



Theodor Hiepe

Coccidia, eine Gruppe eukaryotischer Einzeller – Erreger heterogener Krankheitsbilder

(Vortrag in der Sitzung der Biowissenschaftlich-medizinischen Klasse am 20. Oktober 1995)

In: Berichte und Abhandlungen / Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (vormals Preußische Akademie der Wissenschaften) ; 6.1999, S. 9-39

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-31749](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-31749)

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Theodor Hiepe

Coccidia, eine Gruppe eukaryotischer Einzeller – Erreger heterogener Krankheitsbilder

(Vortrag in der Sitzung der Biowissenschaftlich-medizinischen Klasse
am 20. Oktober 1995)

Einleitung

In den letzten 35 Jahren gibt es auf dem Gebiet der pathogenen Protozoen einen ständigen, rapiden Erkenntniszuwachs, insbesondere aus biomedizinischer Sicht. Dies trifft vordergründig auf eine der drei Unterordnungen der *Coccidia* zu – die *Eimeriina*. Die beiden anderen Gruppen, Haemosporina (zu denen die Erreger der Malaria*), der Haemoproteus- und der Leukozytozoon-Infektionen) sowie die Adeleina (Erreger der Klossiella-, Hepatozoon- und Karyolysus-Infektionen) gehören, bleiben in diesem Vortrag unberücksichtigt. Hauptgegenstand sind Erreger aus der Unterordnung Eimeriina oder Kokzidien im engeren Sinne und die durch diese ausgelösten Infektionskrankheiten.

Den Ausführungen werden 4 Postulate vorangestellt:

- Unter Parasitismus – populationsbiologisch betrachtet – verstehen wir ein weitverbreitetes Gegeneinander im Leben, eine Auseinandersetzung artverschiedener Organismen, eine pathogene Somatoxenie, die tief in die Lebensprozesse einzugreifen vermag.
- Parasitismus ist nach unserer Auffassung ein Patho-Bio-Phänomen, dessen Wesen bisher noch nicht aufgedeckt worden ist.
- Parasitismus existiert in allen fünf Organismenreichen: Monera, Protoctista, Fungi, Animalia, Plantae. Wir schließen uns der Auffassung von Margulis und Schwartz (1981) und Margulis et al. (1989) an, die Protozoen dem Regnum Protoctista, eukaryotischer Einzeller und nicht – wie bisher üblich – dem Regnum Animalia zuzuordnen.

*) Die Malaria gehört auch gegenwärtig noch zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten des Menschen. Die jährliche Inzidenz neuer Malariafälle wird auf 300 bis 500 Mio geschätzt. Die Todesfälle liegen bei 1,5 bis 2,7 Mio/Jahr.

- Jede parasitäre Infektion wird von Immunreaktionen, oftmals Immunpathoreaktionen, begleitet (Hiepe 1992). Es ist anzustreben, die Immunvorgänge für Pathogenese, Diagnostik, Epidemiologie sowie in der Bekämpfung von Parasitosen in zunehmendem Maße zu nutzen.

Die *Eimeriina-Coccidia*, die den Gegenstand des Vortrages bilden, sind eine Unterordnung des Stammes Apicomplexa, der Klasse Sporozoea und der Unterklasse Coccidia; zu ihr gehören nach neuer Systematik – von Levine et al. (1980) vorgeschlagen und vom Committee für Systematik und Evolution der Internationalen Gesellschaft der Protozoologen bestätigt – nunmehr vier Familien: Eimeriidae, Toxoplasmatiidae, Sarcocystidae, Cryptosporiidae mit mindestens neun parasitologisch aktuellen Gattungen – Eimeria, Isospora, Cystoisospora, Toxoplasma, Hammondia, Besnoitia, Sarcocystis, Frenkelia, Cryptosporidium.

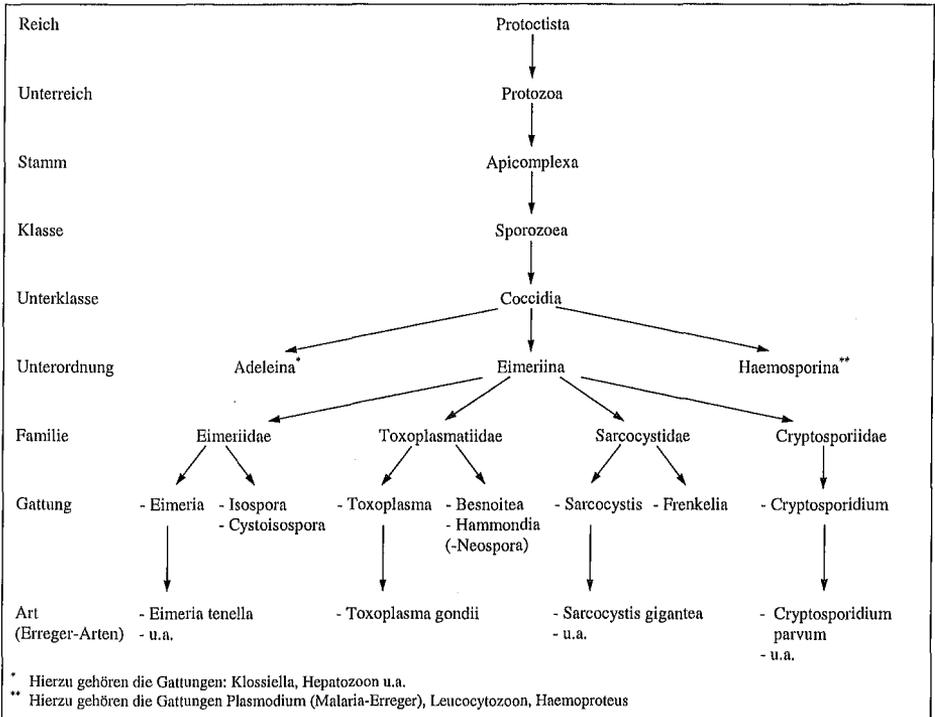


Abb. 1
Coccidia-Grobsystematik

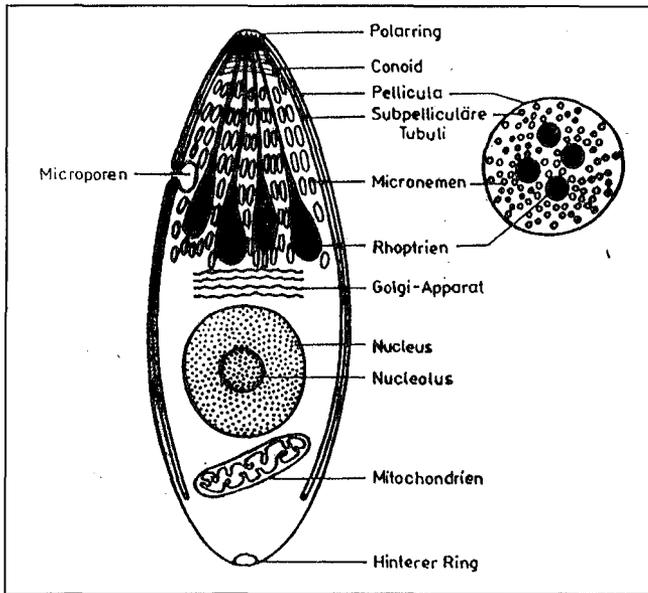


Abb. 2

Apicomplexa-Grundstruktur

(aus: Th. Hiepe, Parasitologie, Bd. 2, 1983)

Diese Neueinteilung und Zuordnung erfolgte nach Aufdeckung des Zweiwirte-Zyklus von *Toxoplasma gondii* durch Hutchison (1965), Frenkel (1970), Weiland und Kühn (1970) sowie der Gattung *Sarcocystis* durch Rommel et al. (1972) hier in Berlin an der Freien Universität. Eine weitere Gattung, *Neospora* (Erregerart: *Neospora caninum*), haben wir systematisch noch nicht definitiv eingeordnet. Sie steht den Toxoplasmen sehr nahe, ihr Lebenszyklus konnte bisher nicht aufgedeckt werden. Wie erst seit kurzem bekannt ist, verursacht *Neospora caninum* unter anderem endemisches Abortgeschehen bei Haustieren, vor allem beim Rind. Die Erreger-Nominierung erfolgte 1988 (Kaufmann et al. 1994).

Allen neun bzw. zehn erwähnten Gattungen ist gemeinsam, daß ihre Arten ausgesprochen parasitär leben; sie parasitieren durchweg intrazellulär. Ein Teil gehört zu den Zoonose-Erregern, d. h., diese vermögen wechselseitig aufzutreten und bei zahlreichen Vertebraten, sowohl Tierarten als auch Menschen, Störungen der Lebensfunktionen zu verursachen (Hiepe und Buchwalder 1991). Die Kokzidien-Arten sind weltweit verbreitet. Besonders dort, wo hohe Tier- und Menschen-Populationen auf engem Raum leben, besitzen sie beachtlichen Krankheitswert und ökonomische Bedeutung. Wir konnten sie bei Haus-, Wild- und Zootieren sowie beim

Menschen als Krankheitserreger studieren, die durch sie ausgelösten vielfältigen klinisch-manifesten Krankheitsbilder und subklinischen Verlaufsformen kennenlernen und eine Reihe offener Fragen wissenschaftlich bearbeiten.

Obwohl von der Systematik dieser Eimeriina-Coccidia her betrachtet eine nahe Verwandtschaft, insbesondere hinsichtlich Feinstruktur und Immunogenität, existiert, besitzen die verschiedenen Erreger-Spezies die Fähigkeit, heterogene Krankheitsbilder zu induzieren. Das Spektrum reicht von Störungen des Zentralnervensystems über Erkrankungen des Intestinaltraktes, der Leber, Nieren, Atmungsorgane, Reproduktionsorgane, Haut, Augen, Muskulatur, des hämatopoetischen, Herz-Kreislauf-, Lymph- und Immunsystems bis hin zur akuten Fleischvergiftung beim Menschen.

Auf vier dieser Erregerkomplexe und der durch sie ausgelösten Parasitosen haben wir unser besonderes Augenmerk gerichtet. Auf sie möchte ich näher eingehen: *Eimeria*, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium* und *Sarcocystis*.

1 *Eimeria*-Kokzidiosen

Die *Eimeria*-Kokzidiosen gehören zu den wirtschaftlich bedeutsamen und verlustreichen Aufzuchtkrankheiten der Haustiere, insbesondere unter den Bedingungen der Intensivhaltung. Betroffen sind vor allem Haushuhn-Küken, Lämmer, Kälber, Kaninchen, auch Ferkel. Eimerien sind streng stenoxene und intrazelluläre Epithelzellschmarotzer, die meist den Intestinaltrakt befallen. Nur einige Arten, wie *Eimeria stiedai* im Gallengangsepithel des Kaninchens und *Eimeria truncata* im Nierenepithel der Hausgans, parasitieren extraintestinal.

Die *Eimeria*-Infektion erfolgt oral, wobei die versporteten Oozysten (jede Oozyste enthält vier Sporozysten mit je zwei Sporozoiten, dem eigentlichen Infektionsstoff) aus der Umwelt bzw. mit der kontaminierten Nahrung – Infektionstyp: orale Schmutzinfektion – aufgenommen werden. Die *Eimeria*-Kokzidien sind monoxen, d. h. sie unterliegen dem einwirtigen Zyklus. Die Reproduktion erfolgt endogen im Wechsel von Schizogonie und Gamogonie sowie exogen durch Sporogonie. Die Sporogonie, bei der aus einer Zygote in der Oozyste jeweils vier Sporozysten mit je zwei Sporozoiten entstehen, vollzieht sich bei Temperaturen von über 18 °C; dies ist bei Stalltemperaturen gegeben. Eine *Eimeria*-Art des Rindes, *Eimeria alabamensis*, vermag diese Regel zu unterlaufen. Die Folge ist eine endemisch-seuchenhaft auftretende Weidekokzidiose in Jungrinder-Großbeständen zu Beginn der Weidesaison, die in den letzten Jahren auch unter einheimischen Bedingungen zunehmend vorkommt (Graubmann 1986, Graubmann et al. 1994).

Die hohe Vermehrungsquote durch Schizogonie, die unterschiedliche Pathogenität der weitverbreiteten *Eimeria*-Spezies und deren Fähigkeit zur Virulenzwandlung führen zu unberechenbaren Morbiditäts- und Letalitätsquoten. Beachtung verdienen die opportunistischen Eigenschaften der *Eimeria*-Kokzidien bei gleichzeitiger

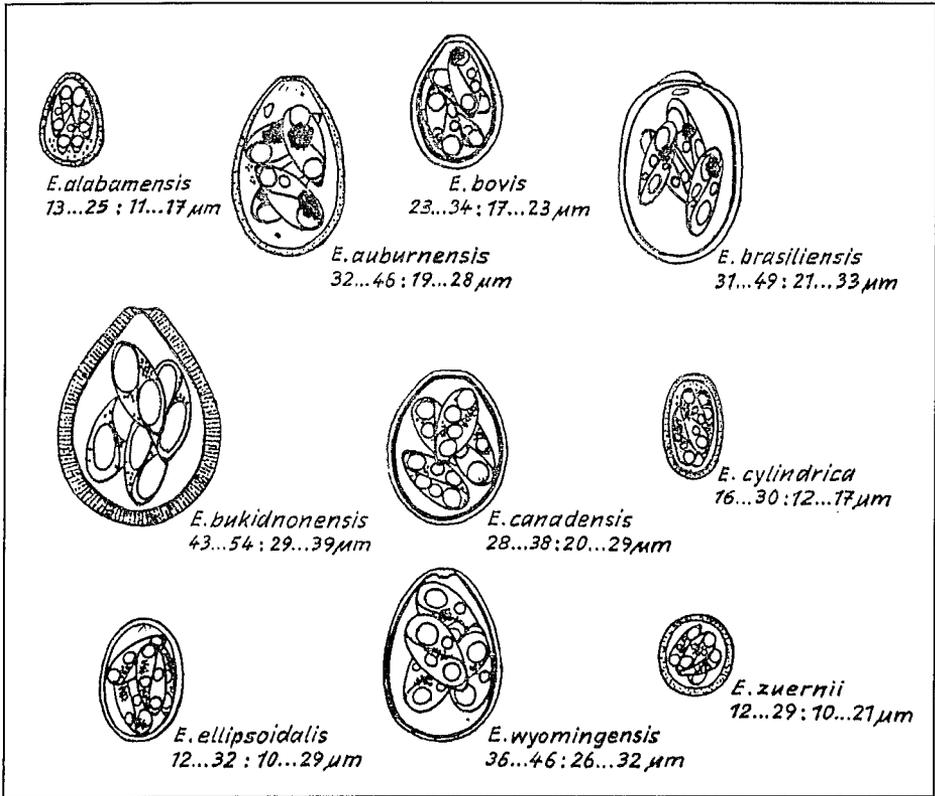


Abb. 3
Eimeria-Arten des Hausrindes

bakterieller Infektion, wie in unserem Labor nach Inokulation mit dem Anaerobier *Clostridium perfringens* nachgewiesen werden konnte (Balauca et al. 1976). Dies führte zu einem eigenen Krankheitsbild, der nekrotisch-diphtheroiden Enteritis, das bei Monoinfektionen und Polyinfektionen mit mehreren Erreger-Arten der gleichen Gattung ungleich milder unter dem Bild einer katarrhalischen, mitunter katharrhalisch-hämorrhagischen Enteritis verläuft (siehe Farbtafel Abb. 18-20).

Die vorerwähnten Pathogenitätsmechanismen haben zur Folge, daß in der Aufzuchtphase der Nutztier-Intensivhaltung eine ständige diagnostische und epidemiologische Kontrolle der Eimeria-Kokzidien unerlässlich ist. In der Geflügelproduktion werden weltweit durchweg während der Mast- und Aufzuchtperiode Antikokzidien wie Pyridinole (Clopidol), quartäre Pyridine (Amprolium), Piperidine (Halofuginon) und ionophore Antibiotika (Monensin, Lasalocid) und andere chemoprophylaktisch

	<i>E.acervulina</i>	<i>E.mitis</i>	<i>E.maxima</i>	<i>E.necatrix</i>	<i>E.tenella</i>	<i>E.brunetti</i>
Charakteristische Lokalisation	Dünndarm	Dünndarm	Dünndarm	Dünndarm	Blinddarm	Enddarm
						
Oozysten						
Länge:Breite µm	18,3:14,6	16,2:16,0	30,5:20,7	20,4:17,2	22,0:19,0	24,6:18,8
Schizonten µm	10,3	11,3	9,4	65,9	54	30

Abb. 4

Eimeria-Kokzidien des Haushuhnes – diagnostische Merkmale

über das Trinkwasser oder das industriell gefertigte Futter eingesetzt und damit in großem Ausmaße in die Nahrungsketten eingeschleust. Bei klinisch-manifesten Ausbrüchen erweisen sich außerdem Sulfonamide (Sulfaquinoxalin, Sulfadimidin und andere) als kausalwirksam. Mit dem therapeutischen, mesophylaktischen und chemoprophylaktischen Antikokzidia-Einsatz ist es inzwischen zweifelsfrei gelungen, Eimeria-Kokzidiose klinisch zu beherrschen und die Eimeria-Populationen stark zu dezimieren. Andererseits entstanden zwei beachtliche Probleme: Antikokzidia-Resistenz und Antikokzidia-Rückstände!

Auf der Suche nach alternativen Bekämpfungsverfahren boten sich, unter Berücksichtigung der Eimeria-Ontogenie, vordergründig zwei Lösungswege an: die Immunprophylaxe und die Desinfektion gegen die exogenen Erregerstadien, die unversporteten und die versporteten Oozysten. Nach aufwendigen Vorarbeiten (Rahman 1988) zur Bionomie von Eimeria-Spezies ist es uns gelungen, zunächst Details zur Ontogenie zu klären und den gesamten Lebenszyklus am Beispiel einer bedeutsamen Art, Eimeria tenella, in vitro auf Zellkulturen zu reproduzieren, d. h. unter Verzicht auf

den definitiven Wirt. Dies war gleichzeitig ein Beitrag zur Alternative von Tierversuchen (Hiepe et al. 1989) unter Umgehung des Kükentransfers.

Bereits 1988 konnte aus unserem Immunologischen Labor über die Entwicklung einer strahlenattenuierten Vakzine berichtet werden, die an mehr als 600.000 Küken der Hähnchen-Mast klinisch erprobt worden ist (Hiepe et al. 1988, Jungmann et al. 1989, Jungmann und Mielke 1989, Drößigk 1991, Hiepe et al. 1993). Die Ergebnisse flossen ein in das Europrojekt COST 89/820 „Basic Research on Coccidiosis ...“ und fanden Niederschlag in den „Guidelines on techniques in coccidiosis research“. Inzwischen gibt es weltweit sechs Lebendvakzinen gegen Geflügelkokzidiosen, die nadellos, über das Trinkwasser appliziert werden (Bedrnik et al. 1995). Des Weiteren konnten wir über die erfolgreiche Entwicklung einer Vakzine zur Prophylaxe der Eimeria-Kokzidiose des Rindes (Mielke et al. 1993) berichten. Seit zehn Jahren sind intensive Forschungsarbeiten im Gange, Vakzinen auf molekularbiologischer Basis zur Prophylaxe von Eimeria-Kokzidiosen zu entwickeln.

2 *Toxoplasmose*

Toxoplasma gondii, die einzige Erregerart der Toxoplasmose, ist ein intrazellulärer, obligat-parasitischer, ausgesprochen euryxener, durch auffallend große Sero-vara-Breite gekennzeichneter, weltweit verbreiteter eukaryotischer Einzeller der Coccidea-Gruppe. Gegenwärtig sollen weltweit, jedoch regional unterschiedlich, schätzungsweise 1,1–1,7 Milliarden Menschen – vorrangig latent – mit *Toxoplasma gondii* infiziert sein. Obwohl *Toxoplasma gondii* bereits 1908 beim Gundi (*Ctenodactylus gundi*) im Pasteur-Institut in Tunis entdeckt worden ist, wurde der Krankheitswert dieser Parasitose erst 1939 postuliert und danach auf dessen Bedeutung bei Mensch und Tieren aufmerksam gemacht. Später erregte die *T. gondii*-Primoinfektion bei Schwangeren Aufsehen, die eine diaplazentare Passage und Infektion des Fötus zur Folge haben kann. Neuerdings sind die Rolle dieses Erregers im Krankheitsgeschehen bei Vorliegen von Immundefizienz (HIV, immun-suppressive Therapie) und die daraus resultierenden fatalen Folgen erkannt worden. Bedingt durch die lebenslange Persistenz der Zoiten in *Toxoplasma*-Zysten – vor allem in den Neuronen – entsteht eine Reaktivierungstoxoplasmose, die sich vorrangig als zerebrale Form manifestiert. 40 % der Patienten im AIDS-Stadium sind davon betroffen.

Die Ontogenie dieses zelladaptiven, zystenbildenden, vor allem fetale und juvenile Neuronen bevorzugenden, aber auch in Muskelzellen und Gefäßen auftretenden Erregers blieb bis 1970 unaufgeklärt. Mit der Aufdeckung des fakultativen Zweiwirt-Zyklus – Feliden als Endwirt, Mensch, Haus- und Wild-Säugetierarten, Vögel, auch poikilotherme Tierspezies als Zwischenwirte – waren die Voraussetzungen für gezielte epidemiologische Untersuchungen gegeben. Vorweg sei bemerkt,

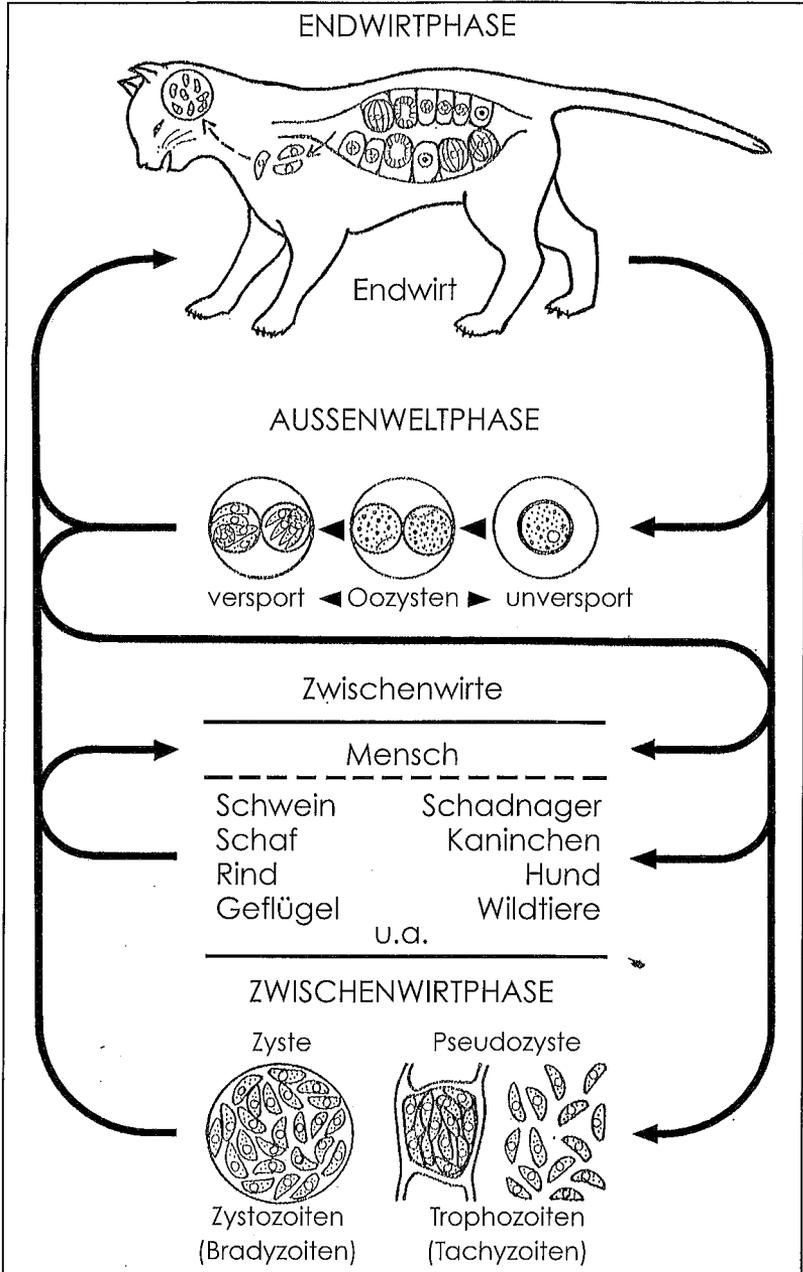


Abb. 5
Toxoplasma gondii – Ontogenie

die *T. gondii*-Ontogenie vermag sich aus entwicklungsbiologischer und epidemiologischer Sicht in drei Grundzyklen zu vollziehen: Endwirt – Zwischenwirt, Zwischenwirt – Zwischenwirt, Endwirt – Endwirt. Für *Toxoplasma gondii* sind als Endwirte neben der Hauskatze weitere Feliden-Spezies wie Luchs, Ozelot, Bengalkatze, Puma, Jaguarundi und als Zwischenwirte der Mensch sowie mehr als 300 Säugetierarten, außerdem 60 Vogelarten und Reptilien nachgewiesen worden.

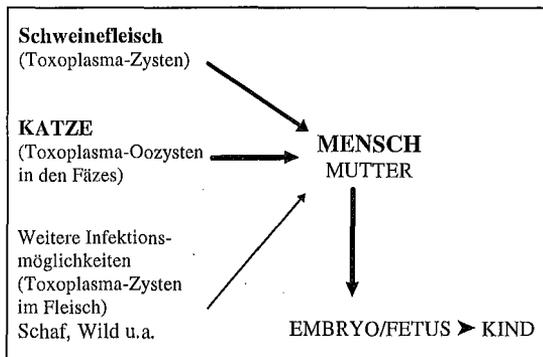


Abb. 6

Toxoplasma gondii – Infektionsquellen des Menschen

- **Postnatal erworbene** Toxoplasmose
 - generalisierte Toxoplasmose; Fieber, z.T. flüchtige Exantheme, pneumonische Alterationen, Myokarditis, Erscheinungen am ZNS; endet oft letal
 - zerebrale Toxoplasmose; Meningoenzephalitis
 - Augentoxoplasmose; Uveitis und Chorioretinitis
 - lymphadenopathische Toxoplasmose; fieberhaft oder fieberfrei verlaufende Lymphknotenschwellungen; häufigste Form der erworbenen Toxoplasmose
 - thorakale Toxoplasmose; Myokard- und Lungensymptomatik
 - abdominale Toxoplasmose; Alterationen an Darm, Leber, Milz
- **Konnatal angeborene** Toxoplasmose
 - Abort – Frühgeburt – Totgeburt
 - zerebrale Form → klassische Symptomentrias
 - Hydrocephalus internus
 - Chorioretinitis
 - intrazerebrale Verkalkungen

Abb. 7

Toxoplasmose – klinische Krankheitsbilder beim Menschen

Die *T. gondii*-Infektion erfolgt oral-alimentär durch Verzehr mit Zysten infizierten Fleisches i. w. S., als orale Schmutzinfektion nach Aufnahme der von Katzen ausgeschiedenen und in der Außenwelt versporteten Oozysten durch direkten Kontakt oder indirekt (kontaminierter Boden, Pflanzen vor allem Gemüse) und schließlich konnatal (diaplazentar bei Mensch und vielen Säugetierarten sowie bei der Ziege vermutlich auch spermatogen).

Das häufige Toxoplasmose-Vorkommen unter einheimischen Bedingungen sowohl beim Menschen als auch bei Haustieren, insbesondere Hund, Katze, Schaf und Schwein, veranlaßte uns, epidemiologische und diagnostische Studien durchzuführen.

Schwein	bei Ferkeln und Läufern Fieber, pulmonale und zentralnervöse Affektionen; meist milder Verlauf
Rind	Fieber, pulmonale und zentralnervöse Affektionen; Totgeburten, Kälbersterblichkeit
Pferd	progressiv neurologische Symptomatik; Nachhandataxie → Parese, Degeneration der Retina; relativ selten
Schaf	pulmonales, zentralnervöses, gastrointestinales Syndrom, seuchenhaft, ABORTE
Kaninchen	Ataxien; seuchenhafter Verlauf Degeneration der Retina
Hund	vorwiegend ZNS-Beteiligung → Ataxie, Tremor, Paraplegien, Hemiparese
Katze	Jungkatzen → Lymphadenopathie, Enteritis, Pneumonie, Hepatitis Encephalitis, Myositis, Iritis Altkatzen → Anämie, Sterilität, Abort, Iritis ZNS-Beteiligung

Abb. 8

Toxoplasmose – klinische Krankheitsbilder bei Haustieren

ren, die Krankheitsbilder bei den verschiedenen Wirtsspezies aus vergleichend-medizinischer Sicht zusammenzustellen und den Zoonosecharakter dieses Erregers zu beleuchten (Jungmann und Hiepe 1991, unveröffentlicht).

Zur Erfassung des Durchseuchungsgrades stellten wir Studien bei Haustieren sowie der einheimischen Bevölkerung an. Bereits 1974 konnten wir mitteilen, daß bei etwa 2 % der einheimischen Hauskatzen *Toxoplasma gondii*-Oozysten mit den NaCl-Flotationsverfahren koproskopisch nachweisbar sind. Wenn man bedenkt, daß die Patenz mit 7–20 d und die Oozystenausscheidungsdauer mit maximal 17 d relativ kurz ist (die *Toxoplasma gondii*-Oozystenausscheidungsintensität liegt allerdings mit maximal ≈ 1 Mio/g Fäzes und $\approx 10^9$ Oozysten während der gesamten Patenz sehr hoch) und darüber hinaus vorrangig Jungkatzen betroffen sind, so ist die diagnostische Aussagekraft dieses Verfahrens begrenzt. Deshalb haben wir sowohl für diagnostische Zwecke als auch für epidemiologische Erhebungen nach zuverlässigen diagnostischen Methoden gesucht. In der ehemaligen DDR lag 1965 die Seropositivität (Sabin-Feldman-Test) bei 64 % der Schlachtschweine. Dies entsprach auch dem Vorkommen in der BRD. Weitere Studien in Ostbrandenburg ergaben mit dem Indirekten-Fluoreszenz-Antikörper-Test (IFAT) beim Schwein ($n=786$) eine Befallsextenstität von 52,6 % (1988). In einer Schweinegroßanlage mit einer Kapazität von 200.000 Tieren (Zuchtsauen, Eber, Ferkel, Läufer, Mastschweine) im Methodenvergleich ($N=1.700$) lag die Positiv-Rate unterschiedlich hoch: 39,8 % (IFAT), 23,8 % (SFT), 21,2 % (ELISA), wobei ein hierzu eigens entwickelter ELISA eine Spezifität von 99,2 % und Sensitivität von 100 % aufwies. Schließlich fanden wir in einer soeben (9/95) abgeschlossenen Untersuchungsreihe bei Zucht- und Mastschweinen konventioneller Haltungsform ($n=786$), mit dem IFAT durchgeführt, 52,6 % seropositiv; die Zuchtsauen reagierten signifikant häufiger. Im direkten IFT gelang es, Toxoplasmen aus Tonsillen und Mandibularlymphknoten bei 12,7 % von 118 untersuchten Schlachtschweinen festzustellen. Bei im gleichen Areal untersuchten Schadnagern (Hausratte, Brand-, Feld-, Spitz- und Hausmaus) waren 5,7 % ($n=35$) fluoreszenzmikroskopisch *T. gondii*-positiv. Schadnager (Haus- und Wanderratte; drei Mäusearten) aus anderen Arealen Ostbrandenburgs (1988, direkter IFT, $n=114$) waren zu 7,0 % Toxoplasmenträger. In Österreich konnte Edelhofer (1994) einen deutlichen Rückgang der *T. gondii*-Antikörper-Prävalenz bei Zuchtsauen von 43,4 % (1982) auf 4,3 % (1992) feststellen.

Serodiagnostische Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ergaben Prävalenzen beim Schaf (1968, SFT, $n=101$) von 64,4 % bzw. 48,1 % (1988, IFAT, $n=663$), beim Rind von 44,0 % (1988, IFAT, $n=1.719$), beim Hauskaninchen von 35,0 % (1988, IFAT, $n=294$), bei der Hauskatze von 59,9 % (1988, SFT, $n=267$) und schließlich detaillierte Befunde beim Menschen des damaligen Bezirkes Cottbus/Südostbrandenburg. Diese Langzeit- und Querschnittstudie basierte unter anderem auf der serologischen

Untersuchung von insgesamt 20.647 Blutproben. Die Infektionsrate der Bevölkerung lag durchschnittlich bei 35,6 % (1988, IFAT, n=3.665). Frauen waren mit 39,2 % häufiger infiziert als Männer (27,1 %). Die Infektionsrate stieg mit zunehmendem Alter an. Neben der Abhängigkeit von Alter und Geschlecht wurden die Beziehungen der *Toxoplasma gondii*-Positiven zu Wohnstandort (urbane und rurale Siedlungsgebiete), Kontakt zu Katzen und anderen Tieren sowie Rohfleischgenuß, die Häufigkeitsverteilung der Titerwerte und die Primoinfektionen während der Schwangerschaft (n=16.982) untersucht. Die Primoinfektionsrate bei Schwangeren lag bei etwa 6 ‰, die pränatale Infektionsrate bei 2,6 ‰. Von 33 Kindern, deren Mütter im II. und III. Trimenon eine Primoinfektion durchliefen und nicht kausaltherapiert worden waren, wiesen 9 Kinder Symptome auf – wie Sehschwäche, Strabismus, Entwicklungs- und Sprachstörungen – die als mögliche Folge einer konnatalen Toxoplasmose gedeutet werden können. Eine Schwangeren-Dispensaire, die daraufhin inauguriert worden ist, vermag – neben hygienisch-prophylaktischen Maßnahmen (Meiden des Verzehrs rohen Schweinefleisches sowie direkten und indirekten Kontakts mit Katzen) – die *Toxoplasma gondii*-Primo-Infektion und deren fatale Folgen zurückzudrängen bzw. auszuschließen. Gegen das verlustreiche enzootische *T. gondii*-Abortgeschehen in Schafbeständen existiert inzwischen eine Vakzine zur aktiven Immunisierung im internationalen Arzneimittelverkehr.

3 *Kryptosporidiose*

Die Kryptosporidiose ist eine weltweit verbreitete protozoäre Infektionskrankheit des Menschen sowie zahlreicher Haus- und Wildtierarten; sie gehört zu den Zoonosen. Die Kryptosporidiose tritt vorrangig als Intestinalsyndrom auf, besonders unter dem Bild der neonatalen Diarrhoe. In Korrespondenz mit HIV oder anderweitigen Störungen des Immunsystems werden unabhängig vom Alter der Wirtsorganismen Immunsuppressionen, mit fatalen Folgeerscheinungen ausgelöst. Obwohl die Gattung *Cryptosporidium* bereits 1907 in den Magendrüsen von Mäusen entdeckt worden ist und als pathogen ausgewiesen werden konnte, wurde diesem eukaryotischen Einzeller in den folgenden 65 Jahren wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Erst 1971 wurde man in der Veterinärmedizin aufmerksam, als beim Kalb Kryptosporidienbefunde im Zusammenhang mit Diarrhoe erhoben wurden. Kurz danach (1976) konnten Kryptosporidien beim Menschen erstmalig nachgewiesen werden. Derzeit ist Kryptosporidiose bei 170 Wirtstierarten bekannt: Neben zahlreichen Säugtierarten incl. Mensch sowie allen Haus- und Nutztierarten konnte das *Cryptosporidium*-Auftreten weltweit bei über 30 Vogelarten, bei Reptilien (Schlangen, Echsen, Schildkröten) und auch bei 9 Fischarten aus dem Ozeanal und Fluvial festgestellt werden.

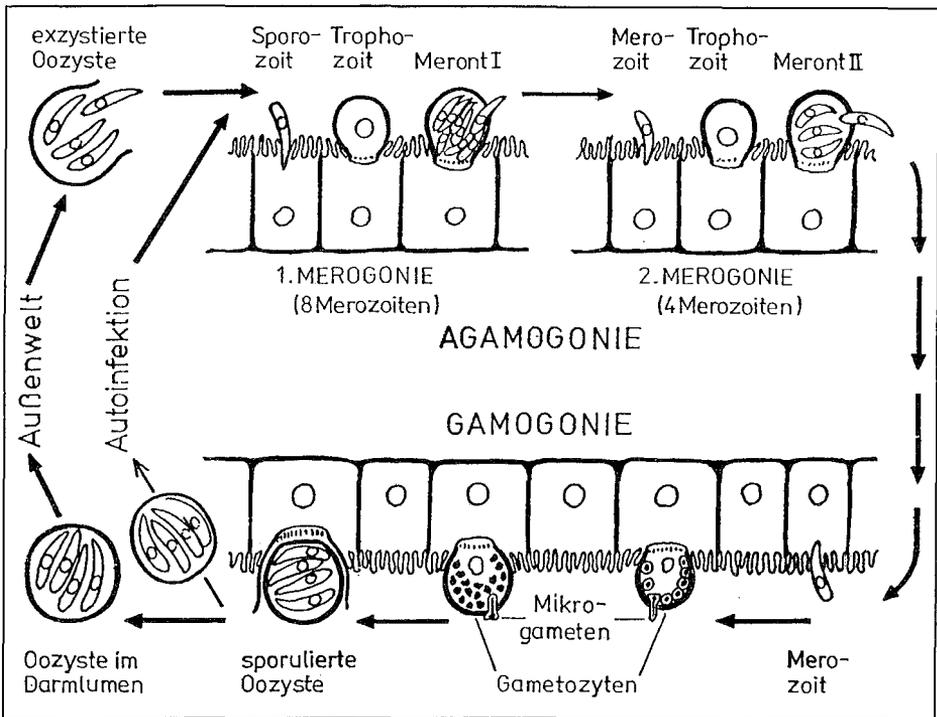


Abb. 9

Cryptosporidium – Ontogenie

Gegenwärtig sind sechs *Cryptosporidium*-Arten als valide einzustufen: *C. parvum* und *C. muris* bei Mammalia, *C. baileyi* und *C. meleagridis* bei Aves, *C. nasorum* bei Pisces und *C. serpentis* bei Reptilien. Der Artendeterminierung liegen morphologische und ultrastrukturelle Parameter, Unterschiede bezüglich ontogenetischer Details, der Lokalisation, Pathogenität und Antigenmuster zugrunde.

Wir haben das Thema Kryptosporidiose 1979 aufgegriffen und seit dieser Zeit unter den Aspekten von Vorkommen und Verbreitung, Epidemiologie, Krankheitswert, Diagnostik und Bekämpfung bei einigen Haustierarten, vor allem Schaf, Rind, Schwein, auch Pferd, Hund, Katze, bezüglich ihres Auftretens beim Menschen sowie als Zoonose unter autochthonen Bedingungen bearbeitet. Ihre Aufmerksamkeit möchte ich auf einige Arbeitsergebnisse lenken.

Bei der Erregersuche stießen wir ausschließlich auf *Cryptosporidium parvum*. Die *C. parvum*-Oozysten weisen eine runde bis leicht ovale Form auf und sind $5,0 \times 4,5 \mu\text{m}$ groß. Der Formindex liegt bei $1,1 \mu\text{m}$. Sie enthalten vier sogenannte nackte Sporozoiten, den eigentlichen Infektionsstoff. Die *Cryptosporidium*-Entwick-

lungsstadien sind intrazellulär extraplasmatisch lokalisiert; sie entwickeln sich in einer von den Mikrovilli des Darmepithels gebildeten parasitophoren Vakuole. Die Infektion erfolgt entweder oral über kontaminierte Nahrung und Trinkwasser oder als Autoinfektion unter Umgehung der exogenen Phase. Die *Cryptosporidium*-Ontogenie verläuft jedoch, im Gegensatz zu *Toxoplasma* und *Sarcocystis*, als obligater Einwirtezyklus mit den drei Phasen Agamogonie, Gamogonie, Sporogonie ab. Im Unterschied zur Gattung *Eimeria* liegt die Reproduktionsquote relativ niedrig. Die endogene Phase vollzieht sich innerhalb von zwei bis drei Tagen; die rasche Generationsfolge im neonatalen Epithel führt zu einer hohen Oozysten-Ausscheidungsintensität. Die Sporogonie erfolgt bereits endogen, und es entstehen zwei Formen von Oozysten: dickschalige für die Außenwelt geeignete und dünnwandige, wenig widerstandsfähige Oozysten, deren Zoiten bereits während der Darmpassage frei werden, Darmzotten befallen (Phänomen der Autoinfektion) und Ausgangspunkt für eine neue Generation sind. Die dickwandigen Oozysten weisen eine hohe Tenazität auf; sie sind bis zu fünf Monate infektiös. Hitze über 50 °C bei einer Expositionszeit von 15 Minuten und Kälte mit -18 °C über 24 Stunden führen zur Abtötung.

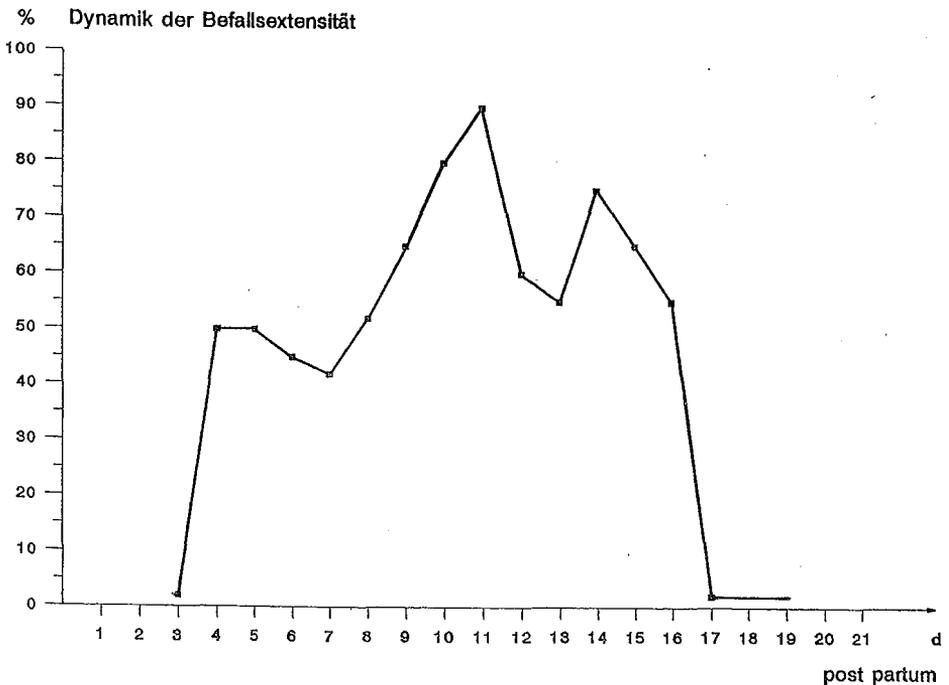


Abb. 10
Cryptosporidium parvum – Befallsextenstität bei Sauglammern

Auf Anhieb fanden wir regelmäßig *C. parvum* als Erreger der enzootisch auftretenden neonatalen Diarrhoe bei Kälbern und Schaflämmern in der Intensivhaltung. Betroffen waren mehr als die Hälfte der Neugeborenen im Alter von 4 bis 23 Tagen, wobei die Ausscheidungsextenstität zwischen 8. und 16. d p.p. am höchsten lag. Durch Inokulation von je 80.000 Oozysten konnten wir akutes Diarrhoe-Geschehen bereits 1981 bei Kälbern, Lämmern und 1988 bei Babymäusen reproduzieren sowie klinisch und pathomorphologisch studieren. Bereits am 2.–3. d post inoculationem trat bei 45 % der Inokulierten Diarrhoe auf; es wurden gelbgrau- bis lehmfarbene, rahmige, übelriechende Faeces über einen Zeitraum von vier bis sieben Tagen abgesetzt. Das Allgemeinbefinden blieb bei nahezu 4/5 der befallenen Tiere ungestört. Fast 20 % der befallenen Neugeborenen wies eine Exsikkose auf. Das Krankheitsbild war, neben der Diarrhoe, geprägt von Störungen im Elektrolythaushalt; letaler Ausgang wurde nicht beobachtet. Ab dritten bis vierten Tag waren Oozysten regelmäßig auffindbar, allerdings bei 55 % der Inokulierten verlief die Infektion symptomlos bzw. subklinisch. Die postmortalen Untersuchungen (makroskopisch, licht- und elektronenmikroskopisch) ergaben vorwiegend eine Besiedlung und Alterationen des kaudalen Jejunums, des Ileums, mitunter des Anfangsteils des Colons. Die Kryptosporidien sind über eine dem Metabolismus dienende vakuolierte, elektronendichte Organelle, sogenannte feeder-organelle, mit der Wirtszellmembran verbunden und ragen mit dem anderen Ende frei in das Darmlumen. Die Adhärenz an das Darmepithel führt zu einer Verdrängung des Mikrovillisaumes mit Malabsorption verbunden mit Epithelstoffwechselstörungen, insbesondere Enzym-imbalance und Maldigestion als Folgeerscheinungen. Die Mikrovilli erscheinen abgeflacht, in ihrer Länge reduziert, die Darmdrüsen gekrümmt und mit Detritus angefüllt. Die Lamina propria war häufig mit eosinophilen und neutrophilen Granulozyten sowie Makrophagen infiltriert; die Lieberkühnschen Krypten blieben weitgehend verschont. Inzwischen sind Kryptosporidien als Opportunisten zu anderen enteropathogenen Erregern wie Rota- und Corona-Viren, *Escherichia coli* und *Salmonella*-Spezies sowie zu HIV erkannt worden.

Über das Vorkommen von Kryptosporidien-Infektionen des Menschen lagen in der DDR bis 1986 Untersuchungen nicht vor. In einer Querschnittstudie über einen Zeitraum von zwei Jahren (2/1986–2/1987 und 4–12/1987) wurden deshalb Stuhlproben bei insgesamt 4.399 ambulanten Patienten im Alter zwischen 1 und 80 Jahren, die vorwiegend an Diarrhoe erkrankt waren, mit der Karbofuchsin-Nativ-Technik nach Heine (1982) untersucht. Die Erfassung der Ausscheidungsintensität erfolgte semiquantitativ durch Auszählen der Oozysten in 30 Blickfeldern bei 400facher Vergrößerung. Kryptosporidien-positive Proben wurden zusätzlich nach der Kissyon-Färbung beurteilt. Die Befallsextenstität betrug durchschnittlich 1,6 %. Davon entfielen 60,6 % auf Kinder bis zu 6 Jahren; ein zweiter Peak lag mit 25,4 % Anteil in der Altersgruppe 17–20 Jahre. Bei Patienten von über 20 Jahren

konnten Kryptosporidien-Oozysten nur selten nachgewiesen werden, wobei immundefekte Personen betroffen waren. Eine saisonale Dominanz der Kryptosporidien-Vorkommen war in den Sommer- und Frühjahrsmonaten zu verzeichnen. Die Ausscheidungsintensität betrug durchschnittlich 5,6 (0,1–75) Oozysten/Blickfeld (siehe Farbtafel Abb. 21).

In eine zweite Prävalenzstudie wurden anschließend 657 Kinder im Alter von ½ bis 1 Jahr einbezogen. Davon erwiesen sich 38 Durchfall-Probanden (5,8 %) als Kryptosporidien-Oozysten-Ausscheider; klinisch gesunde Kinder hingegen hatten negative Befunde. Auf der Suche nach Leitsymptomen fanden wir von 27 ausgewählten Probanden 25 mit den oben beschriebenen Diarrhoe-Typen mit einer Durchfall-Dauer von durchschnittlich 10 d und einer Stuhlfrequenz von 5/d, 14 mit Vomitus und kurzzeitigem Brechdurchfall, je 10 mit Abdominalschmerz und Fieber, 9 mit Inappetenz über mehrere Tage und 6 Probanden, bei denen eine zusätzliche Infektion des Respirationstraktes zu beobachten war.

In einer dritten Studie stellten wir uns eine zweifache Aufgabe: Erfassung der Kryptosporidien-Prävalenz-Rate unter verschiedenen Bedingungen und die Optimierung der intravitale Kausaldiagnostik. Von insgesamt 3.111 Stuhlproben – von denen 988 auf immundefekte Patienten (davon 4,7 % mit Autoimmunerkrankungen und 95,3 % HIV-Infizierte) und 2.123 auf Immunkompetente, jedoch an Diarrhoe erkrankte Probanden entfielen – erwiesen sich in der „Diarrhoe“-Gruppe im ELISA 1,3 % positiv, in der immundefekten Gruppe hingegen 10,7 % als positiv. Diese Befunde weisen das signifikant häufigere Kryptosporidienvorkommen bei immun-gestörten Patienten aus.

Klinische Symptome	n	%
Diarrhoe	25	92,6
Dauer der Diarrhoe	durchschnittlich 10 Tage	
Frequenz	durchschnittlich 5 Stühle/Tag	
Erbrechen	14	51,0
Abdominalschmerz	10	37,0
Fieber	10	37,0
Inappetenz	9	33,3
zusätzliche Infektion des Respirationstraktes	6	22,2

Abb. 11
Kryptosporidiose – klinische Symptome – Mensch

Um methodische Unzulänglichkeiten und Grenzen bei den verschiedenen Kryptosporidien-Nachweisverfahren aufzudecken, stellten wir einen Methodenvergleich mit drei verschiedenen Tests an: Konventionelle Koproskopie mittels Karbolfuchsinfärbung nach Heine (1982) sowie zwei koproimmundiagnostische Methoden – Immunfluoreszenztest (IFT) zum kombinierten Nachweis von Kryptosporidien und Giardien und ELISA. Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 (Farbtafel) dargestellt. Der Methodenvergleich weist aus, daß mit keinem der eingesetzten Verfahren sämtliche positive Proben erfaßt werden können. Die günstigsten Ergebnisse erbrachte der ELISA mit 84 %, es folgte der IFT mit 76 %. Konventionell-koproskopisch gelang es, nur 65 % der positiven Proben zu erfassen. Bis zum Auffinden eines hinsichtlich Sensitivität absolut zuverlässigen diagnostischen Systems ist es empfehlenswert, im Zweifelsfalle die Aussagekraft durch den Einsatz mehrerer Methoden zu erhöhen. Ähnliche Befunde konnten wir in einer noch nicht abgeschlossenen Studie hinsichtlich Befallsextenstität und diagnostischer Aussage im Methodenvergleich bei Hund und Katze erheben.

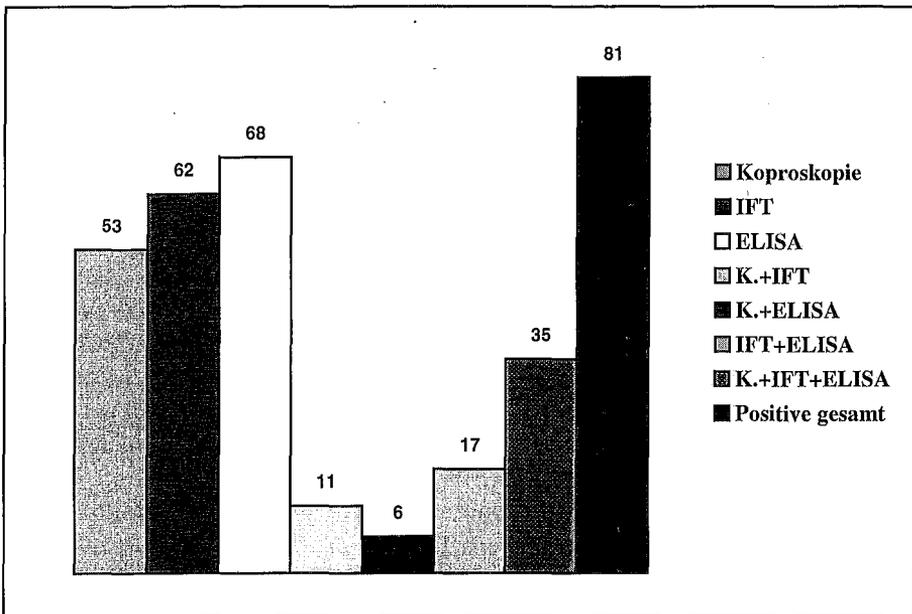


Abb. 12

Cryptosporidium – positive Befunde im Methodenvergleich

Bisher ist es nicht gelungen, eine zuverlässige Kausaltherapie gegen Kryptosporidien-Infektionen zu entwickeln. Aus diesem Grunde haben wir die als Desinfektionsmittel zugelassenen chemischen Agentien sowohl im Suspensions- als auch Keimträgerversuch geprüft. Die Ergebnisse waren unbefriedigend; lediglich mit Neopredisan (p-Chlor-m-kresol; 3%ig, 60 Minuten Einwirkung) sowie auf thermischem Weg vermochten wir eine zuverlässige Devitalisierung der Kryptosporidien-Oozysten zu erreichen.

4 *Sarcocystiose*

Die Sarcocystiose (Sarkosporidiose) war aus veterinärmedizinischer Sicht von jeher – seit dem Nachweis der Sarkozysten im Fleisch schlachtbarer Haustiere, vor allem beim Schwein gegen Ende des 19. Jahrhunderts – ausschließlich ein fleischhygienisches Problem. Über den Krankheitswert von Mensch und Tieren, auch über die systematische Einordnung der Erreger bestand weitestgehend Unklarheit.

Erst mit der Aufdeckung des Lebenszyklus' der Gattung *Sarcocystis* durch Rommel et al. (1972) in Berlin am Institut für Parasitologie der FU setzte eine intensive Forschung ein, die bis heute anhält und zu grundsätzlich neuen Erkenntnissen geführt hat. Seit etwa 25 Jahren haben wir uns an der Suche nach mehr Wissen auf diesem Gebiet beteiligt – vordergründig mit dem Ziel, ein Bild über den Krankheitswert von *Sarcocystis*-Species zu erhalten. Dabei gingen wir von gesichertem Wissen über den Zweiwirtezyklus und die systematische Einordnung der Gattung *Sarcocystis* aus.

Aus heutiger Sicht kann folgendes zusammenfassend festgestellt werden:

1. Die Gattung *Sarcocystis* umfaßt etwa 188 valide Species.
2. Die Gattung *Sarcocystis* ist artspezifisch unterschiedlich, aber stets pathogen sowohl für die Endwirte als auch die Zwischenwirte. Die Agamogonie läuft – verbunden mit einer unvorstellbar hohen Reproduktionsquote – über zwei Endopolygenie- und zwei Endodyogenie-Phasen im Zwischenwirt ab und endet nach einer vom Wirt überstandenen *Sarcocystämie* (vergleichbar mit einer Septikämie!) als Sarkozystenstadium in der Muskulatur.
3. Die Gattung *Sarcocystis* weist Zoonose-Erreger auf – *S. bovi-hominis* (Rind-Mensch), *S. sui-hominis* (Schwein-Mensch); aber auch für *Homo sapiens* nicht-wirtsspezifische Arten vermögen humanpathogene Wirkungen zu entfalten.
4. Die *Sarcocystis*-Arten vom Schwein (2), Rind (3) und Schaf (4) sind diagnostisch im Fleisch deutlich unterscheidbar.
5. Unter ost- und mitteldeutschen Verhältnissen ist die Sarcocystiose weitverbreitet. Eigene Studien von 1977 und 1990 sind nahezu kongruent. Haustier- und Wildtierpopulationen sind zu einem hohen Prozentsatz betroffen. Über die Hälfte der Bevölkerung reagiert seropositiv!

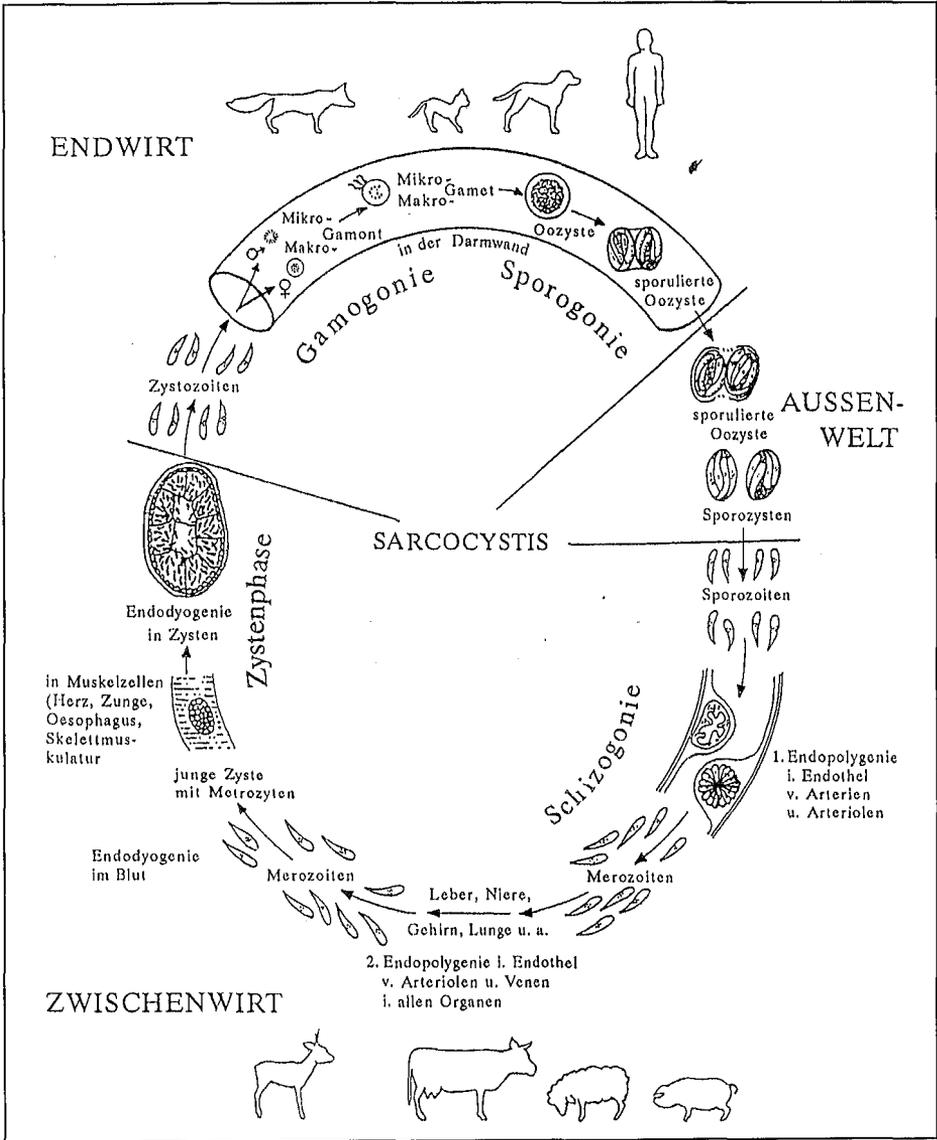
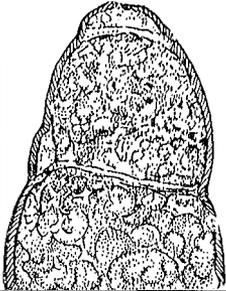
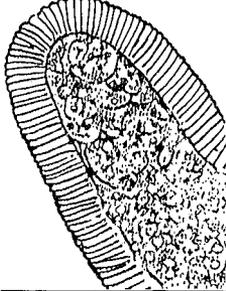


Abb. 13
Sarcocystis – Ontogenie

Sarcocystis-Art	<i>S. bovicanis</i>	<u><i>S. bovi</i></u> <i>hominis</i>	<i>S. bovifelis</i>
Morphologie	dünnwandig	dickwandig	dickwandig
Vorwölbungen der Zystenwand (μm)	0,5-1,0 : 0,2-0,3	5 : 0,7	6,7 : 1,5
Form der Vorwölbung	liegen der Zystenoberfläche an, einzeln gut erkennbar, haarartig	senkrecht zur Zystenoberfläche, liegen dicht beieinander, nicht mehr deutlich einzeln erkennbar; feine Streifung der Zystenwand	senkrecht zur Zystenoberfläche, palisadenartiger Wall
Zystenwandstrukturen (Artmerkmal)			

— humanpathogen

Abb. 14

Sarcocystis-Arten beim Hausrind/Muskelzysten – diagnostische Merkmale

6. Sarcocysten – sowohl Muskelzysten als auch Sporozysten in der Außenwelt – beide Entwicklungsstadien weisen eine hohe Tenazität auf (siehe Farbtabelle Abb. 23).

7. Sarcocystis-Infektionen können beim Zwischenwirt letal enden (i. d. R. zwischen 27. und 32. post infectionem). Die Krankheitsbilder reichen vom subklinisch-chronisch-leistungsmindernden bis zum akut-seuchenhaften Verlauf. Ich mache auf sarcocystisbedingtes enzootisches Abortgeschehen aufmerksam.

8. Studien in Selbstversuchen und an Tieraffen, der Grünen Meerkatze, *Cercopithecus callitrichus*, ergaben, daß bei Endwirten neben patenten Infektionen, das Bild der akuten Fleischvergiftung sowohl durch homologes als auch heterologes Antigen ausgelöst werden kann.

Wirts-Arten		Befallsextenzität (%)	
ENDWIRT	Mensch	1,6 (koprosk.) 58,5 (serol.)	
	Hund	3,2 (") ...25,6	
	Katze	8,3 (")	
	Fuchs	6,2 (")	
ZWISCHENWIRT	Schwein	≈ 70,0	Muskulatur
	Schaf – konv. Haltung	≈ 92,0	
	– intens. Haltung	≈ 66,5	
	Rind	≈ 57,0	
	Schwarzwild	≈ 69,5	
	Rehwild	≈ 96,0	
	Rotwild	≈ 15,0	

Abb. 15

Sarcocystis-Infektionen – Verbreitung bei Mensch, Haus- und Wildtieren

Physikalische und chemische Einwirkung	Zeitdauer	Infektionsstoff Sarcocystis – Zysten in der Muskulatur
+2 °C Lagerungstemperatur	18 Tage	<u>infektionsfähig</u>
-20 °C Lagerungstemperatur	3 Tage	abgetötet
+65 bis 75 °C Kerntemperatur	10 Minuten	abgetötet (Dicke der Fleischprobe: 0,5–1,0 cm)
Räuchern +20 °C 80 % Luftfeuchtigkeit	3 Tage	infektionsfähig
Pökeln 25%iges Nitritpökelsalz	3 Wochen	infektionsfähig
Freiland -8 °C bis + 36 °C	> 13 Monate	<u>infektionsfähig</u> Sarcocystis – Sporozysten

Abb. 16

Sarcocystis-Tenazität

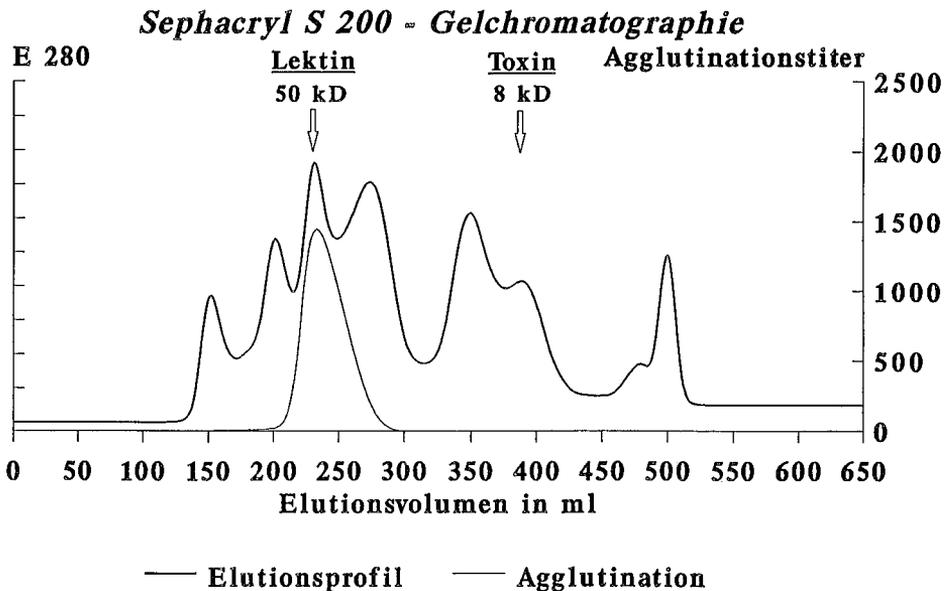


Abb. 17

Sarcocystis – Determinierung eines Lektins und Toxins
(Vet.Med.Dis. A, E. Brose, 1991, HU)

Dies alles war der Anlaß nachzuschauen, ob ein Toxin zu identifizieren ist. Wir unternahmen den Versuch, in die Feinmechanismen der Parasit-Wirt-Auseinandersetzung auf molekularer Ebene und auf der Ebene spezifischer Immunzellen vorzudringen.

Was wurde gefunden? Aus der Fülle der erhobenen Befunde seien einige Ergebnisse, die m. E. Beachtung verdienen, vorgestellt:

- Ein Lektin mit einer Molmasse von etwa 50 kD, ein Mitogen, vergleichbar mit dem Pokeweed-Mitogen. Dieses Lektin regt spezifisch T-Helfer- und T-Suppressorzellen zur Proliferation an. Das Lektin ist für Kaninchen nicht toxisch.
- Das Toxin hingegen, mit einer Molmasse von 8 kD, erwies sich als hochtoxisch, es vermag in Spuren zu töten. Dies dürfte gerichtsmedizinisch durchaus relevant sein.
- SGE (Sarcocystis gigantea-Lektin und -Toxin) induziert gegen den Wirt gerichtete Autoantikörper und polyklonale Antikörper. Eine Modulation der Wirtsabwehr durch SGE ist möglich.

Schließlich prüften wir die Koinzidenz von SGE und HIV (Dröbigk et al. 1996) auf molekularer Ebene mit folgenden Ergebnissen:

– Sarcocystis gigantea-Extrakt kann permanent HIV-infizierte Zellen zu einer vermehrten Virusproduktion anregen.

– Eine SGE-Vorbehandlung von T-Lymphozyten und Monozyten und die darauffolgende HIV-Infektion führten ebenfalls zu einer Virusvermehrung. Die Inkubation von SGE- und HIV-susceptiblen Zellen verursacht deren Apoptose. Es gibt somit Hinweise, daß eine Sarcocystis-Infektion einen Kofaktor im AIDS-Pathogenesemechanismus darstellt.

Die immundiagnostischen Verfahren – IFAT, ELISA – weisen eine hohe Sensitivität auf; sie sind sowohl für die Intravitaldiagnostik als auch für die Erfassung der Sarcocystis-Befallsextenzität von End- und Zwischenwirten nutzbar.

Substanzen	Protein in mg	Symptome ja/nein	Exitus ja/nein	Eintritt des Exitus h nach Applikation
SGE	2,06	j	j	7,5
	1,57	j	j	10,0
	1,42	j	j	11,5
	0,17	j	j	72,0
	0,16	j	n	
SGTF	0,85	j	j	3,5
	0,45	j	j	5,0
	0,18	j	j	11,0
SGL	0,15	n	n	n
	0,18	n	n	n
	0,55	n	n	n
	4,15	n	n	n

Tab. 1

Toxizität von *S. gigantea*-Extrakt (SGE), lectinfreiem Eluat (SGTF) und lectinhaltigem Eluat (*S. gigantea*-Lectin, SGL)

Schlußbemerkungen

Anliegen dieses Vortrages war es, die Coccidia als Vertreter pathogen-eukaryotischer Einzeller sowie als Kausalagentien beachtenswerter protozoärer Infektionskrankheiten bei Mensch und Tieren, auch unter dem Aspekt der Zoonosenforschung, aus der Sicht des eigenen Arbeitsfeldes vorzustellen. Das breitangelegte Thema konnte dabei nicht in extenso sondern nur miszellenhaft, vorrangig durch Interpretation von Untersuchungsergebnissen und in der Praxis Erlebtem, dargelegt

werden. Abschließend sei noch auf die außergewöhnliche Fähigkeit dieser Erreger hingewiesen, Wandlungen in den Erscheinungsbildern der durch sie ausgelösten Parasitosen zu induzieren. Die Bekämpfungsstrategien sollten auf eine Regulierung der Eimeriina-Coccidea-Populationen nach dem Prinzip der Erregerverdünnung ausgerichtet sein mit dem Ziel, die pathogenen Komponenten dieser eukaryotischen Einzeller weitestgehend zu neutralisieren. Eine Sterilisatio magna erscheint zumindest bei den euryxenen Zoonoseerregern, wie *Toxoplasma gondii* und *Cryptosporidium parvum*, in überschaubarem Zeitraum nicht realisierbar. Durch molekulargenetische, biochemische, mikrökologische und immunparasitologische, an Hochtechnologie gebundene Forschungen in engem Zusammenwirken mit klinischen und pathomorphologischen Untersuchungen könnten relativ kurzzeitig die ungelösten Hauptprobleme auf diesem Gebiet aufgedeckt werden. Die artspezifische Identifizierung und damit endgültige systematische Zuordnung der zahlreichen Infektionserreger der Unterordnung Eimeriina durch Amplifikation von r PNA-Genfragmenten mittels PCR und die detaillierte Aufdeckung ihrer Antigeneigenschaften werden hierbei wesentliche Vorleistungen sein.

Danksagung

Die Arbeitsergebnisse zu den Themenkreisen *Eimeria*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* und *Sarcocystis* wurden über einen Zeitraum von 1961 bis 1995 über zahlreiche Forschungsprojekte gewonnen, unter Mitarbeit von Parasitologen, Pathologen, Mikrobiologen, Immunologen, Lebensmittelhygienikern und Gynäkologen. Erwähnung und Dank verdienen die insgesamt 98 Graduierungsarbeiten – Fachparasitologen (8), Fachtierarzt (16), Abschlußarbeiten, Diplomarbeiten (31), Dissertationen (41), Habilitationen (2) – der Fachrichtungen Veterinärmedizin, Medizin, Biologie, die im Literaturverzeichnis bei weitem nicht alle berücksichtigt werden konnten.

Von dem großen Mitarbeiterkreis gebührt besonderer Dank: Prof. Ruth Jungmann, Prof. V. Bergmann, Dr. E. Brose, Dr. U. Dröbigk, Prof. P. Hengst, Prof. F. Hiepe, Dr. habil. B.-U. Knaus, Dr. D. Mielke, Dr. Th. Montag, Dr. F. Pötzsch, Prof. O. Prokop, Prof. G. Scheibner, Dr. H. J. Tietz, Med.-techn. Ass. Brigitte Weidauer.

Addendum

Die Aufdeckung des Lebenszyklus' von *Neospora caninum* ist unmittelbar vor Redaktionsschluß gelungen. Siehe MacAllister, Milton M. et al. (1998): Dogs are definitive hosts of *Neospora caninum*. In: *Int. J. Parasitology* 28, S. 1473-1478.



Abb. 18
Eimeria tenella-Kokzidiose bei Kücken – Krankheitsbilder (klinisch)



Abb. 19
Eimeria tenella-Kokzidiose bei Kücken



Abb. 20
Typhlitis
(pathologisch-anatomisch)

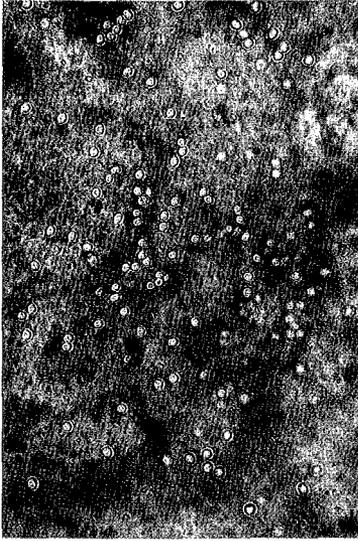


Abb. 21
Cryptosporidium-Oozysten,
Karbolfuchsinfärbung nach Heine (1982)

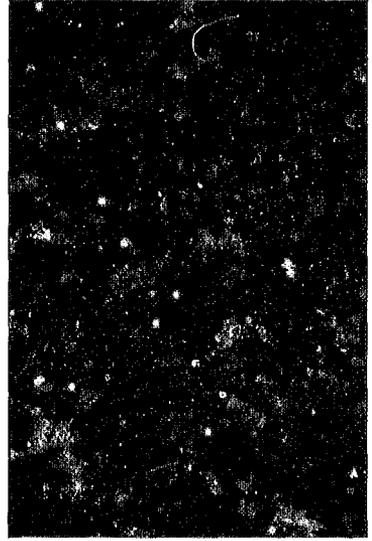


Abb. 22
Cryptosporidium –
Kopro-Immunfluoreszenz-Test



Abb. 23
Sarcocystis gigantea – Muskelzyste

Literatur

- Balauca, N., Köhler, B., Horsch, F., Jungmann, R. & E. Prusas (1976): Experimentelle Reproduktion der nekrotischen Enteritis des Huhnes. 2. Mitteilung: Weitere Mono- und Polyinfektionen mit *Cl. perfringens* und Kokzidien unter besonderer Berücksichtigung der Bodenhaltung. In: Arch. exper. Vet.med. 30, S. 913-923.
- Bedrnik, P., Hiepe, Th., Mielke, D. & U. Dröbigk (1995): Antigens and immunisation procedures in the development of vaccines against poultry coccidiosis. In: Eckert, J., Braun, R., Shirley, M. W. & P. Coudert (eds.), Biotechnology. Guidelines on techniques in coccidiosis research, COST 89/820, EUR 16602 EN.
- Bedrnik, P., Yvorè, P., Hiepe, Th., Mielke, D. & U. Dröbigk (1995): Guidelines for evaluating the efficacy and safety in chickens of live vaccines against coccidiosis and recommendations for registration. In: Eckert, J., Braun, R., Shirley, M. W. & P. Coudert (eds.), Biotechnology. Guidelines on techniques in coccidiosis research, COST 89/820, EUR 16602 EN.
- Bergmann, V., Heidrich, R. & H. Kiupel (1980): Akute Toxoplasmose-Ausbrüche in Kaninchenbeständen. In: Angew. Parasitol. 21, S. 1-6.
- Boch, J. (1980): Die Toxoplasmose der Haustiere – Vorkommen, Diagnose und hygienische Bedeutung. In: Berl.Münch. tierärztl. Wschr. 93, S. 385-391.
- Dröbigk, U. (1991): Experimentelle Untersuchungen zur Morphologie und Bionomie von virulenten und avirulenten *Eimeria tenella*-Antigenen. – Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus bei der Immunprophylaxe der *Eimeria*-Kokzidiose des Haushuhnes. Vet. Diss. Berlin (HU).
- Dröbigk, U. (1996): Einflüsse von *Sarcocystis gigantea*-Extrakt (SGE) auf die Replikation des Humanen Immundefizienz Virus (HIV). In: Berl.Münch. tierärztl. Wschr. 109, S. 41-45.
- Edelhofer, R. (1994): Prevalence of antibodies against *Toxoplasma gondii* in pigs in Austria – an evaluation of data from 1982 and 1992. In: Parasitol. Res. 80, S. 642-644.
- Eliewsky, U. (1988): Vorkommen und Bedeutung von Kryptosporidien-Infektionen beim Menschen. Vet. Dipl.Arbeit Berlin (HU).
- Flentje, B., Jungmann, R. & Th. Hiepe (1975): Vorkommen von *Isospora hominis*-Sporozysten beim Menschen. In: Dt. Gesundheitswes. 30, S. 523-525.
- Frenkel, J. K. (1990): Toxoplasmosis in human beings. In: J. Amer. vet.med. Ass. 196, S. 240-248.
- Frenkel, J. K., Dubey, J. P. & N. L. Miller (1970): *Toxoplasma gondii*: a coccidian of cats, with a wide range of mammalian and avian intermediate hosts. In: Science 167, S. 893.
- Gaedicke, C. (1997): Untersuchungen humaner Stuhlproben (prädisponierter Patienten) auf das Vorkommen protozoärer Erreger (Giardien und Kryptosporidien) – epidemiologische Studie und Vergleich von drei verschiedenen Methoden. Vet. Diss. Berlin (HU).
- Graubmann, H.-D. (1986): Untersuchungen zu Verbreitung, Epizootiologie und Schädigung der durch *Eimeria alabamensis* CHRISTENSEN 1941 (Sporozoa; Eimeriidae)

- hervorgerufenen Weidekokzidiose der Rinder unter besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe in der Jungrinderaufzucht. Diss. B (Habil.Schrift) Berlin (HU).
- Graubmann, H.-D., Gräfner, G., Hiepe, Th. & H.-H. Daetz (1994): Weidekokzidiose der Jungrinder – Untersuchungen zur Pathomorphologie und Pathogenese der *Eimeria alabamensis*-Infektion. In: Wien. tierärztl. Mschr. 81, S. 7-11.
- Heine, J. (1982): Eine einfache Nachweismethode für Kryptosporidien im Kot. In: Zbl. Vet. Med. B 29, S. 324-327.
- Hengst, P. (1978): *Toxoplasma gondii*-Infektion und Schwangerschaft – Untersuchungen zu Fragen der Klinik, Diagnostik und Therapie. Diss. B (Habil.Schrift) Berlin (HU).
- Hering, L., Jungmann, R., Eliewsky, U. & B. Marchlewitz (1989): Querschnittsuntersuchungen zum Vorkommen von Kryptosporidien-Infektionen – eine 2-Jahresstudie. In: Zschr. Klin. Med. 44, S. 1535-1538.
- Hiepe, F. (1977): Untersuchungen zur Sarkosporidien-Infektion des Menschen unter besonderer Berücksichtigung des Nachweises mittels Indirekter Fluoreszenz-Antikörper-Reaktion (IFAR). Med. Diss. Berlin (HU).
- Hiepe, F., Apostoloff, E., Jungmann, R. & Th. Hiepe (1979): Vorkommen von *Sarcocystis*-Antikörpern beim Menschen. In: Dt. Gesundheitsw. 34, S. 804-810.
- Hiepe, F., Hiepe, Th., Hlinak, P., Jungmann, R., Horsch, R. & B. Weidauer (1979): Experimentelle Infektion des Menschen und von Tieraffen (*Cercopithecus callitrichus*) mit Sarkosporidien-Zysten von Rind und Schwein. In: Arch. exper. Vet.med. 33, S. 819-830.
- Hiepe, F., Litzke, L.-F., Scheibner, G., Jungmann, R., Hiepe, Th. & Th. Montag (1981): Untersuchungen zur toxischen Wirkung von Extrakten aus *Sarcocystis ovifelis*-Makrozysten auf Kanichen. In: Mh. Vet.Med. 36, S. 908-910.
- Hiepe, Th. (1991): Zur Bedeutung der Toxinkomponente in der Pathogenese von *Sarcocystis*-Infektionen. In: Nova Acta Leopoldina, NF Nr. 279, Bd. 66, S. 237-246.
- Hiepe, Th. (1992): Parasitismus – Immunreaktionen bei Parasitosen. In: Eckert, J. & Th. Hiepe (Hg.), Leopoldina Meeting, Nova Acta Leopoldina NF 283, Bd. 68.
- Hiepe, Th. & R. Buchwalder (1991): Autochthone parasitäre Zoonosen – eine aktuelle Problematik. Teil I: Allgemeine Aspekte und protozoär bedingte Zoonosen. In: Z. ärztl. Fortbild. 85, S. 1179-1184.
- Hiepe, Th. & F. Hiepe (1980): Sarkosporidien-Infektionen des Menschen. In: Medizin aktuell, S. 122-123.
- Hiepe, Th. & R. Jungmann (1973): Gegenwärtiger Stand der Toxoplasmose-Epidemiologie. In: Mh. Vet.Med. 28, S. 873-878.
- Hiepe, Th., Jungmann, R., Bergmann, V., Hiepe, F., Prokop, O. & G. Scheibner (1979): Neue Erkenntnisse über die Sarkosporidien-Infektion bei Mensch und Tieren. In: DDR-Med. Rep. 8, S. 283-338.
- Hiepe, Th., Jungmann, R. & L. Hoffmann (1983): Untersuchungen zur Züchtung von *Eimeria tenella* im bebrüteten Hühnerei. In: Mh. Vet.Med. 38, S. 909-911.
- Hiepe, Th., Jungmann, R. & D. Mielke (1988): Verfahren zur Antigenherstellung für die Bekämpfung der Geflügelkokzidiose. Patentschrift Nr. DD 252973 A1.
- Hiepe, Th., Jungmann, R. & R. P. Roffeis (1988): Vorkommen, Verlauf, Nachweis und Bekämpfung der Kryptosporidiose unter den Bedingungen der intensiven Kälberhaltung. In: Mh. Vet.Med. 43, S. 470-472.

- Hiepe, Th., Jungmann, R., Schuster, R. & H. Plath (1985): Untersuchungen über Vorkommen, Nachweis und Krankheitsbild der Kryptosporidieninfektion neugeborener Schaflämmer. In: Mh. Vet.Med. 40, S. 524-527.
- Hiepe, Th., Mielke, D. & R. Jungmann (1991): Immunprophylaxe der Kokzidiose des Hühnergeflügels. Einsatz einer strahlenattenuierten *Eimeria tenella*-Vakzine in der intensiven Broilermast. In: Mh. Vet.Med. 46, S. 469-470.
- Hiepe, Th., Nickel, S., Jungmann, R., Hansel, U. & Ch. Unger (1980): Untersuchungen zur Ausscheidung von Sporozoen-Fäkalformen bei Jagdhunden, Rotfüchsen und streunenden Hauskatzen sowie zum Vorkommen von Muskelsarkosporidien bei Wildtieren. In: Mh. Vet.Med. 35, S. 335-338.
- Hilgenfeld, M. & Th. Hiepe (1975): Die Toxoplasmose beim Tier. In: Wildführ, G. & W. Wildführ, Toxoplasmose, Ratgeber für Ärzte und Tierärzte, Jena: VEB Gustav Fischer Verlag.
- Hoffmann, M. (1988): Untersuchung zur Feststellung des Durchseuchungsgrades mit *Toxoplasma gondii* bei Schafen im Kreis Forst. Abschlußarbeit Fachtierarzt Schafproduktion, Berlin (HU).
- Hoffmann, M. (1996): Untersuchungen zum Vorkommen von *Toxoplasma gondii*-Infektionen bei Hausschweinen und deren Bedeutung für die Epidemiologie der Toxoplasmose. Vet. Diss. Berlin (FU).
- Hutchison, W. M. (1965): Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. In: Nature (London) 206, S. 961.
- Jungmann, R. & L. Hering (1986): Kryptosporidiose – bisher unbekanntes Zoonose. In: Med. akt. 12, S. 344-346.
- Jungmann, R. & Th. Hiepe (1983): Vorkommen und Intravitaldiagnostik der Kryptosporidiose bei neugeborenen Kälbern. In: Mh. Vet.Med. 37, S. 392-393.
- Jungmann, R. & Th. Hiepe (1991): Toxoplasmose bei Tieren. In: Hengst, P., Toxoplasmose, Heidelberg/Berlin: Spektrum Akademie-Verlag (unveröffentlicht).
- Jungmann, R. & D. Mielke (1989): Immunprophylaxe der Kokzidiose des Hühnergeflügels durch Einsatz einer strahlenattenuierten *Eimeria tenella*-Vakzine. In: Mh. Vet.Med. 44, S. 464-466.
- Jungmann, R., Mielke, D. & U. Drößigk (1989): Immunprophylaktische Möglichkeiten bei der Bekämpfung der Geflügelkokzidiose. In: Angew. Parasit. 30, S. 79-85.
- Kaufmann, H., Yamage, M., Flechtner, O. & B. Gottstein (1994): Parasitologische, immunologische und molekulare Diagnose von *Neospora*-Infektionen. In: Tagung der Fachgruppe Parasitologie und parasitäre Krankheiten, „Molekulare und immunologische Diagnose sowie Immunologie von Parasitosen der Haustiere“, Festschrift zum 65. Geburtstag von Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Hiepe, Dtsch. Vet.Ges. Gießen, S. 78-80.
- Knaus, B.-U. (1988): Untersuchungen zum Vorkommen und zur Verbreitung von *Toxoplasma gondii* (Nicolle und Manceaux, 1908) bei einheimischen Haus- und Nutztieren sowie Schadnagern unter besonderer Berücksichtigung der *Toxoplasma gondii*-Infektion des Menschen. Diss. B (Habil.Schrift) Berlin (HU).
- Knaus, B.-U. & K. Fehler (1989): *Toxoplasma gondii*-Infektionen und Oozystenabscheidung bei Hauskatzen und ihre Bedeutung für die Epidemiologie und Epizootiologie der Toxoplasmose. In: Angew. Parasitol. 30, S. 155-160.

- Knoch, W., Jungmann, R. & Th. Hiepe (1974): Zum koprologischen Nachweis von *Toxoplasma gondii*-Oozysten bei der Hauskatze.
- Kubisch, H. J. (1967): Untersuchungen über Verbreitung und Epidemiologie der Toxoplasmose des Schweines. Vet. Diss. Berlin (HU).
- Levine, N. D. (1984): Taxonomie and review of the coccidian genus *Cryptosporidium* (Protozoa, Apicomplexa). In: J. Protozool. 31, S. 94-98.
- Levine, N. D., Corliss, J. O., Cox, F. E. G., Deroux, G., Grain, J., Honigberg, B. M., Leedale, G. F., Löblich, A. R., III, Lom, J., Lynn, D., Meringfeld, E. G., Page, F. C., Poljanski, G., Spague, V., Vavra, J. & F. G. Wallace (1980): A newly revised classification of the protozoa. In: J. Protozool. 27, S. 37-58.
- Long, P. L. (1990): Coccidiosis of Man and Domestic Animals. CRC-Press, Inc. Boca Raton/USA.
- Margulis, L. & K. Schwartz (1981, 1989): Five kingdoms: An illustrated guide to the phyla of life on Earth, 1st and 2nd edition, New York: W. H. Freeman Co.
- Margulis, L., Corliss, J. O., Melkonian, M. & D. J. Chapman (1989): Handbook of Protoctista, Boston: Jones and Bartlett Publishers.
- Mielke, D., Rudnick, J. & Th. Hiepe (1993): Untersuchungen zur Immunprophylaxe bei der Kokzidiose des Rindes. In: Mh. Vet.Med. 48, S. 426-429.
- Narbe, R. (1996): Immunologische Untersuchungen zu *Sarcocystis*-Infektionen des Menschen unter Berücksichtigung von Autoimmunerkrankungen. Vet. Diss. Berlin (FU).
- Possardt, C. (1992): Untersuchungen zur *Toxoplasma gondii*-Infektion in einer Schweinegroßanlage mit verschiedenen serodiagnostischen Verfahren – ein Beitrag zur Toxoplasmose-Epidemiologie. Vet. Diss. Berlin (HU).
- Punke, G. (1968): Untersuchungen zum Vorkommen der *Toxoplasma*-Infektion beim Schaf. Vet. Diss. Berlin (HU).
- Rahman Alabdul, G. (1989): Experimentelle Untersuchungen zur Morphologie, Bionomie und Immunologie verschiedener *Eimeria*-Spezies des Haushuhnes unter besonderer Berücksichtigung von *Eimeria tenella* – Ein Beitrag zur Immunparasitologie. Math.nat. Diss. Berlin (HU).
- Rex, M. (1990): Serologische Untersuchungen mittels indirektem Immunfluoreszenztest (IFAT) auf das Vorhandensein von *Toxoplasma gondii*-Antikörpern in einigen Schafbeständen des Bezirkes Rostock. Abschlußarbeit Fachtierarzt Labordiagnostik, Berlin (HU).
- Rommel, M. & A.-O. Heydorn (1972): Beiträge zum Lebenszyklus der Sarkosporidien. III. *Isospora hominis* (Railliet u. Lucet, 1891) Wenyon, 1923, eine Dauerform der Sarkosporidien des Rindes und des Schweines. In: Berl.Münch. tierärztl. Wschr. 85, S. 143-145.
- Rommel, M., Heydorn, A.-O. & F. Gruber (1972): Beiträge zum Lebenszyklus der Sarkosporidien. I. Die Sporozyste von *S. tenella* in den Fäzes der Katze. In: Berl.Münch. tierärztl. Wschr. 85, S. 101-105.
- Tenter, A. M. (1994): Artspezifische Identifizierung von *Toxoplasma gondii* und *Sarcocystis*-Arten des Schafes durch Amplifikation von rRNA-Genfragmenten mittels PCR. In: Tagung der Fachgruppe Parasitologie und parasitäre Krankheiten, „Molekulare und immunologische Diagnose sowie Immunologie von Parasitosen der Haustiere“, Fest-

schrift zum 65. Geburtstag von Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Hiepe, Dtsch. Vet.Ges. Gießen, S. 46-62.

Weiland, G. & D. Kühn (1970): Experimentelle Toxoplasma-Infektionen bei der Katze. II. Entwicklungsstadien des Parasiten im Darm. In: Berl.Münch. tierärztl. Wschr. 83, S. 128.