfahren. Die Metazerkarien überlebten 10-20 Tage, wenn der Fisch bei $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren wurde und 3-7 Tage bei einer Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. In gesalzenem Fisch waren sie bei $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5-15 Tage überlebensfähig.

2.4. Klinik, Pathologie und Pathogenese

2.4.1. Klinik der Opisthorchiidose

Die klinischen Symptome der Opisthorchiidose beim Menschen sind vielfältig. Liegt eine geringe Wurmbürde vor, so verläuft die Krankheit meist symptomlos (JÍROVEC 1960; MEHLHORN 1988). BEAVER et al. (1984) geben an, dass 50-60 *O. felineus* keine schweren Schäden hervorrufen. Dagegen sollen mehrere hundert bis zu 1000 Würmern eine schmerzhafte Vergrößerung der Leber, Stauung der Milz, Ikterus und eine lokale Eosinophilie im Bereich der Gallengangswände verursachen. Bei sehr starkem Befall wandern die Leberegel in die Bauchspeicheldrüse ein, was zu Verdauungsstörungen führt. Eine akute Opisthorchiidose geht mit Fieber, Druckschmerz im rechtsseitigen Oberbauch, Leukozytose, Bluteosinophilie, erhöhten Leberenzymwerten und erhöhten IgE-Spiegeln im Blut einher (JELINEK et al. 1995). SÄNGER et al. (1991) stellten bei einer weiblichen Patientin im Differenzialblutbild eine extreme Eosinophilie von 83% fest. Desweiteren treten bei Befall mit opisthorchiiden Leberegeln Inappetenz, Anämie, Abmagerung und Aszites auf (JÍROVEC 1960). STEIß et al. (2002) berichten von einem 5-jährigen Mädchen aus Sibirien, das bis auf

einen deutlichen Druckschmerz im rechten Oberbauch und einer Wachstumsverzögerung keine anderen Symptome einer Opisthorchiidose zeigte.

Die klinischen Symptome bei Tieren gleichen denen des Menschen. Es treten Inappetenz, Erbrechen, Ikterus, Verdauungsstörungen, Ödeme und im fortgeschrittenen Stadium Aszites auf (ROMMEL et al. 2000). LÄMMLER & KLÖPFER (1967) stellten bei experimentell infizierten Hunden vor allem eine Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALT), der Glutamatdehydrogenase (GLDH) und der Alkalischen Phosphatase (AP) fest. Die Aspartat-Amino-Transferase (AST) stieg dagegen nur geringfügig an. DELL (2001) untersuchte die Leberenzymaktivitäten bei experimentell infizierten Silberföchsen. Die Fermentaktivitäten erreichten in der 2.-3. Woche p. inf. den höchsten Peak. Dabei war die AP und AST bis um das 10 fache, die ALT bis um das 40 fache und die GLDH sogar bis um das 160 fache der Norm erhöht. Zu Versuchsende glichen die Enzymaktivitäten der Versuchstiere jedoch denen aus der Kontrollgruppe. Außerdem fiel eine Abhängigkeit der Erhöhung der Leberenzymaktivitäten bezüglich der Wurmbürde auf. Bei geringer Wurmbürde stiegen die Aktivitäten auch nur mäßig oder gar nicht an.

Von BEUST et al. (1984) stellten bei einer Katze mit Opisthorchiose eine Erhöhung der AST und ALT um das 2 fache des Normbereichs fest.

Nach Verfütterung von metazerkarienhaltigem Fisch an Hühnerküken zeigten diese Wachstumsverzögerung, Anämie und Ikterus (GRÄFNER et al. 1965).

2.4.2. Pathologie

Eine niedrige Würmbürde geht laut MEHLHORN (1988) mit einer lokalen Entzündung der Gallengangsepithelien einher, an denen sich die Trematoden ansaugen. Hohe Wurmbürden resultieren in einer biliären Obstruktion, die eine Cholangiohepatitis, Leberabszesse, Cholezystitis oder Pankreatitis verursachen kann. In der Literatur werden außerdem Wucherungen des Gallengangsepithels, zystenartige Erweiterung und fibröse Verdickungen der Gallengänge sowie Bindegewebsvermehrung im Leberparenchym als pathologische Bilder angeführt (KAYSER et al. 1998). Gallensteine werden ebenfalls im Zusammenhang mit Opisthorchiidose genannt (JÍROVEC 1960; BEAVER et al. 1984). Die angeführten Krankheitserscheinungen sind signifikant korreliert mit der Intensität der Infektion (ELKINS et al. 1996).

BHAMARAPRAVAT et al. (1978) führten histologische Untersuchungen an Lebern von experimentell mit *O. viverrini* infizierten Hamstern durch. Dabei stellten sie in der

Präpatenzperiode akute bis subakute entzündliche Reaktionen im portalen Bereich der Gallengänge fest, dem bevorzugten Aufenthaltsort der juvenilen Leberegel. Hier wurde eine große Anzahl eosinophiler und neutrophiler Granulozyten sowie Monozyten festgestellt. Außerdem fanden sich Entzündungsreaktionen im Bereich der portalen Venen. Mit zunehmender Chronizität wurde eine Dilatation der Gallengänge und eine Hyperplasie des Epithels beobachtet. In der Patentperiode wurde das histologische Bild von chronischen Entzündungserscheinungen beherrscht. Es wurde eine adenomatöse bzw. pseudopapilläre Hyperplasie des Gallengangsepithels festgestellt sowie eine lymphozytäre Infiltration und eine Plasmazellinfiltration des die Gallengänge umgebenden Bindegewebes und periduktale Fibrosen. Ebenso wurde eine multilobuläre Zirrhose und eine fokale Cholestase diagnostiziert. Die chronische Opisthorchiidose des Pankreas resultiert in einer adenomatösen Hyperplasie oder in einer squamösen Metaplasie (MEHLHORN 1988).

ASKANAZY (1900) stellte erstmals bei zwei Patienten aus Ostpreußen einen Zusammenhang zwischen Opisthorchiidose und Gallengangskarzinom fest. In einem Endemiegebiet in NO- Thailand liegt die jährliche Inzidenz für Gallengangskarzinome, die durch *O. viverrini* verursacht werden, bei 84,6 pro 100000 Männer und 38,6 pro 100000 Frauen, wobei die Krankheit selten klinisch apparent ist (ELKINS et al. 1996). Auch tritt Leberkrebs in Gebieten, in denen *O. felinus* endemisch ist, 6-7 mal häufiger auf als in anderen Gegenden

(PLOTNIKOV 1981). Bei 154 Autopsien von Menschen, die an einer *O. viverrini*-Infektion litten, fanden KOOMPIROCHANA et al. (1978) in 58,2% der Fälle Leberkarzinome, wobei 78,8% der Tumoren Gallengangskarzinome, 10,6% Leberkarzinome, 4,7% Hepatocholangiokarzinome und 5,9% nicht klassifizierbare Karzinome waren. Bei Kindern wurden keine Tumoren diagnostiziert. BHAMARAPRAVATI et al. (1978) geben an, dass Cholangiokarzinome wesentlich häufiger bei Infektionen mit *O. viverrini* auftreten als bei solchen mit *C. sinensis*. Laut ITOH et al. (1994) lässt sich die Entstehung von Cholangiokarzinomen bei Infektionen mit *O. viverrini* nicht nur alleine auf die Schädigung der Leber zurückführen, sondern bedarf der Wirkung von Kokanzeroenen, wie z.B. Nitrosaminen, die entstehen, wenn gesalzener Fisch gebraten wird. Diese Tatsache wurde bereits durch THAMAVIT et al. (1988) bekannt, die experimentell mit *O. viverrini* infizierten Hamstern Dihydroxy-di-n-propylnitrosamin injizierten. Cholangiokarzinome traten dabei nur auf, wenn gleichzeitig eine Infektion vorlag und Nitrosamine gegeben wurden. SITHITHAWORN et al. (2002) wiesen eine Expression von Tenascin - ein extrazelluläres Matrix-Glykoprotein, das eine Rolle bei der Tumorgenese spielt - in Lebern von experimentell mit *O. viverrini* infizierten Goldhamstern nach, denen zuvor zusätzlich Dimethylnitrosamine verabreicht worden waren. ZUEVSKY et al. (1996) behandelten chronisch experimentell mit *Opisthorchis* infizierte Hamster mit N-methyl-N-nitrosoguanidin-

Lösung und stellten bei 51% der Tiere nach 4 Monaten Tumoren im Magen fest. SCHUSTER (pers. Mitteilung) stellte bei mehreren Hauskatzen, die einen starken Befall mit *O. felineus* aufwiesen, Leberkarzinome fest.

2.4.3. Pathogenese

Sobald die juvenilen Leberegel im Dünndarm geschlüpft sind, wandern sie den Ductus choledochus aufwärts und setzen sich in den Gallengängen fest. In den Gallengängen kommt es zu mechanischen Schäden durch Druckerhöhung infolge der Parasiten. Außerdem setzen die Trematoden Metaboliten frei, die eine chemische Schädigung haben. Aufgrund dieser Schäden und durch die Immunreaktion des Wirtes auf die Leberegel entstehen die oben beschriebenen pathologischen Bilder (BHAMARAPRAVATI et al. 1978). Infolge der periduktalen Fibrosen entsteht Druck auf das umliegende Gewebe, so dass auf der einen Seite Leberzellen druckatrophisch zugrunde gehen und auf der anderen Seite portale Venen gestaut werden. Die Störung der venösen Zirkulation kann zu Ödemen an den Gliedmaßen und im Gesicht sowie zu einem Aszites führen (BEAVER et al. 1984). SCHUSTER (pers. Mitteilung) beobachtete Unterschiede im pathologischen Bild der Leber bei Hauskatzen, bei denen entweder eine Opisthorchiidose mit überwiegender Beteiligung von *M. bilis* und *P.*

truncatum oder mit *O. felineus* vorlag. Dabei setzten Trematoden der letztgenannten Art aufgrund fehlender Bestachelung des Integuments wesentlich geringere Schäden als die teilweise bestachelten *M. bilis* bzw. die vollkommen bestachelten *P. truncatum*. Dass die Veränderungen an Gallengängen, Lebergewebe und Venen jedoch nicht alleine auf die mechanische Schädigung der Leberegel zurückzuführen sind, zeigten GLUMOV & GLUMOVA (1984). Sie verabreichten Meerschweinchen *Opisthorchis*-Antigen über den Gallengang und stellten fest, dass die histologischen Veränderungen denen bei natürlichem Befall mit opisthorchiiden Leberegeln glichen.

FLAVELL & FLAVELL (1986) führen die bei Opisthorchiidose beobachteten pathologischen Veränderungen teils auf Immunreaktionen zurück. Als Versuchstiere wurden hierzu neonatal-thymektomierte und mit Anti-Thymozyten-Serum behandelte Hamster verwendet, die mit *O. viverrini* infiziert wurden. Diese Gruppe von Tieren zeigte gegenüber der Kontrollgruppe (nicht-thymektomiert und infiziert) wesentlich geringere periportale Entzündungsreaktionen. Die entzündlichen Infiltrate setzten sich vorwiegend aus Lymphozyten und Monozyten zusammen, in deren Folge Leberzellnekrosen festzustellen waren, die später durch Narbengewebe ersetzt wurden. GINOVKER (1973) stellte bei histologischen Untersuchungen von Organen aus experimentell mit *O. felineus* infizierten Hamstern eine hohe Anzahl von

Mastzellen und eosinophilen Granulozyten im Bereich der Entzündung fest. Das beobachtete Auftreten von Allergien bei den Versuchstieren könnte hiermit in Zusammenhang stehen.

Über die Erhöhung der verschiedenen Immunglobulinfraktionen bei Opisthorchiidose im Serum von Menschen liegen unterschiedliche Angaben vor. So gibt LEPEKHIN et al. (1991) an, dass bei Patienten, die unter chronischer Opisthorchiidose litten, die IgG- und IgM-Spiegel erhöht waren. Ein halbes Jahr nach Behandlung der Krankheit stellten die Autoren fest, dass die Werte für IgM im Normbereich lagen, während die von IgG immer noch erhöht waren. POSTNIKOVA & PONOMAREVA (1981) verglichen die Serumspiegel der Immunglobuline bei akuter und chronischer Opisthorchiidose. In der akuten Phase waren die Werte von IgG und IgM erhöht, während sich in der chronischen Phase der Serumspiegel von IgM wieder im Normbereich befand, der von IgG jedoch bei gleichzeitigem Anstieg von IgA weiterhin erhöht war. STEIß et al. (2002) geben an, dass bei mit opisthorchiiden Trematoden infizierten Menschen oft eine Bluteosinophilie mit Erhöhung der IgE-Serumspiegel vorliegt. ITOH et al. (1994) stellten heraus, dass bei Patienten mit Cholangiokarzinomen eine signifikant höhere Antikörper-Antwort vorlag. Auch AKAI et al. (1994) diagnostizierten bei schweren Leberveränderungen (inklusive Cholangiokarzinomen) eine deutliche Erhöhung der Immunglobuline im Blut. Dabei waren vor allem die Serumspiegel für IgA erhöht, während IgM niedrige Spiegel aufwies, was für das Vorliegen einer chronischen Infektion spricht. Die

Autoren gehen davon aus, dass die biliäre Obstruktion bei chronischer Opisthorchiidose eine mukosale Sekretion von IgA in das Lumen der Gallengänge verhindert. Als Folge davon steigen die IgA-Werte im Blut an. Dieses Phänomen ist aber nicht charakteristisch für das Vorliegen einer Opisthorchiidose, da sich auch in der auf *O. viverrini*-Antigen negativen Kontrollgruppe erhöhte IgA-Werte fanden, die auf eine Kreuzreaktion mit anderen infektiösen Agentien zurückzuführen sein könnte.

Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Allergien und damit einhergehenden Organveränderungen bei Opisthorchiidose stellten BOOPUCKNAVIG et al. (1986) fest. 5,4% aller an Opisthorchiidose erkrankten Patienten wiesen Autoantikörper im Serum auf. Diese waren gegen die glatte Muskulatur, Mitochondrien, Leber- und Nierenmikrosomen und Parietalzellen gerichtet. Bei mit *O. viverrini* infizierten Goldhamstern traten 4 Wochen p. inf. Antikörper gegen das Tegument der Leberegel auf. 2 Wochen später wurden Tegument-antitegumentale Membran-Immunkomplexe und Amyloidfibrillen in den Nierenglomeruli nachgewiesen. 8 Wochen p. inf. trat eine akute, proliferative Glomerulonephritis auf, in deren Zusammenhang auch Immunkomplexablagerungen festgestellt wurden (BOONPUCKNAVIG et al. 1992). Herdförmige, allergisch bedingte Pneumonien mit eosinophiler Leukozytose treten bei Patienten mit akuter Opisthorchiidose in Endemiegebieten in Westsibirien auf (MEL'NIKOV 1981). Auffällig ist auch, dass Patienten mit Tuberkulose unter der

Behandlung schlechtere Heilungstendenzen aufweisen, wenn bei diesen gleichzeitig eine Infektion mit opisthorchiiden Leberegeln vorliegt (KOZLOVA et al. 1996). Bei Patienten, die infolge einer Opisthorchiidose an einer Pankreatitis litten, stellten ZHUKOV & TATARINTSEV (1982) Autoantikörper gegen Pankreas-Gewebeantigen fest. VILHELM et al. (1996) konnten einen Zusammenhang zwischen einer Appendizitis und Opisthorchiidose erkennen. Die Autoren gehen davon aus, dass die Entzündung des Wurmfortsatzes durch eine gesteigerte Immunantwort auf Metaboliten, die von opisthorchiiden Trematoden ausgeschieden werden, verursacht wird.

2.5. Diagnostik

Infektionen mit opisthorchiiden Leberegeln bei Mensch und Tier (als Endwirte) werden in herkömmlicher Weise über den Nachweis der typischen Eier im Kot oder im Duodenalsaft diagnostiziert (KAYSER et al. 1998). Dabei liefert nur das Sedimentationsverfahren positive Ergebnisse, da die Eier aufgrund ihres Gewichtes zu Boden sinken und nicht wie z.B. die Mehrzahl der meisten Nematodeneier an die Oberfläche flotieren. In der Humanmedizin hat sich hierzu die Methode nach STOLL (1923) bewährt, mit der einerseits der Nachweis

opisthorchiider Eier im Kot erbracht werden kann, andererseits eine Quantifizierung möglich ist, indem die täglich ausgeschiedene Anzahl der Eier pro Gramm Kot (= EpG) bestimmt werden kann. SITHITHAWORN et al. (1991) verglichen diese Methode mit der Formalin-Ether-Konzentrations-Technik und stellten fest, dass bei geringer Wurmbürde der Nachweis nur in durchschnittlich 30% der Fälle erbracht wurde, während die Sensitivität bei höherer Befallsintensität (über 20 Leberegel) bei beiden Verfahren als sehr gut eingestuft wurde. Außerdem wurde in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Wurmbürde und der Anzahl der Eier im Kot aufgezeigt. In der Veterinärmedizin wird häufig das MIFC-Verfahren (Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Concentration) zum Nachweis opisthorchiider Eier in den Fäzes angewandt (ROMMEL et al. 2000), mit dem aber keine sichere Aussage über die Quantität der Eier getroffen werden kann. Bei der Untersuchung von Kotproben können falsch negative Ergebnisse durch Untersuchungsfehler, biliäre Obstruktion (AKAI et al. 1995) und bei schwacher Befallsintensität auftreten (WONGRATANACHEEWIN et al. 1988).

Serologische Tests in Form eines ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) zum Nachweis spezifischer Antikörper im Serum auf opisthorchiide Leberegel-Antigene sind in der Human- und Veterinärmedizin vorhanden. SRIVATANAKUL et al. (1985) entwickelten einen ELISA zum Nachweis spezifischer Antikörper im Serum auf *O. viverrini*-Antigen.

Außerdem konnten entsprechende Antikörper in der Galle diagnostiziert werden, die ebenfalls mit Antigenen von *O. viverrini* reagieren (WONGRATANACHEEWIN et al. 1988a). Eine positive Korrelation zwischen Serum-IgG-Spiegel und der Intensität der Eiausscheidung im Kot bei Infektionen mit *O. viverrini* ist bei ELKINS et al. (1991) beschrieben. Es wird aber darauf hingewiesen, dass bei erkrankten Patienten falsch positive Ergebnisse auftreten können, falls diese zusätzlich mit anderen Parasiten befallen sind. Außerdem kann mit serologische Methoden bei Befall mit *O. viverrini* nicht mit Sicherheit zwischen einer bestehenden und einer überstandenen Infektion unterschieden werden, da die Antikörper (vor allem IgA und IgG) bis zu 2 Monaten nach erfolgreicher Behandlung im Serum persistieren (WONGRATANACHEEWIN et al. 1988). DELL (2001) entwickelte einen indirekten ELISA zum serologischen Nachweis von *O. felineus* und *M. bilis* beim Fuchs. Als Antigen diente hierbei ein sekretorisch-exkretorisches Antigen (E/S-Antigen). Die nach experimenteller Infektion und Sektion von Füchsen gewonnenen Leberegel wurden in ein Zellkultivierungsmedium überführt und mehrere Tage bei 37 °C im Brutschrank aufbewahrt. Dabei schieden die Trematoden Sekretions- und Exkretionsprodukte aus, welche nach Dialyse der Kulturflüssigkeit als Antigen Verwendung fanden. Dieses E/S-Antigen reagiert mit IgG gegen opisthorchiide Leberegel im Serum. Es waren keine Kreuzreaktivitäten des *O. felineus*-Antigens zum heterologen *M. bilis*-Antigen festzustellen. Die Autorin gibt weiterhin

an, dass bei dieser Methode falsch positive Ergebnisse nach einer Therapie auftreten können, da der IgG-Spiegel im Serum nur sehr langsam absinkt. Als Folge davon kann nicht zwischen einer bestehenden und einer überstandenen Infektion differenziert werden.

SIRISINHA et al. (1995) verwendeten ein metabolisches Antigen von *O. viverrini* im Kot zur Entwicklung eines monoclonal antibody-based ELISA (MAb-ELISA). Dieser Koproantigen-ELISA war ausreichend sensitiv und spezifisch. 88,3% der in der koprooskopischen Untersuchung positiven Stuhlproben reagierten auch positiv im ELISA.

Angaben über diagnostisch genutzte molekularbiologische Verfahren zum Nachweis opisthorchiider Leberegel sind in der Literatur nur spärlich vorhanden. SERMSWAN et al. (1991) isolierten ein spezifisches repetitives DNA-Fragment aus dem Genom von *O. viverrini*. Nach Extraktion von DNA aus adulten Leberegeln wurde diese mittels dem Restriktionsenzym *Alu* I geschnitten. Dabei erhielten die Autoren ein repetitives Produkt mit einer Länge von 340 Basenpaaren (340 bp), welches in rekombinante Plasmide von *Escherichia coli* transformiert wurde. Die Kolonien wurden daraufhin durch Hybridisierung mittels radioaktiv markierter *O. viverrini*-DNA gescreent. Einer dieser Klone (pOV-A6) wurde mit Hilfe der Dot-blot-Hybridisierung auf Sensitivität und Spezifität getestet. Dabei trat keine Kreuzhybridisierung mit Fremd-DNA auf. In gereinigtem Kot konnten noch 5 Eier von *O. viverrini* mit dieser Methode diagnostiziert werden. In ungereinigtem Kot lag die

Erkennung um das 10 fache niedriger. Insgesamt konnten noch 25 pg *O. viverrini*-DNA im Test entdeckt werden. WONGRATANACHEEWIN et al. (2001) setzten diese Arbeit fort und stellten aus Teilen der pOV-A6-Sequenz mit einem speziellen Softwareprogramm ein Primer-Paar her (OV-6F / OV-6R). Danach amplifizierten sie DNA von *O. viverrini* mittels der Polymerase chain reaction (PCR) unter Einsatz der genannten Primer und erhielten ein Produkt von 330 bp (single-repeated unit) bzw. beim Einsatz größerer DNA-Mengen zusätzlich noch ein Produkt mit einer Länge von 660 bp (double-repeated unit). Bei Testung der Spezifität konnten keine Kreuzreaktionen mit Fremd-DNA festgestellt werden. Zur Überprüfung der Sensitivität wurden in eine definierte Menge Hamsterkot (0,1 g) jeweils unterschiedliche Mengen von *O. viverrini*-Eiern injiziert und der Kot mittels PCR getestet. Dabei konnte noch ein einziges Ei im Kot entdeckt werden. Die Stärke der spezifischen DNA-Banden in der Gel-Elektrophorese korrelierte signifikant mit der Zahl der eingesetzten Eier. Insgesamt konnten weniger als 2×10^{-17} ng genomische DNA von *O. viverrini* erkannt werden. Verglichen mit der Methode nach STOLL konnten mit der PCR auch leichte Infektionen, die mit einer Ausscheidung von 1-1000 Eiern pro Gramm Kot einhergehen, an experimentell infizierten Hamstern diagnostiziert werden. 4 Wochen p. inf. waren beide Methoden bezüglich ihrer Sensitivität vergleichbar.

2.6. Behandlung der Opisthorchiidose

Mittel der Wahl bei Befall mit opisthorchiiden Leberegeln ist in der Human- und Veterinärmedizin das Praziquantel (Droncit[®], Biltricide[®]). Beim Menschen wird es in einer Dosis von 3 x 25 mg/kg Körpermasse (KM) im Abstand von jeweils 4-6 Stunden eingesetzt (DÖNGES 1988). Hunde und Katzen werden bei Befall mit 25 mg/kg KM an drei aufeinanderfolgenden Tagen therapiert (MEHLHORN et al. 1993). ROMMEL et al. (2000) geben an, dass Praziquantel in einer Dosis von 1 x 100 mg/kg KM oral verabreicht beim Hund gegen *O. felineus* hochwirksam ist. TAWATSIN et al. (1984) testeten verschiedene Pharmaka an mit *O. viverrini* experimentell infizierten Hamstern und an adulten Leberegeln in vitro und stellten fest, dass Praziquantel die einzige ausreichend wirksame Substanz war. Dieser Wirkstoff erhöht die Permeabilität des Teguments der Trematoden für Ca²⁺ und verursacht hierdurch eine Paralyse des Parasiten. Die Autoren geben außerdem an, dass Praziquantel auch eine prophylaktische Wirkung entfaltet, wenn es 6-12 Stunden vor der Metazerkarienaufnahme gegeben wird. Es ist somit gegen adulte opisthorchiide Leberegel sowie gegen Metazerkarien wirksam.

Das Nichtverzehren von rohem, nicht ausreichend erhitztem oder schwach gesalzenem Fisch ist die wichtigste prophylaktische Maßnahme, um einen Befall mit opisthorchiiden

Leberegeln zu vermeiden. Die WHO (1995) empfiehlt das Kochen oder Braten von Fisch bei 70 °C oder das Tiefgefrieren bei -10 °C über einen Zeitraum von 5 Tagen, um Metazerkarien im Fisch sicher abzutöten.