

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Vorstand: Prof.Dr.med.A.Kampik

**Okuläre Veränderungen bei kutaner und mukokutaner Leishmaniose  
Untersuchungen in Paraguay**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ingrid I.H. Wunderle

aus Nürnberg

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.V.Klauß

Mitberichterstatter: Prof. Dr. T.Löscher  
Priv. Doz. Dr. B.Wilske

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. H. Miño de Kaspar

Dekan: Prof.Dr.med.Dr.h.c. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2002

# Inhalt

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Hintergrund</b> .....	<b>2</b>
2.1 Die Leishmaniose .....	2
2.1.1 Historischer Überblick .....	2
2.1.2 Erreger .....	3
2.1.3 Vektor und Übertragung .....	5
2.1.4 Reservoir .....	6
2.1.5 Verbreitung .....	6
2.1.6 Klinik der verschiedenen Krankheitsbilder .....	8
2.1.7 Diagnostik .....	13
2.1.8 Therapie und Prophylaxe .....	16
2.2 Bisher bekannte Augenveränderungen .....	17
2.2.1 Augenveränderungen bei viszeraler Leishmaniose .....	17
2.2.2 Augenveränderungen bei kutaner Leishmaniose .....	19
2.2.3 Augenveränderungen bei mukokutaner Leishmaniose .....	21
2.2.4 Augenveränderungen bei an Leishmaniose erkrankten Hunden .....	23
2.2.5 Experimentelle okuläre Leishmaniose .....	26
<b>3 Fragestellung und Ziel der Studie</b> .....	<b>27</b>
<b>4 Patienten und Methode</b> .....	<b>28</b>
4.1 Studiendesign und beteiligte Institutionen .....	28
4.2 Rekrutierung der Patienten- und Kontrollgruppe .....	29
4.3 Ein- und Ausschlußkriterien .....	33
4.3.1 Patientenkollektiv .....	33
4.3.2 Kontrollgruppe .....	35
4.4 Vorgehensweise .....	36
4.4.1 Einverständniserklärung .....	36
4.4.2 Anamnese und klinisches Protokoll .....	39
4.4.3 Serologie und Intrakutantest .....	40

4.4.4	Ophthalmologische Untersuchung .....	43
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
5.1	Anzahl, Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe .....	47
5.2	Weitere Ergebnisse der Anamnese .....	47
5.3	Serologische Ergebnisse .....	49
5.4	Ophthalmologische Anamnese und Visus .....	50
5.5	Okuläre Veränderungen im Patientenkollektiv .....	51
5.5.1	Vordere Augenabschnitte und Adnexe .....	51
5.5.2	Augenhintergrund .....	54
5.6	Okuläre Veränderungen in der Kontrollgruppe .....	58
5.6.1	Vordere Augenabschnitte und Adnexe .....	58
5.6.2	Augenhintergrund .....	59
<b>6</b>	<b>Kasuistik .....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
7.1	Allgemeine Betrachtungen .....	64
7.2	Vordere Augenabschnitte und Adnexe .....	66
7.3	Augenhintergrund .....	72
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>76</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>78</b>
9.1	Literatur zur Leishmaniose .....	78
9.2	Ophthalmologische Literatur .....	81
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>85</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>90</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>92</b>

## **1 Einleitung**

Seit einigen Jahren ist die Leishmaniose deutlich im Zunehmen begriffen. Dies beruht einerseits auf der steigenden Anzahl HIV-Infizierter oder an AIDS Erkrankter – hierbei steht die Leishmaniose bei den opportunistischen parasitären Infektionen bereits an dritter Stelle – oder anderer Immunsupprimierter [1]. Betroffen sind durch das Eindringen in Endemiegebiete ebenso Soldaten, Flüchtlinge und durch den expandierenden Tourismus auch Fernreisende [19,30]. Mitunter werden Hunde aus Endemiegebieten mitgebracht, bei denen die Leishmaniose inzwischen die am häufigsten eingeschleppte Infektion in Deutschland darstellt [9]. Dies ist bedenklich hinsichtlich des potentiellen Risikos einer Übertragung auf den Menschen.

Die verschiedenen Leishmanioseformen können mit unterschiedlichen therapiebedürftigen okulären Veränderungen auch am Augenhintergrund einhergehen. Aus Deutschland sind Fälle bekannt, in denen sich Patienten mit Leishmaniose-bedingten Augenveränderungen vorstellten. Dabei wurde die richtige Diagnose oft erst spät gestellt und die entsprechende Behandlung verzögert eingeleitet [49,77,83].

Somit ist es auch in unseren Breitengraden von Bedeutung, die Leishmaniose erkennen und diagnostizieren zu können, sie bei gewissen Symptomen in die Differentialdiagnose mit einzubeziehen und ihre möglichen Komplikationen zu kennen.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Die Leishmaniose

Im folgenden soll eine relativ knappe Zusammenfassung über die Leishmaniose gegeben werden. Nur dort, wo es für das weitere Verständnis relevant ist, werden einzelne Zusammenhänge und Tatbestände expliziter dargestellt.

#### 2.1.1 Historischer Überblick

Das Krankheitsbild der kutanen und mukokutanen Leishmaniose war bereits in der prä-kolumbinischen Zeit (400 - 900 n.Chr.) bekannt [14]. Erhalten geblieben sind aus dieser Epoche Töpfereien der Nazca-Kultur (Perú und Ecuador), welche typische Mutilationen des Gesichtes darstellen. Erste klinische Beschreibungen stammen aus dem 16. Jahrhundert, als spanische Invasoren, unter ihnen Fernando de Oviedo (1535) und Pedro Pizarro (1571), über diese unter den Einheimischen weit verbreitete Krankheit berichteten. Berichte über die kutane Leishmaniose der Alten Welt finden sich in der englischsprachigen Literatur ab Mitte des 18. Jahrhunderts (u.a. Russell 1756) [10].

Auf die viszerale Leishmaniose wurde Clark aufmerksam, als im Jahre 1882 in Indien 120 Menschen an einer „Form einer malignen Malaria“ erkrankten [69]. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden die Erreger erstmals beschrieben, unter anderem durch die Militärärzte Cunningham (1885), Borovsky (1898), Leishman (1900), Donovan und Wright (1903). Letzterer identifizierte noch im gleichen Jahr *L.tropica* als Erreger der Orientbeule. Der schottische Mediziner Sir W.B.Leishman (1865-1926), nach dem die Parasiten benannt wurden, glaubte anfänglich, dass diese degenerierte Trypanosomen darstellten, während Ross und Donovan bald erkannten, dass es sich um eine neue Spezies handelte [6,16,35,36,39]. Ebenfalls 1903 wurde durch Ross erstmals der Genus *Leishmania* geschaffen, welcher 1979 durch Lainson und Shaw neu eingeteilt wurde [11].

Die ersten Fälle viszeraler Leishmaniose in Südamerika wurden 1913 durch Migone beschrieben. Diese Krankheit war Jahrhunderte zuvor aus der alten Welt eingeschleppt worden, als Siedler infizierte Hunde eingeführt hatten. Dieser Umstand erklärt auch, dass der Parasit *L.chagasi* – einziger Erreger der viszeralen Leishmaniose in Südamerika - identisch ist mit *L.infantum* [9].

Bereits im 18. Jahrhundert wurde durch Cosme Bueno (1764) und Hipólito Ruíz (1777) die Sandmücke als Überträger der Leishmaniose identifiziert. Bewiesen wurde diese Annahme jedoch erst 1925 durch Adler und Theodor, die die Erreger im Darm der Mücken nachwiesen [5]. 1923 zeigte Wagener erstmals die Hypersensibilitätsreaktion (Typ IV) auf Leishmaniensuspension, die Montenegro 1926 modifizierte und somit den Weg zu einem der wichtigsten diagnostischen Schritte ebnete [22].

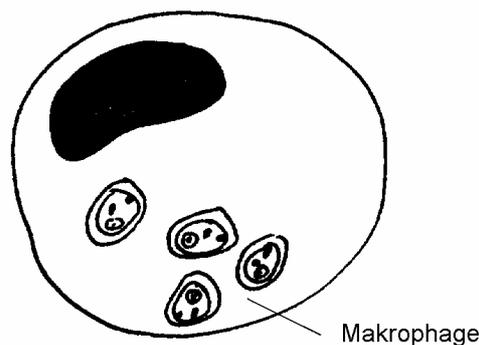


Abb.1: Amastigote

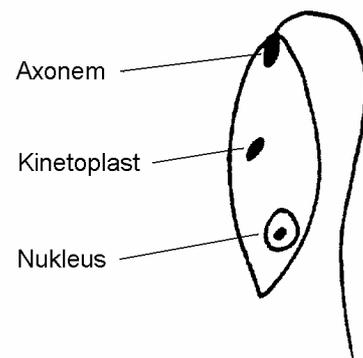


Abb.2: Promastigote

### 2.1.2 Erreger

Die Erreger der Leishmaniose sind Protozoen, die der Ordnung Kinetoplastidae aus der Familie der Trypanosomatidae zugeordnet werden [25]. Sie treten in zwei unterschiedlichen morphologischen Erscheinungen auf: Die Amastigoten (vgl. Abb.1, Durchmesser ca. 2 – 5  $\mu\text{m}$ ) leben obligat intrazellulär in Makrophagen in den meisten Endwirten, während die Promastigoten (vgl. Abb.2, Länge etwa 15 - 25  $\mu\text{m}$ ) in der

Kultur, dem Vektor und einigen wenigen Endwirten vorkommen. Die Vermehrung erfolgt durch Längsteilung [15,17].

Eine Spezies kann mehrere klinische Symptome verursachen, andererseits können aber auch die gleichen Krankheitssymptome von verschiedenen Spezies verursacht werden. Dies hängt einerseits von der Immunitätslage des Wirtes ab, aber auch von Genamplifikationen bzw. –deletionen und natürlicher Hybridisierung zwischen den Erregerstämmen [11]. Morphologisch sind die einzelnen Spezies nicht zu unterscheiden [5].

Die wichtigsten Erreger in Paraguay sind im Nordosten des Landes *L.amazonensis* und im Südosten *L.brasiliensis*.

Erreger	Vorkommen	Krankheitsbild	Reservoir	Vektor
<i>L. tropica</i>	Zentralasien, Mittelmeerraum	CL, RL	Mensch	<i>P. sergenti</i>
<i>L. major</i>	Westasien, Nordafrika, Sahelzone	CL	Steppennager	<i>P. papatasi</i>
<i>L. aethiopica</i>	Äthiopien, Kenia	CL, DCL	Klippspringer	<i>P. longipes</i> <i>P. pedifer</i>
<i>L. brasiliensis brasiliensis</i>	südamerikanische Waldgebiete	CL, MCL (Espundia)	Waldnager	<i>Lu. intermedia</i>
<i>L. brasiliensis guyanensis</i>	Guyana, Brasilien	CL, (MCL)	Faultier Opossum	<i>Lu. umbratilis</i>
<i>L. brasiliensis panamensis</i>	Zentralamerika	CL, (MCL)	Faultier Waldnager	<i>Lu. trapidoi</i>
<i>L. mexicana mexicana</i>	Mexiko, Belize, Guatemala	CL („chiclero's“)	Waldnager	<i>Lu. olmeca</i>
<i>L. mexicana amazonensis</i>	Brasilien	CL, DCL	Waldnager	<i>Lu. flaviscutellata</i>
<i>L. mexicana pifanoi</i>	Zentralvenezuela	CL, DCL	?	
<i>L. mexicana garnhami</i>	Anden Venezuelas	CL		<i>Lu. townsendi</i>
<i>L. peruviana</i>	Anden Perus	CL („Uta“)	Hund	<i>Lu. peruensis</i>
<i>L. donovani (donovani)</i>	Indien, Kenia	VL, DPKL	Mensch	<i>P. argentipes</i> , <i>P. martini</i>
<i>L. donovani (infantum)</i>	Mittelmeerraum, Mittlerer Osten, Subsahara, China	VL, CL	Hunde wilde Kaniden	<i>P. perniciosus</i> <i>P. ariasi</i>
<i>L. donovani (chagasi)</i>	Südamerika, Brasilien	VL	Hunde wilde Kaniden	<i>Lu. longipalpis</i>

*L.* Leishmania, CL kutane Leishmaniose, RL Rezidivansleishmaniose, DCL diffuse kutane Leishmaniose, MCL mukokutane Leishmaniose, VL viszerale Leishmaniose, P. Phlebotomus, Lu. Lutzomyia, DPKL dermales Post-Kala-Azar-Leishmanoid.

**Tab.1:** Erreger, Vorkommen, Krankheitsbild, Reservoir und Vektoren der häufigsten Leishmaniosen (mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags; aus: Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Hrsg. W.Lang; Stuttgart 1996)

### 2.1.3 Vektor und Übertragung

Die Sandmücken (vgl. Abb.3) stellen die natürlichen Überträger der Leishmaniose dar. Sie gehören der Ordnung Diptera, Familie Psychodidae, Subfamilie Phlebotominae, Genus Phlebotomus (in der Alten Welt) bzw. Lutzomyia und Psychodopygus (in der Neuen Welt) an [25]. Es handelt sich um sandfarbene, behaarte Insekten, die etwa 1,5-3,5mm lang sind und eine typische v-förmige Flügelstellung aufweisen. Insgesamt existieren etwa 600 verschiedene Arten, wobei weniger als 10% an der Übertragung der Leishmaniose beteiligt sind [5].

Die in der alten Welt vorherrschende Gattung Phlebotomus bevorzugt semiaride Savannengebiete, die Gattung Lutzomyia dagegen, welcher in der Neuen Welt über 90% der Sandfliegen angehören, lebt vorwiegend in feuchtschwülen, schattigen Waldgebieten [4,20].

Die Weibchen benötigen zur Eiablage Blutmahlzeiten. Sie fliegen und stechen nachts bzw. in der Dämmerung. Mit dem Blut nimmt die weibliche Sandmücke Amastigote auf, welche sich in den Wirtsmonozyten bzw. –makrophagen befinden. Diese werden in ihrem Darm freigesetzt und differenzieren sich zu Promastigoten, welche sich mit ihren Flagella zwischen den Microvilli des Darmes der Mücke festhaften. Nach ca. 1 Woche gelangen die Parasiten, welche sich bis dahin stark vermehrt haben, in den Proboscis der Mücke. Diese kann nun bei dem nächsten Stich die Parasiten übertragen [15,33].

Abgesehen von der Übertragung durch die Sandmücke sind auch Fälle sexueller und kongenitaler Ansteckung sowie einer Ansteckung durch Bluttransfusionen bekannt; desweiteren die Übertragung durch direkten Kontakt mit infiziertem Material in einem Labor bzw. durch direkten Hautkontakt mit einer infizierten Person [10,18,39].



Abb.3: Sandmücke

#### **2.1.4 Reservoir**

Das Reservoir der Leishmaniose ist sehr vielfältig und variiert je nach Leishmanienspezies und geographischer Verteilung (vgl. Tab.1).

Zum Reservoir der viszeralen Leishmaniose gehören vor allem Hunde und wilde Kaniden, jedoch auch der Mensch. Das Reservoir der kutanen und mukokutanen Leishmaniose umfaßt unter anderem Steppen- und Waldnager, Ratten, Faultiere, Ameisenbären und Gürteltiere. Bei Nagern und Kaniden, die das Reservoir darstellen, kann es entweder zu inapparenten oder leichten Infektionen kommen oder in seltenen Fällen zu schweren, teils tödlichen Krankheitsbildern [5,15].

#### **2.1.5 Verbreitung**

Es ist schwer, die Inzidenz bzw. Prävalenz der Leishmaniose exakt anzugeben. Dies liegt an der hohen Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle, an subklinischen, nicht erkannten Infektionen und an der großen Bandbreite der Krankheitsbilder, die nicht immer richtig interpretiert werden.

Die jährliche weltweite Inzidenz der viszeralen Leishmaniose wird von der WHO auf 400000 Fälle geschätzt, die der kutanen Leishmaniose auf 11 bis 12 Millionen. 1991 - 1993 ging die WHO davon aus, dass 350 Millionen Menschen in Risikogebieten lebten [15,25].

Die Leishmaniose ist auf allen Kontinenten mit Ausnahme Australiens und der Antarktis anzutreffen. Die viszerale Leishmaniose ist unter anderem im Mittelmeerraum, im Mittleren Osten, Afrika, Nordostchina, Indien, Zentral- und Südamerika endemisch, die kutane Leishmaniose im Nahen und Mittleren Osten, in Zentralasien, im Mittelmeerraum, Nord- und Ostafrika, Ostindien sowie auf dem amerikanischen Kontinent von Südtexas bis Nordargentinien. Die mukokutane Leishmaniose tritt ebenso in Mittel- und Südamerika auf [15].

Aufgrund der steigenden Zahl an HIV-Infektionen ist mit einem Anstieg der Leishmaniose (in allen klinischen Manifestationen) zu rechnen. Diese

ist nach *Toxoplasma gondii*- und *Cryptosporidien*-Infektionen inzwischen die dritthäufigste Parasitose bei HIV-Infektionen. Die WHO rechnet damit, dass 2 - 9% aller AIDS-Patienten an viszeraler Leishmaniose erkranken werden [1].

Abgesehen von Immunsupprimierten sind alle Personengruppen gefährdet, die in Endemiegebieten leben bzw. in solche eindringen, so zum Beispiel Flüchtlinge, Holzfäller, Bauern, Kautschuk-Sammler, Straßenbauer, Minenarbeiter, Soldaten sowie Touristen [42].

In Paraguay stellen folgende Departamentos Endemiegebiete dar (vgl. Abb.4): San Pedro, Central, Caaguazú, Alto Paraná, Caazapá und Guairá [31,38].

In den Jahren 1972-81 wurden in Paraguay jeweils nur zwischen 100 und 200 Fälle kutaner bzw. mukokutaner Leishmaniose jährlich gemeldet. Dann folgte im Jahr 1982 ein plötzlicher Anstieg auf über 1600 Fälle, gefolgt von einem ebenso abrupten Abfall. Ein weiterer Anstieg war im Jahr 1985 mit 1083 gemeldeten Fällen zu verzeichnen. Diesen erklärt man mit der Entstehung neuer Siedlungen im Rahmen landwirtschaftlicher Projekte. 1988 wurden allein in den Provinzen San Pedro und Caaguazú 1478 Fälle kutaner und 385 Fälle mukokutaner Leishmaniose gemeldet. In den letzten Jahren wurde lediglich eine Erkrankung an viszeraler Leishmaniose aus Asunción gemeldet, wobei die Infektion höchstwahrscheinlich in Brasilien erworben wurde [12,27]. Inwieweit diese offiziellen, lückenhaften Zahlen verlässlich sind, ist jedoch in Frage zu stellen, da neben den obengenannten Gründen sicherlich auch viele Fälle aus Propagandazwecken unerwähnt bleiben. Es wird erwartet, dass aufgrund der weiterhin steigenden Waldrodung und der Schaffung neuer Siedlungen die Inzidenz der Leishmaniose in Paraguay weiter steigen wird.



Abb.4: Paraguay – Endemiegebiete sind schraffiert dargestellt

### 2.1.6 Klinik der verschiedenen Krankheitsbilder

Abhängig von der Subspezies des Erregers und der Immunitätslage des Erkrankten manifestiert sich die Leishmaniose in verschiedenen Krankheitsbildern.

Bei der **viszeralen Leishmaniose oder Kala-Azar** erfolgt eine Dissemination der Parasiten im ganzen Körper. Nach einer Inkubationszeit von drei bis sechs Monaten bilden sich die Leitsymptome heraus: intermittierendes Fieber, Anämie und Splenomegalie. Weitere Symptome nach längerem Krankheitsverlauf sind Aszites, Lymphknotenvergrößerung, Muskelhypotrophie an Thorax und Extremitäten, Schleimhautblutungen, Beinödeme und ulzerierende Hautläsionen. Zirkulierende Immunkomplexe sind für sekundäre Prozesse verantwortlich, wie zum Beispiel Glomerulonephritis mit fortschreitender renaler Insuffizienz, Vaskulitis, Iridozyklitis (siehe auch Kapitel 2.2.1) und Polyarthrit. Durch den Verlust der zellvermittelten Immunität bestimmen Sekundärinfektionen den weiteren Verlauf. Unbehandelt führt die viszerale Leishmaniose in über 90% zum Tode [2,15,32].

Das **dermale Post-Kala-Azar-Leishmanoid (DPKL)**, endemisch sowohl in Indien als auch in Ostafrika und China, tritt meist nach unzureichender Therapie der viszeralen Leishmaniose in Rahmen einer hämatogenen Erregeraussaat auf. Symptome sind fleckförmige Depigmentation der Haut, Erytheme und Auftreten zahlreicher, parasitenbeladenen Knoten, welche ein chronisches Erregerreservoir darstellen. Klinisch abzugrenzen ist das DPKL von einem Exanthem, das unter der Behandlung der Kala-Azar mit Antimonpräparaten auftreten kann [5,13,15].

Bei der **kutanen Leishmaniose** (vgl. Abb. 5 und 6) ist ausschließlich die Haut von pathologischen Veränderungen betroffen ist. Vier bis sechs Wochen nach dem Stich einer infizierten Sandfliege bildet sich an der Inokulationsstelle eine erythematöse Papel, aus der sich ein 2 bis 4 cm großes Ulkus entwickelt. Charakteristisch ist ein erhabener Randwall.

Abhängig von der Erregerspezies existieren leichte Unterschiede zwischen den kutanen Leishmanioseformen der Alten und der Neuen Welt. An dieser Stelle sei nur erwähnt, dass Läsionen des *L.brasiliensis*-Komplexes (Haupterreger in Paraguay) oft chronisch progressiv verlaufen, während kutane Läsionen der Alten Welt (besonders falls

durch *L.tropica* verursacht) meist nach sechs bis zwölf Monaten spontan heilen. Die kutanen Leishmaniosen hinterlassen eine eingezogene, hypopigmentierte Narbe (vgl. Abb. 7 und 8) [7,21,24].

Nach abgeklungener kutaner Leishmaniose entwickelt sich in 5-10% der Fälle nach mehreren Jahren durch Reaktivierung der Erreger die sog. **Rezidivansleishmaniose**: Innerhalb der Hautnarben erscheinen neue, schwer therapierbare Läsionen. Parasiten sind nur selten nachweisbar. Das Krankheitsbild gleicht klinisch der kutanen Tuberkulose [10,15].



Abb.5: Kutane Leishmaniose (Paraguay)



Abb.6: Kutane Leishmaniose (Argentinien), sekundär bakteriell infiziert



Abb.7: Narbe kutaner Läsion, hyperpigmentiert (Paraguay)



Abb.8: Narbe kutaner Leishmaniose, zentral depigmentiert (Paraguay)

Die **mukokutane Leishmaniose (Espundia)** kommt ausschließlich in der Neuen Welt vor, der wichtigste Erreger ist *L.b.brasiliensis*. In zwei Drittel der Fälle geht eine Erkrankung an kutaner Leishmaniose voran: Nach zwei Jahren entwickeln 50% der Patienten mit kutaner Leishmaniose, welche mit *L.brasiliensis* infiziert waren, mukokutane Läsionen, nach zehn Jahren bereits 90% [10].

Der Krankheitsprozeß beginnt meist an Nase und Oberlippe mit der Ausbildung eines lymphozellulären und plasmazellulären Infiltrats, später eines Ulkus. Im weiteren Verlauf kommt es zu Endarteriitis und Thrombosierung kleiner Gefäße sowie zu Vernarbung. Das Nasenseptum

wird oft frühzeitig zerstört. Die Nase zeigt bei fortschreitender Erkrankung das typische Aussehen der sog. „Tapirnase“ (vgl. Abb.9 und 10). Uvula, Zunge und Larynx bis zur Trachealbifurkation können mitbetroffen sein. Selten wird eine Dissemination zu den Schleimhäuten, den Augen oder den Genitalien beobachtet.

Es kann im weiteren Krankheitsverlauf zu bakteriellen oder mykotischen Sekundärinfektionen kommen. Häufigste Beschwerden sind gestörte Nasenatmung, Blutungen aus dem Nasopharynx, Stimmverlust und Schluckstörungen, welche häufig Malnutritionssymptome und Aspirationspneumonien nach sich ziehen. Letztere stellen die häufigste Todesursache dar [10,15,37].

Als Ursachen für diesen aggressiven Krankheitsprozeß diskutiert man hämatogene und/oder lymphatische Disseminierung bzw. direkte Erregeraussaat von nahegelegenen kutanen Läsionen, ebenso eine hyperergische Immunantwort im Rahmen einer Hypersensibilitätsreaktion auf das Leishmanienantigen [10,28].

Die **diffuse kutane Leishmaniose** stellt ein seltenes, anergisches Krankheitsbild dar, welches ausschließlich bei Patienten mit defizienter Immunantwort anzutreffen ist. Charakteristisch ist die Ausbildung solitärer knoten- oder plaqueförmiger Läsionen. Das Bild ist dem der lepromatösen Lepra sehr ähnlich und kann in Einzelfällen nur schwer davon abzugrenzen sein [4,15].

### **2.1.7 Diagnostik**

Die Diagnose der Leishmaniose basiert auf dem klinischen Bild, dem Erregernachweis, serologischen Untersuchungen und dem Intrakutantest. Material zum Nachweis der Parasiten kann bei viszeraler Leishmaniose durch Knochenmarks-Punktion entnommen werden. Bei kutaner und mukokutaner Leishmaniose erfolgt eine Stanzbiopsie aus dem Randwall der Läsionen. Bei Rezidivansleishmaniose befinden sich keine, bei DPKL

nur wenige Parasiten in der Haut, so dass hier der Erregernachweis schwierig ist. Das entnommene Gewebe kann als Ausstrich- oder



Abb.9 und 10: Sog. „Tapirnase“ bei mukokutaner Leishmaniose  
( mit freundlicher Genehmigung von Prof.Dr.R.Disko)

Quetschpräparat direkt mikroskopiert werden. Es kann auch die Anlegung einer Kultur oder Inokulation vorzugsweise in Hamster erfolgen. Die Anzucht von *L.brasiliensis* ist besonders schwierig, so dass ein fehlender Parasitennachweis eine Infektion keineswegs ausschließt. Die Sensitivität der Diagnosestellung wird je nach Methode mit 58–64% (Abstrich) bzw. mit 50-55% (Kultur) angegeben [15,29,34,41].

An serologischen Methoden sind der Immunfluoreszenztest (IFT) und der ELISA die gebräuchlichsten. Die Titerhöhen bei den einzelnen Leishmanioseformen variieren stark. Bei viszeraler Leishmaniose sind sie extrem hoch; der IFT ist hierbei in über 95% der Fälle positiv. Bei kutaner und mukokutaner Leishmaniose sowie DPKL dagegen haben die Patienten nur sehr niedrige Titer. Der IFT ist in ersten beiden Fällen nur in 70-80% der Fälle positiv. Bei Rezidivansleishmaniose sowie diffuser kutaner Leishmaniose können keine Antikörper nachgewiesen werden. Beachtet werden muß, dass Kreuzreaktionen vor allem mit Chagas, aber auch mit Lepra, Palludismus und Tuberkulose auftreten können [5,15,34].

Zur Durchführung des Hauttests wird eine Suspension des Leishmanien-Antigens intradermal in die volare Seite des Unterarms gespritzt (vgl.Abb.12). Nach 48 bis 72 Stunden wird die Einstichstelle überprüft. Der Test gilt als positiv, wenn sich eine im Durchmesser mindestens 0,5cm große Papel gebildet hat. Je nach Leishmanienspezies sowie Immunitätslage des Wirtes wird der Test wenige Tage bis einige Monate nach Infektion positiv. Er kann über Jahrzehnte positiv bleiben und dient somit der retrospektiven Diagnosebestätigung sowie der epidemiologischen Erfassung subklinischer Fälle. Falls die Diagnose in erster Linie auf dem Intrakutantest basiert, sollte man sich vergewissern, dass er erstmalig angewendet wird, da schon einmalige Anwendung eine neue Immunantwort induzieren kann. Die Sensibilität wird mit 93,0 - 98,5% angegeben, die Spezifität mit 96 - 100% [15,22,28,31].

In der Praxis kann die Diagnose der Leishmaniosen jedoch oft nur aufgrund der klinischen Manifestation gestellt werden [41].



Abb.11: Durchführung des Intrakutantests (Nueva Germania)

### **2.1.8 Therapie und Prophylaxe**

Die Therapie der Wahl bei allen Leishmanioseformen besteht noch heute aus den 1935 eingeführten fünfwertigen Antimonpräparaten (Pentostam<sup>R</sup> und Glucantime<sup>R</sup>). Diese wirken über eine Hemmung der Synthese der Purinnucleotidtriphosphate der Parasiten.

Bei vielen kutanen Läsionen müssen zusätzlich die meist bakteriellen Sekundärinfektionen behandelt werden. In einzelnen Fällen kann eine plastische Operation erforderlich sein. Medikamente der zweiten Wahl sind Pentamidin, Amphotericin B, Ketoconazol, Itraconazol, Allopurinol und Resochin. Ein relativ neuer Therapieansatz besteht in der Gabe von Gamma-Interferon [10,33,49,60].

Für den einzelnen sowie für betroffene Gemeinden stehen folgende Möglichkeiten zur Prophylaxe zur Verfügung: Vernichtung des Reservoirs, Vektorkontrolle, Auftragen von Repellenzien und Benutzung von

engmaschigen Moskitonetzen, außerdem Vermeidung von Aufhalten in der Dämmerung bzw. nachts beispielsweise in Wäldern (abhängig von Sandmückenspezies) [11,15,40].

## 2.2 Bisher bekannte Augenveränderungen

### 2.2.1 Augenveränderungen bei viszeraler Leishmaniose

Von allen Leishmanioseformen sind bisher bei Kala-Azar am häufigsten okuläre Veränderungen beschrieben worden. Die Augen können durch lymphatische sowie hämatogene Erregeraussaat betroffen sein. Es liegen Berichte über Einzelfälle aus dem Sudan, Kenia, Indien und Spanien vor [47,54,58,65,83], zum anderen wurden in China im Jahre 1924 systematisch insgesamt 160 Fälle ophthalmologisch untersucht [68,69]. Alle diese Beschreibungen okulärer Veränderungen decken und ergänzen sich.

An den Lidern wurden Lidödeme beschrieben, an der Bindehaut Xerose, subkonjunktivale Blutungen sowie ausgeprägte Blässe. Ursache subkonjunktivaler Blutungen bei Patienten in Therapie könnte die auswurfördernde und emetische Nebenwirkung der Antimonpräparate sein. Die blasse Farbe der Konjunktiva ist anämiebedingt, wird allerdings nur beobachtet, falls keine gleichzeitige Irritation durch Staub oder Sand vorliegt [68,69,76].

Aus Indien liegt die Fallbeschreibung eines 10jährigen Patienten vor, welcher an phlyktenulärer Konjunktivitis litt. Häufige Ursache dieser Überempfindlichkeitsreaktion gegen meist bakterielles Antigen ist die Tuberkulose, welche bei dem beschriebenen Patienten ausgeschlossen werden konnte. Somit muß auch *L.donovani* als Agens bei dieser Konjunktivitisform in Betracht gezogen werden [65].

Nandy et al [74] berichteten 1991 über Blepharokonjunktivitis bei einem indischen Patienten mit DPKL nach viszeraler Leishmaniose. In

Abstrichen unter anderem des Lides und der Konjunktiva ließen sich Amastigote nachweisen.

An der Hornhaut wurden folgende Veränderungen beschrieben: Hornhautödeme, Keratitis, durch Xerose bedingte Keratomalazie – reversibel nach Therapieende - sowie Präzipitate auf dem Endothel der Kornea. Desweiteren wurden an den vorderen Augenabschnitten Iritis, Iridozyklitis, posteriore Synechien und beidseitige Katarakt bei einem 22jährigen Patienten beobachtet. Katarakte auch bei jungen Patienten finden sich ebenso bei konsumierenden Erkrankungen wie z.B. der Cholera [20,48,58,67,69,83] .

Am Augenhintergrund wurden in vielen Fällen meist bilaterale multiple retinale Blutungen festgestellt, welche in 6 Wochen bis 2 Monaten spontan resorbiert wurden und den Visus letztendlich meist nicht beeinträchtigten. Ursache dieser Blutungen sind krankheitsbedingte Anämie, Vaskulitis mit hämorrhagischer Diathese, Thrombozytopenie und verlängerte Prothrombinzeit [5,20,43,47,48,58,67,68,69,76,83]. Weitere Veränderungen am Augenhintergrund bei Kala-Azar sind Zentral- bzw. Venenastthrombose (möglicherweise verursacht durch einen parasitären Embolus), Neuroretinitis, Papillitis, Neuritis nervi optici, weiche Exsudate und disseminierte Chorioretinitis [43,62,67,76].

Gegen Ende oder nach erfolgreicher Therapie der Kala-Azar entwickelte sich bei einigen Patienten anteriore Uveitis, welche teils zu Sekundärglaukom führte. Während nämlich die parasitären Antigene während der anergischen Phase der Krankheit – hier fehlt die zellvermittelte, spezifische Immunität – toleriert werden, kommt es im Lauf der Behandlung zur zellulären Reaktion. Desweiteren steigen die Antigenspiegel im Körper durch Absterben der Parasiten drastisch an, lokal entwickelt sich eine verzögerte Hypersensibilitätsreaktion [54,58].

Die okulären Manifestationen bei der viszeralen Leishmaniose sind somit vielfältig sind, wobei die Inzidenz retinaler Blutungen und anteriorer Uveitis nach spezifischer Therapie überwiegt.

Keine andere Leishmanioseform wurde so gründlich ophthalmologisch

untersucht wie die Kala-Azar.

### **2.2.2 Augenveränderungen bei kutaner Leishmaniose**

Die Augenbeteiligung bei kutaner Leishmaniose wird mit 2-5% bzw. mit 7% geschätzt [45,50,60,62] geschätzt. Außer durch lymphogene und hämatogene Disseminierung ist das Auge hierbei durch kontinuierliche Ausbreitung der Ulzerationen zu Adnexen und vorderen Augenabschnitten betroffen. Andererseits können sich Augenläsionen durch Autoinokulation mit den Fingern der Patienten ergeben [50].

Unseres Wissens nach existieren bislang lediglich einzelne Fallbeschreibungen, wohingegen größere Patientenkollektive noch nicht ophthalmologisch untersucht wurden. Die in der Literatur beschriebenen Fälle stammen aus dem Yemen, Italien, dem Sudan und Iran. Einige der Patienten wurden auch in Deutschland, den USA und Großbritannien untersucht; hierbei handelte es sich um Touristen und Ausländer, die sich die Erkrankung unter anderem in Portugal, Costa Rica, auf Mallorca, in der Türkei und im Sudan zugezogen hatten [44,51,53,59,73,75,77,80].

Die Lider sind bei der kutanen Leishmaniose am häufigsten betroffen. Es finden sich Fallbeschreibungen von Patienten, bei denen kutane Primärläsionen direkt am Lid – meist lateral am Oberlid – lokalisiert waren (vgl. Abb.13) [58,67]. Die Lider stellen einen eher ungewöhnlichen Ort für Primärläsionen dar, denn Lidbewegungen verhindern normalerweise den Stich der Sandmücken. Stechen während des Schlafes erscheint unwahrscheinlich, da Sandmücken normalerweise im Freien stechen. Eine Erklärung fand sich nur in einem Fall. Bei diesem handelte es sich um einen Patienten mit chronischer progressiver externer Ophthalmoplegie und daraus resultierender Ptosis, was zu Lidlähmung geführt hatte [75].

An den Lidern beobachtete Veränderungen sind Ödem, nekrotisierende Blepharitis, Destruktion im Tarsusbereich, Erosion, Ulzeration und sekundäre bakterielle Infektion. Häufig finden sich, bedingt durch die

Vernarbung, Liddeformation und Ektropium [44,46,49,50,81]. Oft wird bei derartigen Läsionen die Leishmaniose als zugrundeliegende Infektion nicht erkannt; die Differentialdiagnose umfaßt Tumoren, Zysten, Chalazion, Dakrozystitis, Lupus vulgaris, Histoplasmose und Rhinosklerom [59,66,73,77].



Abb.12: Kutane Leishmaniose am Oberlid: chronische granulomatös verschorfende, teils eitrige Blepharitis bei einem Jungen aus dem Libanon  
(mit freundlicher Genehmigung des Gustav Fischer Verlags; aus: A.A:Bialasiewicz: Infektionskrankheiten des Auges)

Die Läsionen können sich direkt auf Bindehaut, Hornhaut und Tränenwege ausbreiten, was zu degenerativen Veränderungen führen kann. Komplikationen sind follikuläre, phlyktenuläre und ulzerative Konjunktivitis, Sekundärinfektionen, Destruktion des darunterliegenden, auch des knöchernen Gewebes, Stenose der Tränenwege mit Fistelbildung und Sekundäruveitis [44,49,50,73].

Direkte Beteiligung der Hornhaut ist selten und ergibt sich am häufigsten

bei Infektionen, die durch *L.brasiliensis* verursacht werden. Jedoch kann die Kornea sekundär durch Liddeformationen beteiligt sein. Epitheliale, interstitielle und ulzerative Keratitis wurden beobachtet [50,51,62]. Ein indischer Patient mit kutaner Leishmaniose entwickelte anteriore Uveitis, welche bisher nur bei Kala-Azar beschrieben wurde [51].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die publizierten Fälle vor allem Veränderungen an Adnexen und vorderen Augenabschnitten beschreiben.

### **2.2.3 Augenveränderungen bei mukokutaner Leishmaniose**

Die okuläre Beteiligung bei mukokutaner Leishmaniose wird mit 10-20% geschätzt. Hier können die Parasiten außer durch kontinuierliche Ausbreitung bzw. Autoinokulation zusätzlich von Läsionen des Nasenrachenraumes aus über die Tränenwege in das Auge gelangen. Von den Patienten geschilderte Symptome sind Schmerzen, Epiphora und Photophobie [43,81].

Bei mukokutaner Leishmaniose wurden häufig Lidödeme mit Beteiligung des Tarsus durch Narbenbildung beschrieben. Die Bindehaut, welche am häufigsten bei direkter Ausdehnung kutaner Läsionen betroffen ist, zeigte teils trachomähnliche Follikel sowie scharf begrenzte, avaskuläre Knoten an der palpebralen Konjunktiva. Desweiteren bildeten sich in einigen Fällen Phlyktänen und papulonekrotisierende, ulzerative Läsionen [50,57,81].

Diese Läsionen können so destruierend sein, dass sie zum Verlust des Auges führen können [67]. Abbildung 13 zeigt einen extremen Fall mit direkter Ausbreitung der primären mukokutanen Läsionen zu den Augen.

An der Kornea wurden Ulzeration mit Pannusbildung beobachtet, ebenso interstitielle Keratitis. Falls früh mit systemischer Therapie begonnen wird, können sich derartige Veränderungen zurückbilden. Ansonsten können Hornhauttrübung mit daraus resultierendem Visusverlust, weitere Ulzerationen und die Bildung eines Symblepharon

die Folge sein [57,78,81].

Insgesamt wurden bei der mukokutanen Leishmaniose bislang relativ selten okuläre Veränderungen beschrieben. Diese betreffen wiederum meist Adnexe und vordere Augenabschnitte. Die geschilderten Veränderungen können im Vergleich zu anderen Leishmanioseformen sehr aggressiv und schwer therapierbar sein.



Abb.13: Mukokutane Leishmaniose mit direkter Beteiligung der Augen  
(mit freundlicher Genehmigung von Prof.Dr.R.Disko)

#### **2.2.4 Augenveränderungen bei an Leishmaniose erkrankten Hunden**

Wie vorne dargestellt, sind viele Hunde von der Leishmaniose betroffen. Es häufen sich zudem die Fälle, in denen Hunde aus Endemiegebieten von Touristen in ihr jeweiliges Heimatland importiert werden, was hinsichtlich der Gefahr einer Übertragung auf den Menschen nicht unbedenklich ist. Darum und wegen der Möglichkeit einer histopathologischen Untersuchung der Hundeaugen – derzeit existiert keine spezifische Therapie für Hunde – sei an dieser Stelle auch auf die Augenbeteiligung bei infizierten Hunden eingegangen. Interessanterweise finden sich in der Literatur mehr Artikel über Augenbeteiligung bei an Leishmaniose erkrankten Hunden als über Menschen mit kutaner und mukokutaner Leishmaniose. Der erste uns vorliegende Bericht stammt bereits aus dem Jahr 1928 aus Turkestan [71].

Symptome der erkrankten Hunde sind sowohl viszeraler als auch kutaner Natur (vgl. Abb.14 und 15). Folgende Erreger wurden aus erkrankten Tieren isoliert: *L.infantum*, *L.donovani* und *L.chagasi* [9,63,70].

Bei Hunden stellen Augenveränderungen oft das erste klinische Anzeichen der Erkrankung dar. In einer Studie aus Spanien an 41 erkrankten Hunden zeigte es sich, dass in über 80% meist beidseitige Augenveränderungen vorlagen [72]. Die Lider betroffener Hunde wiesen Blepharospasmus, Blepharitis und Madarosis auf. Auch die Tränenwege zeigten Entzündungsreaktionen, teils Nekrosen. In ihnen fanden sich Immunglobulin-Ablagerungen. Die Konjunktiva war in einigen Fällen ebenfalls entzündlich verändert. Häufig lag Keratokonjunktivitis sicca vor. Ursache war einerseits Entzündung der Tränendrüse, andererseits Obstruktion des sekretorischen Ganges aufgrund der starken konjunktivalen Schwellung. An der Sklera konnte bei einigen Hunden eine schwere Vaskulitis mit Lymphgefäßerweiterungen und Thrombenbildung festgestellt werden. Die Kornea wies folgende Veränderungen auf: Keratitis mit oberflächlichen und tiefen Vaskularisationen, Keratouveitis, Opazität sowie Pigmentierung, seltener auch Ulzerationen, Hypopyon und Hyphäma. Weitere Veränderungen der vorderen Augenabschnitte waren Iritis mit Pupillendeformationen, wobei auch hier Immunglobulin-

Ablagerungen gefunden werden konnten, Uveitis sowie Iridozyklitis. Bedingt durch Iritiden bzw. Uveitiden war in vielen Fällen die Vorderkammer abgeflacht. Dieser Umstand sowie posteriore Synechien hatten bei manchen Hunden ein Sekundärglaukom zur Folge [32,63,72,79].

Viele infizierte Hunde wiesen eine Katarakt auf. Dies kann durch Kammerwasserstörungen bedingt, oder aber Folge einer Uveitis mit Pigmentablagerungen an der Linsenkapsel sein [72].

Im Glaskörper, in dem Entzündungszellen nachgewiesen werden konnten, bildeten sich bei manchen Hunden Pseudomembranen [79]. Am Augenhintergrund wurde Chorioretinitis beschrieben, außerdem Netzhautablösung, Netzhautatrophie ebenso wie Atrophie des Sehnervs und retinale Blutungen. In einigen Fällen erblindeten die Hunde, oftmals nach jahrelanger Therapie, wie zum Beispiel ein aus Griechenland in die USA importierter Hund, welcher eine bilaterale Endophthalmitis entwickelte [70,71,72,79].

Amastigote wurden sowohl in den Tränenwegen als auch der Bindehaut, Iris, Sklera, Ziliarprozessen und Ziliarkörper nachgewiesen. Im Ziliarkörper ebenso wie im Glaskörper, Liquor und Serum wurden außerdem Immunglobulin G-Ablagerungen gefunden; im Glaskörper zudem spezifische Anti-Leishmanien-Antikörper. Die Immunkomplexablagerungen können jedoch nicht allein für die Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht werden, da sie in Experimenten mit Mäusen alleine keine derartige Reaktion hervorriefen [8,32,63,79].

Es lässt sich somit feststellen, dass das okuläre Bild bei an Leishmaniose erkrankten Hunden sehr vielfältig und schwerwiegend ist. Es unterscheidet sich nicht wesentlich von den verschiedenen Augenbeteiligungen bei an Leishmaniose erkrankten Menschen. Von Bedeutung ist, dass bei eingeschläferten Hunden mit immunhistochemischen Methoden der Nachweis gelang, dass sowohl *Leishmanien* als auch Immunkomplexablagerungen an der Genese okulärer Entzündungsreaktionen beteiligt sind.

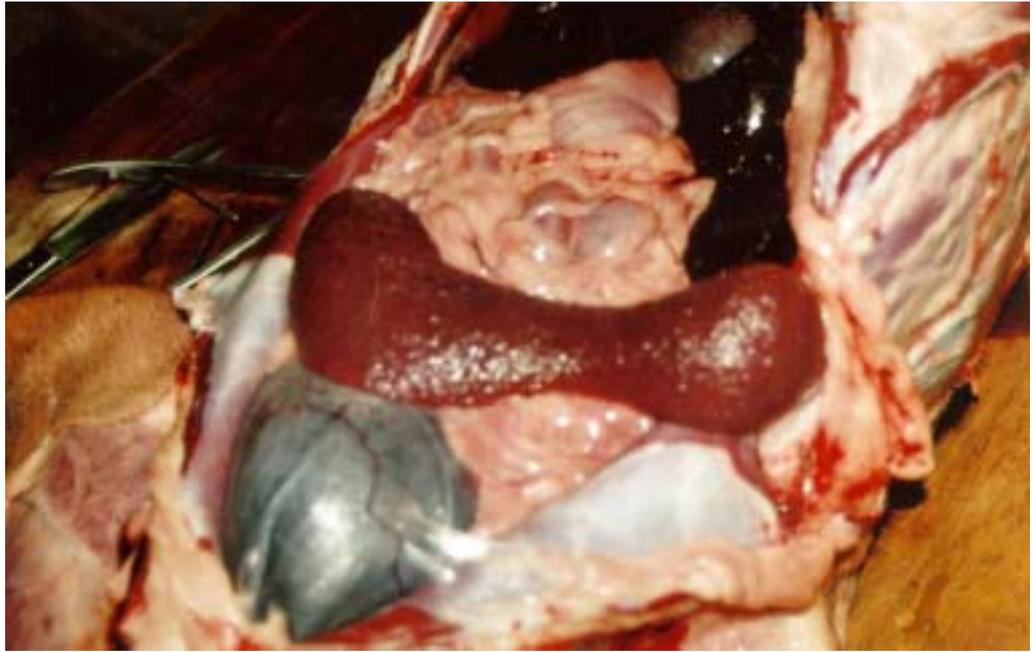


Abb.14: Splenomegalie bei einem infizierten Dobermann (Asunción)



Abb.15: Umschriebene Alopezie und Blepharitis bei einem infizierten Mischling  
(Asunción)

### **2.2.5 Experimentelle okuläre Leishmaniose**

An dieser Stelle sei eine Studie aus Ägypten erwähnt [43], bei der Hamstern und Meerschweinchen Erreger der Spezies *L.donovani* in das Auge injiziert wurden, und zwar subkonjunktival, in die Vorderkammer, den Glaskörper, retrobulbär und intrakardial. Auf die resultierenden okulären Veränderungen soll nicht näher eingegangen werden. Jedoch ist es außerordentlich wichtig, dass mit dieser Studie gezeigt werden konnte, dass das Auge eine Eintrittspforte für *Leishmania spp.* darstellen kann.

### **3 Fragestellung und Ziel der Studie**

In der Literatur finden sich, wie oben dargelegt, viele Fallbeschreibungen okulärer Veränderungen bei den verschiedenen Leishmanioseformen. Hierbei ist bislang am meisten über okuläre Manifestationen bei viszeraler Leishmaniose bekannt. Unseres Wissens nach wurde lediglich hier ein größeres Patientenkollektiv untersucht. Bei kutaner und mukokutaner Leishmaniose hingegen finden sich wenige Beschreibungen zumeist einzelner Fälle.

Ziel der Studie war es, ein größeres Patientenkollektiv mit kutaner und mukokutaner Leishmaniose zu untersuchen und festzustellen, inwieweit die beschriebenen Fälle bestätigt werden können. Ebenso sollte untersucht werden, ob ähnliche Veränderungen am Augenhintergrund wie bei Kala-Azar auftreten. Insgesamt sollten genauere Kenntnisse über okuläre Manifestation sowie deren epidemiologische Relevanz gewonnen werden.

## 4 Patienten und Methode

### 4.1 Studiendesign und beteiligte Institutionen

Die Studie wurde als prospektive Fall-Kontroll-Studie über einen Zeitraum von 5 Monaten (Oktober 1997 – März 1998) angelegt. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte in Paraguay. Die Prävalenz der Leishmaniose ist dort als sehr hoch einzuschätzen (vgl. auch Kap. 2.1.5). Der am häufigsten vorkommende Erreger in Paraguay ist *L.brasiliensis*, welcher, wie beschrieben, als einziger sowohl kutane als auch mukokutane Leishmaniose verursacht. Es kam uns entgegen, dass zur Zeit der Durchführung der Studie sowohl am Forschungsinstitut (IICS) als auch am Gesundheitsministerium in Asunción das Hauptaugenmerk der Forschungsprojekte der Leishmaniose galt und somit großes Interesse an einer Zusammenarbeit mit der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität bestand. Dies lag einerseits an der exponentiell steigenden Zahl infizierter Hunde in Asunción und Umgebung, andererseits an der ebenfalls im Steigen begriffenen Zahl Erkrankter insbesondere in den ärmeren Provinzen Paraguays [26] sowie der Publikmachung vieler Fälle in der Presse (vgl. Anhang).

Beteiligte Institutionen waren in Deutschland die Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof.Dr.A.Kampik) sowie in Paraguay die Augenabteilung des Universitätsklinikums (Hospital de Clínicas, Cátedra de Oftalmología; Direktor: Prof.Dr.N.Sanchez Insfran) und das Forschungsinstitut der Universität (Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud [IICS]; Direktor: Prof.Dr.R.Moreno Azorero).

Die Augenklinik der LMU war Initiator der Studie und stellte Reagenzien und Material zur Verfügung. Zusätzlich vermittelte die Augenklinik die Finanzierung der Studie durch die Georg-Hannelore-Zimmermann-Stiftung.

Die Augenklinik in Asunción stellte uns ihre Instrumente und bei der Untersuchung der Patienten in Asunción ihre Räumlichkeiten zur Verfügung. Desweiteren half bei den Untersuchungen sowohl in Asunción

als auch in den Endemiegebieten ein Augenarzt bzw. eine Augenärztin der Klinik. Lediglich auf der Fahrt nach Nueva Germania (s.u.) wurden wir von einem Augenarzt begleitet, der nicht an der Augenklinik angestellt war.

Das Forschungsinstitut war verantwortlich für die serologischen Untersuchungen. Desweiteren stellte sie uns ihren Landrover und als unverzichtbaren Chauffeur Herrn Elvio Benítez. Meist half eine Mitarbeiterin des Instituts bei der Blutentnahme, bei der Durchführung des Intrakutantests und bei der Verständigung mit der zum Teil nur Guaraní sprechenden Bevölkerung.

Da keine verlässlichen Daten über die Prävalenz der Leishmaniose in Paraguay vorliegen (siehe Kapitel 2.1.5) – geschätzt werden 5 – 36% in Endemiegebieten [34] - und somit im Vorfeld statistisch keine Mindestfallanzahl ermittelt werden konnte, machten wir es uns zum Ziel, möglichst viele Erkrankte und eine vergleichbar große Zahl an gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen.

## **4.2 Rekrutierung der Patienten- und Kontrollgruppe**

In Asunción selbst gibt es nur noch wenig Leishmaniose-Fälle, bedingt durch den zahlenmäßigen Rückgang der Sandmücken. Somit wurde in Asunción nur eine geringe Zahl unserer Patienten untersucht. Wir unternahmen deshalb mehrere Fahrten ins Innere des Landes, um vor Ort die Patienten- und Kontrollgruppe zu untersuchen. Dabei begleiteten uns immer ein Augenarzt bzw. eine Augenärztin, sowie meistens eine Mitarbeiterin des Forschungsinstitutes.

Das Kontaktieren der Patienten über die sogenannten „Jefes de Salud“ („Gesundheits-Beauftragte“), meist tätig in ländlichen Krankenhäusern oder Gesundheitszentren der einzelnen Departamentos, erfolgte über verschiedene Wege:

Zum einen vermittelte uns Dr.rer.nat.R.Oddone, der im Forschungsinstitut (IICS) selbst ein Leishmaniose-Projekt in Zusammenhang mit der Herstellung des Leishmanien-Antigens in Paraguay leitet (bis jetzt gibt es noch kein standardisiertes Leishmanien-Antigen in Lateinamerika [31]), einzelne Patienten in Asunción sowie Kontaktpersonen. Im Gegenzug vermittelten wir ihm nützliche Adressen sowie eigene Patienten. Desweiteren kontaktierten wir telefonisch oder über Fax verschiedene „Centros de Salud“ und stellten uns und unser Projekt den jeweiligen Leitern vor. Einige andere äußerst fruchtbare Kontakte entstanden zufällig, zum einen über Herrn R.Stephan, Pastor der deutsch-evangelischen Gemeinde Asuncións, zum anderen über Frau Dr. Pilar Astigarraga („Ärzte der Welt“).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die unternommenen Fahrten:

Datum	Ziel	Begleitender Arzt	Anzahl der untersuchten Personen
17.01.98	Capiibary	Dr.Mujica, Dr.Kang	17
24.01.98	Hospital Mennonita	Dr.Noguera	8
07.02.98	Capiibary	Dra.Cabrera	0
14.02.98	Caaguazú	Dra.Cabrera	30
21.02.98	Nueva Germania	Dr.Monzón	32
07.03.98	Repatriación	Dra.Cabrera	43

Tabelle 2: Unternommene Reisen zur Untersuchung der Patienten- und der Kontrollgruppe

**Anmerkung:** Auf der Fahrt am 7.2.98 nach Capiibary war die Straße aufgrund heftiger Regenfälle (El Niño) nicht befahrbar. In der „Sala de Ojos“ in Asunción wurden zusätzlich noch 8 Untersuchungen durchgeführt.

Die Bevölkerung wurde fast ausschließlich über Radiodurchsagen von unserem Kommen informiert. In der Gemeinde Capiibary dagegen erfolgte die Benachrichtigung persönlich über einen Angestellten des dortigen „Centro de Salud“. Es wurde versucht, in erster Linie Einwohner mit Leishmaniose anzusprechen, indem die typischen Läsionen beschrieben wurden. Wie erwartet kamen dennoch außer Patienten mit Leishmaniose und anderen Hauterkrankungen auch viele weitere, die die Möglichkeit nützen wollten, kostenlos von einem Arzt untersucht zu werden.

Vor Ort angekommen, untersuchten wir zunächst alle Patienten mit Verdacht auf Leishmaniose.

Die Kontrollgruppe selbst bestand hauptsächlich aus Verwandten der Patienten sowie aus Krankenhaus-Angestellten. Dies hatte den Vorteil, dass somit ideale Bedingungen für den direkten Vergleich beider Kollektive durch gleiches Umfeld herrschten.

Die Resonanz in den Gemeinden war durchweg positiv. Einerseits waren die Einwohner für eine kostenlose ophthalmologische Untersuchung sehr dankbar. Andererseits brachten wir Antimon-Präparate (Pentostam<sup>R</sup>) mit, die wir gekauft oder kostenlos beim Gesundheitsministerium angefordert hatten. Diese Medikamente sind in Paraguay nur äußerst schwer zu beschaffen; außerdem sind sie sehr teuer: Die Therapie eines Erwachsenen kostet über US\$ 200. Für alle Beteiligten war es von großem Vorteil, durch uns eine genaue – im Inneren Paraguays oft nicht durchzuführende – Diagnostik ermöglicht zu bekommen, denn so konnten die Medikamente gezielt ausgeteilt werden. Andererseits können Krankenhäuser bzw. „Centros de Salud“, welche vollständige (d.h. mit vorweisbaren diagnostischen Untersuchungsergebnissen) Krankenbögen beim Gesundheitsministerium vorweisen, kostenlos mehr Medikamente für sich in Anspruch nehmen.



Abb. 16 und 17: Fahrten nach Capiibary



Abb.18: Fahrt nach Nueva Germania

## 4.3 Ein- und Ausschlußkriterien

### 4.3.1 Patientenkollektiv

Ziel der Studie war es, okuläre Veränderungen von Personen zu untersuchen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung Leishmaniose hatten oder zu einem früheren Zeitpunkt infiziert worden und erkrankt waren. Somit stellte der positive Intrakutantest nach Montenegro (1) den „Goldstandard“ als Einschlußkriterium für unsere Studie dar. Er unterscheidet nicht zwischen aktueller oder früher abgelaufener Infektion (vgl. dazu Kap.2.7: Diagnose und Differentialdiagnosen), was allerdings für die Studie nicht relevant war. Da schon ein einmaliger Intrakutantest eine Immunantwort induzieren kann [28], kann bei einer Wiederholung das Testergebnis positiv sein, obwohl der Betroffenen weder zu einem früheren Zeitpunkt infiziert war noch zum Zeitpunkt der Untersuchung infiziert ist. Deshalb vergewisserten wir uns bei jeder Testanwendung,

dass den Untersuchten der Intrakutantest zum ersten Mal appliziert wurde.

Bei einem Großteil der in Endemiegebieten lebenden Personen ist der Intrakutantest positiv, ohne dass eine Erkrankung an Leishmaniose vorliegt [10]. Da jedoch ein weiteres obligates Einschlußkriterium das Vorliegen mindestens einer typisch aussehenden Läsion bzw. deren Narbe (2) war – zu deren Beurteilung waren vor Ort immer auch Ärzte oder „Jefes de Salud“ mit jahrelanger Erfahrung mit Leishmaniose - , konnten wir davon ausgehen, dass ein positiver Intrakutantest beweisend für die Infektion mit *Leishmania spp.* war.

Da wir nicht bei allen Patienten einen Intrakutantest durchführen konnten, bestimmten wir drei weitere Einschlußkriterien:

Beweisend für einen Kontakt mit dem Leishmanien-Antigen ist ebenso eine positive Serologie (3). Darunter verstanden wir einen positiven indirekten Immunfluoreszenztest, wobei wir ihn erst ab dem Titer 1:20 als positiv bewerteten. Außerdem mußten sowohl der ELISA als auch der Immunoblot für Chagas negativ sein, um somit eine Kreuzreaktion mit dem indirekten Immunfluoreszenztest ausschließen zu können.

Ein weiteres Kriterium war der Parasitennachweis aus einer Biopsie und/oder Kultur (4). Diese Option bot sich uns allerdings nur in jene Fällen, die gleichzeitig an der Studie von Dr.R.Oddone teilnahmen, da dieser über die entsprechenden Möglichkeiten verfügte, die am Forschungsinstitut (IICS) nicht gegeben waren.

Nicht zuletzt ließen wir als weiteres Kriterium die früher einmal erfolgreiche Behandlung mit Pentostam<sup>R</sup> oder Glucantime<sup>R</sup> (5) zu – beide Medikamente werden nur zur Behandlung der Leishmaniose angewandt. Darunter verstanden wir die Abheilung der Läsionen in der erwarteten Zeit unter der Behandlung. Dies ist in Entwicklungsgebieten zur Diagnosefindung bzw. –bestätigung durchaus gängig und akzeptiert, da dort alle anderen Verfahren oft nicht durchzuführen sind [10].

Die Patienten sollten mindestens zwei dieser fünf Kriterien erfüllen.

Insgesamt handelte es sich um 14,6% der Patienten, die einzig Kriterium 2 und 5 erfüllten; 81,8% erfüllten Kriterium 1 und 2, 23,6% Kriterium 2 und

3, 12,7% Kriterium 2 und 4; 34,6% erfüllten genau drei Kriterien und 9,1% vier Kriterien (vgl.Anhang).

Als Ausschlußkriterium galt ein Alter unter 5 Jahren. Außerdem wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen wegen fortgeschrittener Katarakt eine verlässliche Beurteilung des Augenhintergrundes nicht möglich war.

#### **4.3.2 Kontrollgruppe**

Einschlußkriterien für die Kontrollgruppe waren gleiche Herkunft und Lebensbedingungen wie die Patientengruppe, um somit ideale Voraussetzungen für den Vergleich beider Gruppen zu schaffen. Dies wurde dadurch erreicht, dass vor Ort neben den Patienten auch deren Angehörige, die immer in großer Zahl die Erkrankten begleiteten, untersucht wurden, ebenso auch Krankenhausangestellte.

Als Ausschlußkriterium galt wie bei der Patientengruppe eine fortgeschrittene Katarakt. Ebenso wurden Personen ausgeschlossen, die Hautläsionen bzw. Narben aufwiesen, die den Leishmaniose-bedingten glichen und bei denen wir (durch den Intrakutantest und/oder serologische Untersuchungen) nicht eine Infektion mit Leishmanien ausschließen konnten. Als weiteres Ausschlußkriterium galt generell ein Titer beim indirekten Immunfluoreszenztest für Leishmania, der größer oder gleich 1:40 war. Untersuchte, die den Titer 1:20 aufwiesen, nahmen wir nur in die Kontrollgruppe auf, wenn eine gleichzeitige Chagas-Infektion vorlag, welche mit dem ELISA und dem Immunoblot nachgewiesen wurde. In diesem Fall handelte es sich bei dem niedrigen Immunfluoreszenz-Titer mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Kreuzreaktion mit dem Trypanosomen-Antigen.

Als weiteres Ausschlußkriterium galt wie bei der Patientengruppe ein Alter unter 5 Jahren.

Dem Intrakutantest nach Montenegro wurde bei der Kontrollgruppe nur insofern Beachtung geschenkt, als dass er beim Vorliegen von Hautläsionen, deren Ätiologie zweifelhaft war, den Nachweis erbrachte, dass diese nicht durch die Leishmaniose verursacht worden waren (s.o.). Ansonsten maßen wir ihm keine Relevanz bei, da bei über 50% der Personen, die in Endemiegebieten leben und keinerlei Anzeichen für eine frühere oder aktuelle Infektion haben, ein positives Testergebnis vorliegen kann [10].

## **4.4 Vorgehensweise**

### **4.4.1 Einverständniserklärung**

Zunächst wurden die Beteiligten (Patienten und Kontrollpersonen) mündlich und schriftlich über die Studie, deren Zielsetzung, die daran beteiligten Institutionen und den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Sie wurden darauf hingewiesen, jederzeit die Untersuchungen abbrechen zu können und alle vorliegenden Ergebnisse zu erhalten. Es wurde in Aussicht gestellt, die Hälfte bzw. die kompletten Fahrtkosten für sie zu übernehmen und die Medikamente zur Behandlung der Leishmaniose (Pentostam<sup>R</sup>) beim Gesundheitsministerium anzufordern und ihnen nach Möglichkeit zu überbringen bzw. zu schicken. Es wurde Anonymität zugesichert.

Anschließend, nach Beantwortung aller Fragen, erklärten sich die Patienten und Kontrollpersonen mit ihrer Unterschrift bzw. mit ihrem Daumenabdruck zur Beteiligung an der Studie bereit (vgl. Abb.19).

Bei einigen Patienten (s.4.4.3) verwendeten wir für die Durchführung des Intrakutantests ein im Forschungsinstitut hergestelltes Leishmanien-Antigen. Da dieses sich noch in der Probephase befand, klärten wir die Patienten hierüber separat auf: Wir erklärten ihnen, dass dieses Präparat neu sei und man anaphylaktische Reaktionen darauf nicht ausschließen

könne. Dies sei aber unwahrscheinlich, da es in der Zusammensetzung bis auf eine geringere Menge an Konservierungsmitteln identisch mit dem normalerweise verwendeten importierten Antigen ist (vgl. auch 4.4.3). Diese Patienten unterschrieben eine separate, zweite Einverständniserklärung bzw. erklärten sich durch ihren Daumenabdruck mit der Anwendung einverstanden (vgl. Abb.20).

### *Alteraciones oculares en pacientes con leishmaniosis*

#### Instituciones:

1. *IICS (Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud), Asunción*
2. *Hospital de Clínicas, Asunción*
3. *Clínica de Ojos, LMU, München, Alemania*

Responsables: *PhD A.Rojas de Arias (1), Dr.A.Noguera (2), Prof.Dr.V.Klauss (3), PhD H.Miro de Kaspar (3)*

Investigadora principal: *cand.med. Ingrid Wunderle*

#### **Consentimiento informado**

Con mi firma declaro lo siguiente:

Estoy de acuerdo con la revisión oftalmológica completa que incluye: Medida de la presión intraocular, evaluación de la visión y revisión de las partes anteriores del ojo así como de la retina.

Se me informará el resultado de esta revisión. Se anotarán los resultados así como mis datos personales. A estos datos se les tratará confidencialmente. En caso de que sean publicados se respetará el anonimato.

\_\_\_\_\_, el \_\_ de \_\_ 19\_\_

\_\_\_\_\_  
firma

\_\_\_\_\_  
aclaración

Abb.22: Einverständniserklärung

### **Consentimiento escrito para sujetos del Grupo A:**

Científicos del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) están llevando a cabo un estudio sobre leishmaniasis (kurú vaí). La finalidad del estudio es probar un método de diagnóstico ya conocido (llamado reacción de Montenegro) con una sustancia producida en el IICS. Mediante estos estudios será posible realizar el diagnóstico completo de su enfermedad y además será muy importante para conocer el estado de la enfermedad en nuestro país.

Se solicita su participación voluntaria en este estudio debido a que Ud. puede estar infectado con el parásito que ocasiona la enfermedad.

Su participación consistirá en:

1.Responder al cuestionario que se le presentará para tomar nota de sus datos y evaluar su estadio de salud.

2.Dejarse inyectar en la piel del brazo unas sustancias en la piel, para la reacción de Montenegro.

3.Regresar al 2o. y 3er. día después de la inyección para ver el resultado de la reacción.

-Las sustancias a ser inyectadas en la piel de los brazos han sido ya probadas para su uso en humanos. Una de ellas, la sustancia producida en el IICS, que contiene parásitos totalmente muertos, ha sido probada solamente en animales y se ha demostrado que no produce ningún efecto danino.

-La inyección de dichas sustancias es casi siempre un procedimiento sin ningún peligro. En algunos casos puede provocar enrojecimiento, picazón, dolor, hinchazón, fiebre, reacciones alérgicas, sobre todo en el espacio de las primeras horas. Si algo de esto se produjera, será responsabilidad del proyecto para su tratamiento. Para ello se prevé la presencia de un médico el día de la inyección.

-Los resultados de los análisis practicados no serán divulgados por ningún motivo y serán manejados solamente por los investigadores del proyecto. Unicamente podrán ser utilizados en forma anónima para trabajos epidemiológicos.

-Todas las pruebas y análisis que serán practicados servirán para saber si los sujetos de estudio tienen la enfermedad y serán gratuitos para todos.

-En caso de que, como resultado de los análisis practicados encuentren el parásito como causa de la enfermedad, la persona recibirá el medicamento distribuido por SENEPA en Asunción.

-En caso de dudas y por cualquier eventualidad, los sujetos podrán contactar con Ingrid Wunderle o con el responsable del proyecto, el Dr.Rolando Oddone, en el IICS, Río de la Plata esq. Lagerenza, Asunción.

Declaro entonces que:

- 1.He recibido información escrita sobre estos ensayos.
- 2.He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 3.He sido informado por: .....(nombre del responsable)
- 4.Comprendo que mi participación es voluntaria.
- 5.Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- 6.Y expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA (huella digital):..... FECHA:.....

TESTIGO:..... FECHA:.....

No puedo leer pero esta autorización se me ha leído y explicado en español .....(nombre del lector) o en guaraní .....(nombre del lector). Entiendo la información contenida en este consentimiento y firmo voluntariamente.

FIRMA (huella digital):..... FECHA:.....

TESTIGO:..... FECHA:.....

Abb.20: Separate Einverständniserklärung für den Intrakutantest mit dem neu entwickelten Antigen

#### **4.4.2 Anamnese und klinisches Protokoll**

Nach Erfassung der persönlichen Daten wie Name, Alter, Geschlecht, Beruf, Geburts- und Wohnort wurde die Krankengeschichte ausführlich hinterfragt und dokumentiert. Wir notierten den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Läsionen, deren Anzahl und Lokalisation; weiterhin ob eine spontane Heilung in welcher Zeitspanne erfolgt war, bzw. ob die Läsionen behandelt worden war und mit welchem Medikament dies geschehen war. Weiterhin wurde nach Rezidiven gefragt, wann diese aufgetreten waren sowie deren Anzahl und Lokalisation. Wir fragten außerdem nach Allgemeinsymptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Husten und

Verdauungsstörungen.

Genaues Augenmerk wurde darauf gerichtet, ob sich die Betroffenen in einem Endemiegebiet aufhielten oder früher einmal aufgehalten hatten und ob sie ihres Berufes wegen besonders exponiert waren.

Danach erfolgte die Erhebung der ophthalmologischen Anamnese. Zuerst wurde nach früheren Beschwerden, Augenerkrankungen und Augenoperationen gefragt. Weiterhin fragten wir nach derzeitigen Beschwerden, so zum Beispiel nach Brennen und Schmerzen der Augen, Jucken und Epiphora. Ebenso erkundigten wir uns danach, ob ein Sehschärfenverlust bemerkt worden war. Im Protokoll hatten wir sowohl für Veränderungen an den vorderen Augenabschnitten als auch am Augenhintergrund Schemazeichnungen vorgesehen um die Befunde skizzenhaft einzeichnen zu können.

Wir führten immer eine Fotokamera mit um auffällige Befunde in Rahmen des technisch Möglichen vor Ort dokumentieren zu können.

#### **4.4.3 Serologie und Intrakutantest nach Montenegro**

Bei Verdacht auf Leishmaniose erfolgte Blutentnahme sowie die Durchführung des Intrakutantest nach Montenegro. Dies war jedoch nicht immer möglich, da es oft an Reagenzien mangelte, andererseits manche Untersuchte eine Blutentnahme verweigerten. Dies lag an Angst vor einem Einstich, bzw. an der in Paraguay nicht selten anzutreffenden Überzeugung, dass im Blut die Seele sitze und es daher schädlich sei, Blut „abzugeben“. Andererseits ist das Leishmanien-Antigen zur Durchführung des Intrakutantests in Paraguay nur schwer zu bekommen. Derzeit wird es noch unter erschwerten Bedingungen und zu sehr teuren Preisen aus Brasilien importiert. Somit konnte nicht bei allen der Test angewandt werden. Freundlicherweise überließ uns Dr.R.Oddone ca. 20ml des von ihm im Forschungsinstitutes hergestellten Antigens. Dieses Antigen ist in der Zusammensetzung praktisch identisch mit dem importierten, der einzige Unterschied besteht in einer niedrigeren Menge

an Konservierungsmitteln, die für die meisten allergischen Reaktionen verantwortlich sind. Die jeweiligen Patienten wurden darüber gesondert aufgeklärt und unterschrieben zusätzlich eine diesbezügliche Einverständniserklärung (s.o.). Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion führten wir Notfallmedikamente mit. Diese hätten natürlich auch bei dem importierten Antigen auftreten können; glücklicherweise trat diese Situation jedoch bei keinem der beiden Antigene ein. Der Test wurde zwei oder drei Tage nach Applikation abgelesen. Das Ergebnis wurde den Betroffenen immer sofort mitgeteilt sowie für den betreffenden Arzt und im Protokoll notiert. Hinderlich war, dass einige der einbestellten Patienten zum Ablesen des Intrakutantests nicht wiederkamen.

An serologischen Untersuchungen wurde der indirekte Immunfluoreszenz-Test für Leishmanien-Antigen durchgeführt. Da dieser jedoch eine Kreuzreaktion mit dem Trypanosomen-Antigen aufweist (vgl.2.7), waren wir auf den Ausschluß der Chagas-Krankheit bedacht. Dies galt vorrangig für die Fälle, in denen wir uns in der Diagnostik hauptsächlich auf die Serologie stützten. Der Ausschluß der Chagas-Krankheit geschah mit Hilfe des ELISAs und des Immunoblots. Auch die serologischen Ergebnisse wurden den „Centros de Salud“ mitgeteilt, per Fax, mit der Post oder durch Überbringer. Dort konnten die Untersuchten vereinbarungsgemäß die Ergebnisse erfahren.

**Datos generales:**

Nombre y apellido: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ edad: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Exposición: \_\_\_\_\_

**Evolución de la enfermedad:**

Fecha del primer diagnóstico: \_\_\_\_\_

L.visceral/cutánea/mucocutánea

Tipo de lesión: \_\_\_\_\_ Localización: \_\_\_\_\_

a) sin lesión \_\_\_\_\_

b) cutánea \_\_\_\_\_

c) cutánea difusa

d) mucosa

e) cicatriz

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Síntomas: Fiebre si/no Neumonía si/no Diarrea si/no Tos si/no

Otros: \_\_\_\_\_

Sin tratamiento/en tratamiento/curada

Tratamiento: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico:**

1.IDRM: pos/neg

2.Serológico: IFI neg/pos: \_\_\_\_\_

3.Biopsias (especificar): \_\_\_\_\_

4.Chagas neg/pos: \_\_\_\_\_

Abb.21: Protokoll: Anamnese und Testergebnisse

#### **4.4.4 Ophthalmologische Untersuchung**

Bei den Patienten, die in Asunción in der Augenklinik untersucht werden konnten, begannen wir die Untersuchung mit der Überprüfung der Sehschärfe mit Hilfe einer Visustafel, die in einem Abstand von etwa 5m an der Wand befestigt war. Die Untersuchung erfolgte zunächst für jedes Auge getrennt erst ohne, dann mit Korrektur. An der Spaltlampe wurden zunächst die vorderen Augenabschnitte untersucht, anschließend Lokalanästhetikum und Fluoreszein-Farbstoff appliziert und mit dem Applanationstonometer nach Goldmann der Augeninnendruck gemessen. Befand sich dieser im Normalbereich, wurde ein Mydriatikum (Tropicamid) appliziert und anschließend mit Hilfe des direkten und indirekten Ophthalmoskops der Augenhintergrund beurteilt. Dabei wurden zuerst Papille und Makula, anschließend hinterer Augenpol und Peripherie untersucht.

Bei den vor Ort in ihren Gemeinden oder in „centros de salud“ untersuchten Patienten erfolgte die Untersuchung analog. Allerdings war dort die Untersuchung schwieriger, da, soweit ein Untersuchungsraum zur Verfügung stand, dieser nicht immer ideal bzw. nur unvollständig abgedunkelt werden konnte. Andererseits standen uns nicht immer Visustafeln zur Verfügung. Auf den mitgebrachten Visustafeln fanden sich immer auch für Analphabeten geeignete Optotypen. Falls uns keine Visustafeln zur Verfügung standen versuchten wir annäherungsweise den Visus der Untersuchten abzuschätzen. Die Messung des Augeninnendrucks erfolgte mit der Impressionstonometrie nach Schiötz bzw. durch Palpation.

Im Falle eines erhöhten Augeninnendrucks wurde auf die Applikation von Mydriatika verzichtet und der Augenhintergrund am lichtreaktiven Auge befundet.

Bei der Beurteilung der vorderen Augenabschnitte sowie Adnexe achteten wir insbesondere auf Lidveränderungen wie zum Beispiel Blepharitis oder Lidödeme, desweiteren auf entzündliche oder andere Veränderungen der Konjunktiven sowie der Hornhaut. Mit dem Ophthalmoskop bzw. an der Spaltlampe wurden auch Symmetrie und Lichtreaktivität der Pupillen

beurteilt und nach pathologischen Veränderungen gesucht.

Bei der Untersuchung des Fundus wurden dessen Farbe und Struktur sowie eventuellen Pigmentveränderungen, Ödemen oder Blutungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Desweiteren wurden die Gefäße mit möglichen Kaliberschwankungen und Größen- oder Verlaufsveränderungen beschrieben. Bei der Papille wurde besonders auf Farbe, Größe, Begrenzung, Tiefe und Reflex geachtet, desweiteren bei der Makula ebenso auf Farbe, Reflex und Form.

Alle Ergebnisse wurden sorgfältig und vollständig protokolliert und in einigen Fällen durch Zeichnungen verdeutlicht. Da es vor Ort keine entsprechenden Apparate gab und diese auch nicht mitgeführt werden konnten, war es nicht möglich, Fundusaufnahmen sowie Fluoreszenz-Angiographien anzufertigen.

**Revisión de los ojos:**

Vista nublada si/no	Ardor en los ojos si/no
Dolor si/no	Secreción si/no
Prurito si/no	Sensación de cuerpo extraño si/no
Fotofobia si/no	

**Agudeza visual: OD                      OI**

**Presión ocular: OD                      OI**

Párpados: OD

OI

Conjuntiva: OD

OI

Cornea: OD

OI

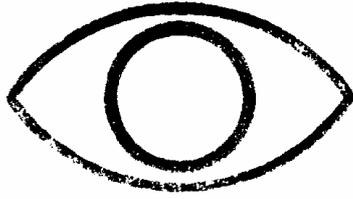
Iris: OD

OI

Pupila: OD

OI

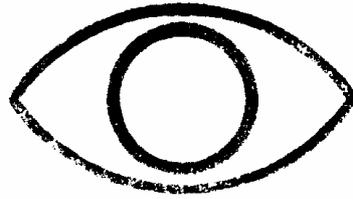
Otras observaciones:



---

---

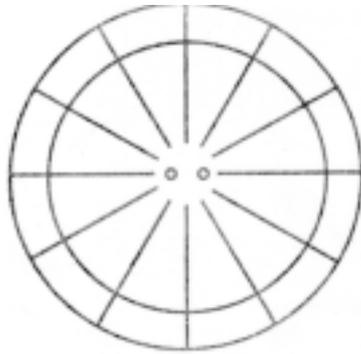
---



---

---

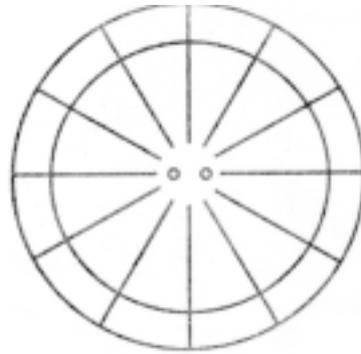
---



---

---

---



---

---

---

Abb.22: Protokoll: Untersuchungsergebnisse



Abb.23: Untersuchung der Patienten (Nueva Germania)



Abb.24: Untersuchung der Patienten (Dr.R.Monzón)

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Anzahl, Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten- und der Kontrollgruppe**

Es gingen 55 Patienten in die Studie ein. Vierundvierzig, also 80%, sind männlichen Geschlecht, während 11, also 20%, weiblichen Geschlechts sind. Damit bestätigt sich, dass an Leishmaniose überwiegend Männer erkranken, was vorrangig an deren erhöhter, meist beruflich bedingter Exposition liegt. Das Durchschnittsalter betrug 45,1 Jahre.

Die Kontrollgruppe umfaßt 39 Personen. Das Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlecht beträgt 8 : 31, also 20,5% zu 79,5%. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe lag bei 42,3 Jahren.

Somit lassen sich beide Gruppen sehr gut miteinander vergleichen. Einerseits liegen das Durchschnittsalter und die Fallzahl in der gleichen Größenordnung. Zum anderen liegen ideale Vergleichsbedingungen hinsichtlich des okulären Befundes vor. Da beide Gruppen in jeder Beziehung das gleiche Umfeld aufweisen, läßt sich weitgehend ausschließen, dass unterschiedliche okuläre Veränderungen auf Klima, soziale Faktoren oder andere äußere Einflüsse zurückzuführen sind.

### **5.2 Weitere Ergebnisse der Anamnese**

Von 55 Patienten wiesen 37 (67,3%) ausschließlich kutane Läsionen auf, sechs Patienten (10,9%) ausschließlich mukokutane Läsionen und 12 Patienten (21,8%) sowohl kutane als auch mukokutane Läsionen.

Von diesen letzteren 12 Patienten traten bei dreien nach eigenen

Angaben die Läsionen etwa gleichzeitig auf.

Ein Patient gab an, dass sich bei ihm primär eine mukokutane Läsion und erst 12 Jahre später eine Läsion der Haut entwickelt hatte. Bei allen anderen erschienen mukokutane Läsionen nach einer Dauer zwischen 2 und 45 Jahren nach dem erstmaligen Auftreten kutaner Läsionen. Die durchschnittliche Dauer betrug 13 Jahre.

Von den 46 untersuchten Männern war die große Mehrzahl, nämlich 29 (63,0%) Landwirte, desweiteren waren unter den Patienten 4 Kaufmänner (9,0%) und je ein (2,2%) Polizist, Bauarbeiter, Handwerker, Mechaniker, Musiker und Traktorfahrer. Drei der Patienten (6,5%) befanden sich noch in der Ausbildung, einer (2,2%) war arbeitslos und bei weiteren 3 (6,5%) fehlen nähere Angaben. Es kann davon ausgegangen werden, dass die beruflich bedingte Exposition bei fast allen für die Infektion verantwortlich ist.

Von den 9 untersuchten Frauen waren 8 (88,9%) als Hausfrauen tätig, eine (11,1%) arbeitete als öffentliche Angestellte.

Zu der Lokalisation der Läsionen (insgesamt wurden 83 kutane Läsionen gezählt) läßt sich folgendes sagen: Bei den kutanen Läsionen war die Mehrzahl, nämlich 48 (57,8%) an der unteren Extremität zu finden, hierbei vor allem an Unterschenkel, aber auch an Fußrücken, Knöchel, Knie und Oberschenkel. Die am zweithäufigsten befallene Stelle war mit 18 Läsionen (21,7%) die obere Extremität, gefolgt von Kopf (9 bzw. 10,8%, wobei vor allem die Wangen betroffen waren, aber auch Stirn und Haut unmittelbar hinter den Ohren), Rücken und Schulter (7 bzw. 8,4%), und Brust (1 bzw. 1,2%). Erklären läßt sich diese Verteilung der Läsionen durch die höhere Wahrscheinlichkeit an exponierten, unbedeckten Körperstellen von Sandmücken gestochen zu werden.

Im Falle mukokutaner Läsionen waren diese in 18 Fällen (von insgesamt 21 mukokutanen Läsionen, also 85,7%) an der Nasenschleimhaut zu finden. Bei 5 Patienten war es bereits zu einer Zerstörung des Nasenseptums gekommen, in einem Fall zusätzlich zur Destruktion des

rechten Nasenflügels. In 3 Fällen (14,3%) war die Mundschleimhaut, insbesondere der weiche Gaumen, betroffen.

### **5.3 Serologische Ergebnisse**

Bei 50 Patienten konnte der indirekte Immunfluoreszenztest für Leishmanien durchgeführt werden (40 dieser Patienten hatten ebenfalls einen positiven Intrakutantest nach Montenegro). Bei 15 (30,0%) war das Ergebnis negativ, bei 4 (8,0%) ergab sich der Titer 1:10, bei jeweils 11 (22,0%) 1:20, bei 8 (16,0%) 1:80 und bei einem (2,0%) 1:160. Weder in der Gruppe der Patienten mit abgeheilter Leishmaniose noch in der Gruppe der Patienten, deren Erkrankung noch aktiv war, ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und der Titerhöhe finden. Es bestätigt sich somit, daß die Titer bei kutaner und mukokutaner Leishmaniose niedrig sind. Allerdings fällt auf, dass sich in erstgenannter Gruppe im Falle einer über 5 Jahre zurückliegenden Erkrankung in vier Fällen noch der Titer 1:40 ergab, in drei Fällen sogar 1:80. Nur drei dieser Fälle ergaben auch eine positive Serologie auf Chagas.

Bei 34 Patienten wurden zusätzlich serologische Untersuchungen auf Chagas durchgeführt, davon bei 29 Patienten sowohl der ELISA als auch der Immunoblot, bei 5 nur der ELISA.

Da beide Tests sehr aussagekräftig sind, wurde als positiv gewertet, wenn beide oder auch nur einer positiv ausfiel. Von 34 Patienten ergab sich bei 21 (62%) ein positives Testergebnis.

## 5.4 Ophthalmologische Anamnese und Visus

Vor den Untersuchungen wurden die Patienten nach Beschwerden an den Augen sowie vorangegangene Augenoperationen gefragt (vgl. 5.4.2). Von den 53 befragten Patienten (bei zweien war eine genaue Befragung aufgrund der fehlenden Verständigungsmöglichkeiten nicht möglich, da beide nur Guaraní sprachen) ergaben sich folgende Ergebnisse: Insgesamt 20 Patienten (37,7%) klagten über subjektive Störungen, 5 Patienten (9,4%) über Schmerzen. Diese hatten in einigen Fällen ihre Ursache in Refraktionsfehlern mit fehlender oder ungenügender Korrektur. Jeweils 7 Patienten (13,2%) klagten über Juckreiz bzw. Photophobie. Letztere ist sicherlich durch die intensive Sonneneinstrahlung – die Mehrzahl der Patienten war im Freien tätig – zu erklären. Elf Patienten (20,8%) beschrieben ebenfalls ein Brennen der Augen. Sechs Patienten (11,3%) berichteten über Epiphora; ein persistierendes Fremdkörpergefühl im Auge wurde von weiteren 2 Patienten (3,8%) beschrieben. Diese Beschwerden sind Hinweis auf einen chronischen Reizzustand der Augen.

Der Visus der Patienten zeigte kaum Auffälligkeiten. Leider war es durch die schwierigen Untersuchungsbedingungen nur bei 23 Patienten, d.h. 41,8%, möglich, die exakte Sehschärfe zu ermitteln. Die meisten der Patienten wiesen beidseits einen Visus s.c. von 1,0 oder 0,8 auf. Ursache für einen niedrigeren Visus war vermutlich in je einem Fall ein weit über den Limbus reichendes Pterygium, Herpes-simplex-Keratitis bzw. Cataracta incipiens, Drusen und senile Makulopathie. Erstaunlicherweise sahen auch ältere Patienten noch vergleichsweise gut. In einigen wenigen Fällen war der Visus durch niedriggradige Myopie herabgesetzt.

Von den 55 Patienten hatten 6 (10,9%) eine Cataracta senilis, die jedoch noch die Beurteilung des Augenhintergrundes erlaubte (vgl. Kap. 2.3: Einschlusskriterien). Lediglich 2 Patienten waren bereits in Asunción am grauen Star operiert worden.

## 5.5 Okuläre Veränderungen im Patientenkollektiv

### 5.5.1 Vordere Augenabschnitte und Adnexe

Insgesamt 8 Patienten, d.h. 14,6%, wiesen **Blepharitis** auf. Es handelte sich meist um ausgeprägte Befunde, verbunden mit starker Rötung und ödematöser Schwellung der Lider. Die relative Häufigkeit läßt sich nicht unbedingt durch die klimatischen Verhältnisse erklären, denn alle Patienten wurden im Osten Paraguays untersucht. Dort ist das Klima im Gegensatz zum trockenen und staubigen Westen des Landes sehr feucht; Luftfeuchtigkeiten um 97% sind keine Seltenheit. Auffallend mehr Patienten mit aktiven Läsionen als solche mit abgeheilten Läsionen litten an dieser Entzündung, das Verhältnis betrug 6 : 2 bzw. 18,1% : 9,1%.

In 3 Fällen (5,5%) lag, vermutlich durch eine Chronifizierung der Blepharitis verursacht, eine **Madarosis** (partieller oder totaler Verlust der Wimpern) vor. Hierbei fiel auf, dass alle drei Patienten an mukokutaner Leishmaniose mit Läsionen der Nasenschleimhaut litten, die in allen drei Fällen noch aktiv war.

Ein Patient (1,8%) wies am linken Unterlid ein **Hordeolum (Gerstenkorn)** auf.

Drei Patienten (5,5%) litten an **Ptosis**, welche in einem Fall sicherlich einer altersbedingten Bindegewebsschwäche zuzuschreiben ist. Beim anderen Patienten war die Ursache ein Trauma im Kindesalter mit daraus resultierender Lähmung des N. oculomotorius mit Ausfall des M. levator palpebrae superior. Ein 62jähriger Patient (1,8%) wies außerdem ein **Epiblepharon senile** des Oberlides auf.

An der Bindehaut fiel bei 3 Patienten (5,5%) eine **Melanosis conjunctivae** auf. Diese meist harmlose Veränderung findet sich häufig bei sonnenexponierten Personen.

Achtzehn Patienten, d.h. 32,7%, wiesen ein **Pterygium (Flügelzell)** auf. Diese Bindehautduplikatur ist ein häufiger Befund bei Menschen, die in tropischen und subtropischen Gebieten leben, insbesondere bei solchen, die sich oft im Freien aufhalten und somit vermehrt UV-Strahlung

ausgesetzt sind. Bei einigen Patienten beeinträchtigte das Pterygium durch Vorwachsen auf die Kornea den Visus. Diesen Patienten empfahlen wir die operative Abschabung in der Augenklinik in Asunción. Das Pterygium trat meist beidseits symmetrisch nasal auf. Auffallend waren ausgeprägte Befunde auch bei Jüngeren.

Bei 19 Patienten, also 34,6%, konnte eine weitere degenerative Veränderung der Konjunktiva beobachtet werden: die **Pinguecula (Lidspaltenfleck)**. Der jüngste Patient (E.C.R., Nr.44) war erst 18 Jahre alt; 3 weitere waren 24 (W.C., Nr.47 und A.P., Nr.48) bzw. 27 (J.P.C., Nr.37) Jahre alt. Da die Pinguecula zwar eine kosmetische Störung darstellt, jedoch keine funktionelle Beeinträchtigung hervorruft, war es hier nicht nötig, eine operative Entfernung zu empfehlen, dennoch klärten wir die Patienten über diese Möglichkeit auf.

Das Pterygium und die Pinguecula traten vergleichbar häufig bei den Patienten mit aktiven Läsionen und bei den Patienten mit abgeheilten Läsionen auf: Jeweils 9 Patienten wiesen ein Pterygium auf (32,7 bzw. 27,3%); 9 Patienten mit aktiven und 10 Patienten mit abgeheilten Läsionen eine Pinguecula (34,6 bzw. 45,5%). Dies ist nicht verwunderlich, da beide Alterationen wie beschrieben vorwiegend durch die klimatischen Verhältnisse sowie die Lebensgewohnheiten (langer Aufenthalt im Freien) bedingt sind; diese sind in beiden Gruppen identisch.

**Konjunktivale Injektion** war ein relativ häufiger Befund, den wir bei 10 Patienten, d.h. bei 18,2% vorfanden. Auch hierbei fiel auf, dass weit mehr Patienten mit noch aktiven Läsionen davon betroffen waren, nämlich acht der zehn Patienten, d.h. 24,2%. Dies zeigt, dass man nur bedingt das Klima für diesen meist chronischen Reizzustand der Bindehaut verantwortlich machen kann (vgl. 7.2). In einem Fall fiel an der Konjunktiva, allerdings nur einseitig am rechten Auge, **gemischte Injektion** auf. Bei der weiteren Untersuchung fanden sich aber keine weiteren Entzündungszeichen am Auge. Der Patient gab ein Trauma an diesem Auge vor einem Jahr an; als Erklärung erscheint dies jedoch unbefriedigend. Da der Patient kein Spanisch sprach und die Verständigung auf Guaraní mit Hilfe eines Übersetzers nur bedingt

möglich war, konnten keine weiteren hilfreichen anamnestischen Angaben gewonnen werden.

Bei einem weiteren Patienten (1,8%), der an mukokutaner Leishmaniose litt, konnten beidseits an der tarsalen Konjunktiva **Follikel** beobachtet werden, welche auf eine chronische Konjunktivitis deuten können. Dieser Patient zeigte außerdem eine ausgeprägte Blepharitis mit Madarosis des Unterlides, was wiederum auf einen chronischen Reizzustand des Auges hinweist.

Bei einem anderen Patienten zeigte sich bei der Untersuchung ein **subkonjunktival gelegener Fremdkörper**, welcher jedoch zu keinerlei Beschwerden bzw. Beeinträchtigung des Visus führte.

An der Hornhaut stellten wir in 4 Fällen (7,3%) **Hornhautnarben** fest, sichtbar als weißliche, fleckförmige Trübungen im kornealen Stroma. In einem Fall handelte es sich um eine einzelne Nubekula, die sich als kleine, feine Trübung im unteren Hornhautdrittel darstellte. In den anderen drei Fällen zeigten sich Leukome, d.h. dichtere und ausgeprägtere Befunde, die zum Teil beidseits und multipel auftraten (vgl. dazu auch Kap.6 [Kasuistik]) In allen 4 Fällen waren diese Narben nicht in der optischen Achse lokalisiert und führten daher zu keiner Visusminderung. Als Ursache konnte nur bei einem Patienten ein Hornhautgeschwür vor 45 Jahren eruiert werden. Alle vier Patienten litten an noch aktiven Läsionen der Haut oder Schleimhäute.

Insgesamt 9 Patienten (16,4%) wiesen einen **Arcus senilis (Gerontoxon)** auf. Der jüngste Patient dieser Gruppe war mit 48 Jahren noch relativ jung, allerdings existieren große individuelle Unterschiede bezüglich des zeitlichen Auftretens dieser harmlosen Einlagerung von Lipoproteinen.

Ein 32jähriger, stark myoper Patient zeigte eine beidseitige **Atrophie** des inferioren **Irisstromas** (vgl 5.5.2 [Augenhintergrund]).

Sechs Patienten (10,9%) wiesen eine **Cataracta senilis** auf, wobei die Linse in einem Fall subluxiert war. Das durchschnittliche Alter dieser

Patienten betrug 67,5 Jahre, der jüngste Patient war 54 Jahre alt. Eine vermehrte Sonnenexposition wird für die Kataraktgenese mitverantwortlich gemacht.

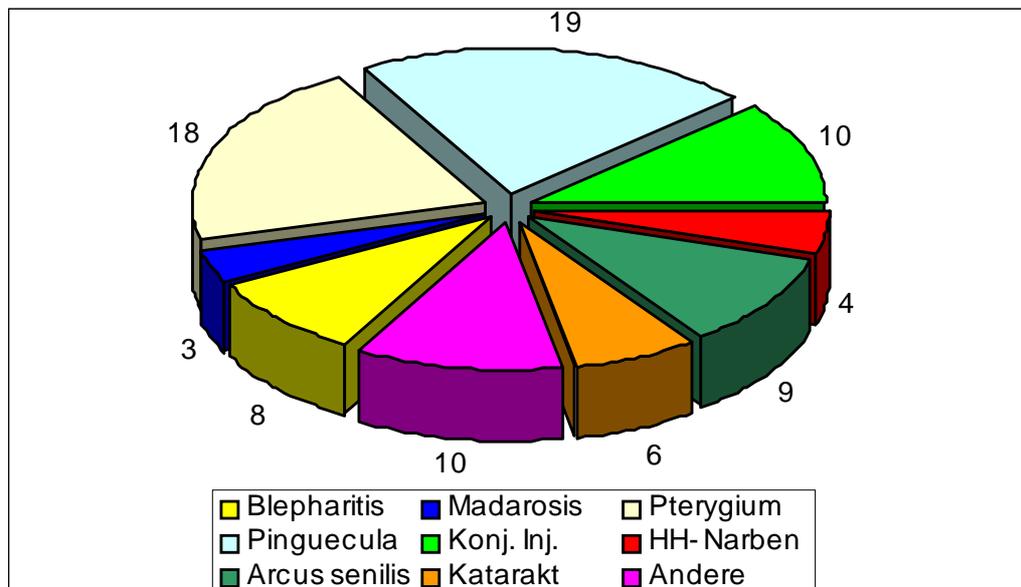


Abb.25: Veränderungen an vorderen Augenabschnitten und Adnexen  
(Angaben in absolut, insgesamt 55 Patienten)

*Konj.Inj.: konjunktivale Injektion*

*HH: Hornhaut*

### 5.5.2 Augenhintergrund

Am Augenhintergrund fiel in 9 Fällen (16,4%) eine **arterielle Gefäßverengung** auf. Ursache können ein arterieller Hypertonus oder Diabetes sein. In der Tat konnte bei jeweils einer Patientin ein Fundus hypertonicus bzw. eine diabetische Retinopathie festgestellt werden (vgl. unten). Bei den anderen Patienten blieb die Ursache unklar.

Bei einer Patientin (1,8%) mit aktiven Läsionen konnte ein **Fundus hypertonicus** beobachtet werden. Es handelte sich hierbei um eine

64jährige Frau, bei der seit Jahren hoher Blutdruck bekannt war. Am Fundus zeigte sich beidseits eine generalisierte Engstellung der arteriellen Gefäße, welche einen hellen, breiten Reflex aufwiesen (Kupferdrahtarterien). Insbesondere am hinteren Pol waren zahlreiche harte Exsudate zu erkennen, ebenso vereinzelt einige weiche Exsudate. Somit handelte es sich nach der Scheie-Klassifikation um das Stadium III der hypertensiven Retinopathie.

Bei ebenfalls einer Patientin (1,8%) mit aktiven Läsionen wurde eine **diabetische Hintergrundsretinopathie** mit beidseits vereinzelt Mikrohämorrhagien sowie Cotton-wool-Herden und Kaliberschwankungen der Gefäße festgestellt. Bei der 55jährigen Patientin war kein Diabetes bekannt, doch rieten wir ihr aufgrund des typischen Fundusbildes zu einer Blutzuckerkontrolle beim nächstgelegenen Arzt.

Bei drei Patienten (5,5%) fiel eine vertiefte **Papillenexkavation** auf, bei einem davon sowie drei weitere Patienten (7,3%) war der Gefäßbaum an der Papille deutlich nach nasal verschoben. Zusätzlich wiesen die Gefäße bei einem der Patienten einen bogenförmigen Verlauf auf. Dies sind typische Zeichen bei **Glaukom**. Nur bei zwei dieser Patienten konnte der intraokulare Druck mit einem Goldmann-Tonometer an der Spaltlampe bestimmt werden, er lag bei beidseits 12 mmHg bzw. bei 12 mmHg rechts und 11 mmHg links. In den anderen beiden Fällen war die bipalpebrale Palpation unauffällig. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten – keiner der beiden befand sich in augenärztlicher Behandlung – entweder zu anderen Zeitpunkten erhöhte Druckwerte aufwiesen, oder dass ein Normaldruckglaukom vorlag.

Eine **hintere Glaskörperabhebung** mit deutlich sichtbarer dichter Glaskörpergrenzmembran konnten wir bei einem 61jährigen Patienten (1,8%) beobachten. Der Visus sine correctionem (sc) betrug am rechten Auge 0,8, am linken Auge 1,0.

Zwei Patienten (3,6%) mit aktiven Läsionen zeigten **Drusen**. Diese hyalinen Ablagerungen in der Bruch-Membran finden sich gehäuft im Alter und sind oft erste klinische Anzeichen einer senilen Makuladegeneration. Einer der beiden Patienten war 73 Jahre alt und zeigte nur am rechten

Auge Drusen, sein Visus wurde auf sc 0,8 geschätzt. Der andere 64jährige Patient wies an beiden Augen disseminiert Drusen auf. Sein Visus (sc) betrug beidseits 0,5. Gleichzeitig fand sich bei ihm eine senile Makuladegeneration (s.u.), sicherlich Ursache für den Visusverlust.

Eine **altersbedingte Makuladegeneration** konnten wir außer bei dem eben erwähnten Patienten auch noch bei einem anderen Patienten feststellen (somit 2 Fälle, 3,6%). Bei dieser Erkrankung kommt es durch fortschreitende Degeneration des Pigmentepithels und der Photorezeptoren meist im höheren Alter zu Visusminderung [64]. Die beiden Patienten waren männlich und 64 bzw. 79 Jahre alt.

Bei einem stark myopen Patienten (etwa – 8dpt beidseits) stellten wir am hinteren Augenpol ein Staphylom (**Staphyloma posticum verum**) fest. Diese Vorwölbung durch Verdünnung der Sklera tritt gehäuft bei stark kurzsichtigen Patienten auf.

In 2 Fällen (3,6%) wurde **Retinitis pigmentosa** diagnostiziert. Beide Patienten waren männlich, ihr Alter betrug 58 bzw. 55 Jahre. Bei beiden Patienten fielen beidseits am Fundus Pigmentverklumpungen auf, die eine knochenbälkchenähnliche Struktur aufweisen; bei ersterem Patienten zusätzlich auch eine generalisierte Engstellung arterieller Gefäße. Da diese hereditäre, beidseitige Erkrankung häufig zu Gesichtsfeldeinschränkungen und Nachtblindheit führt, wäre bei beiden Fällen eine Perimetrie zur genaueren Beurteilung angebracht gewesen [56,82]; dies war aufgrund der Untersuchungsbedingungen allerdings nicht möglich. Der geschätzte Visus sowie das näherungsweise bestimmte Gesichtsfeld schienen bei der Untersuchung unauffällig. Einer der Patienten war vor einigen Jahren beidseits am grauen Star operiert worden, der andere wies eine leichte Linsentrübung auf. Aufgrund ihres Alters kann man bei beiden jedoch sicherlich nicht von einer frühzeitigen Linsentrübung sprechen, wie sie bei der Retinitis pigmentosa gehäuft auftritt.

Bei insgesamt 15 Patienten fanden wir eine Affektion des retinalen Pigmentepithels:

Fünf Patienten (9,1%, davon 3 mit aktiven und 2 mit abgeheilten

Läsionen) wiesen **Chorioretinitis** auf. Es handelte sich ausnahmslos um alte, vernarbte Herde. Aufgrund des typischen Befundes konnte bei zwei Patienten eindeutig Toxoplasmose als auslösender Faktor eruiert werden. Bei beiden handelte es sich um solitäre Herde, wobei die Narbe in einem Fall etwa doppelten Papillendurchmesser hatte, im anderen Fall zwei Drittel des Papillendurchmessers. In diesem Fall hatte sich eine Glaskörperkondensation über der Narbe gebildet.

Von den drei Patienten, bei denen die Ursache nicht ermittelt werden konnte (5,5%), hatten zwei noch aktive Läsionen, während sie bei dem dritten Patienten schon verheilt waren. Letzterer wies beidseits je einen Herd auf, wobei einer eher klein war, der andere ein Mehrfaches des Papillendurchmessers betrug. Sie waren temporal superior bzw. knapp unterhalb der Papille lokalisiert. Bei den anderen beiden Patienten handelte es sich um einseitige, solitäre, Befunde am hinteren Pol bzw. in der temporalen Netzhaut von der Größe des Papillendurchmessers.

Bei 10 Patienten (18,2%, 4 mit aktiven und 6 mit abgeheilten Läsionen) fielen bei der Untersuchung **retinale Pigmentepitheldefekte** auf. Diese Veränderung stellt eine häufige unspezifische Reaktion der Retina auf parasitäre Infekte dar.

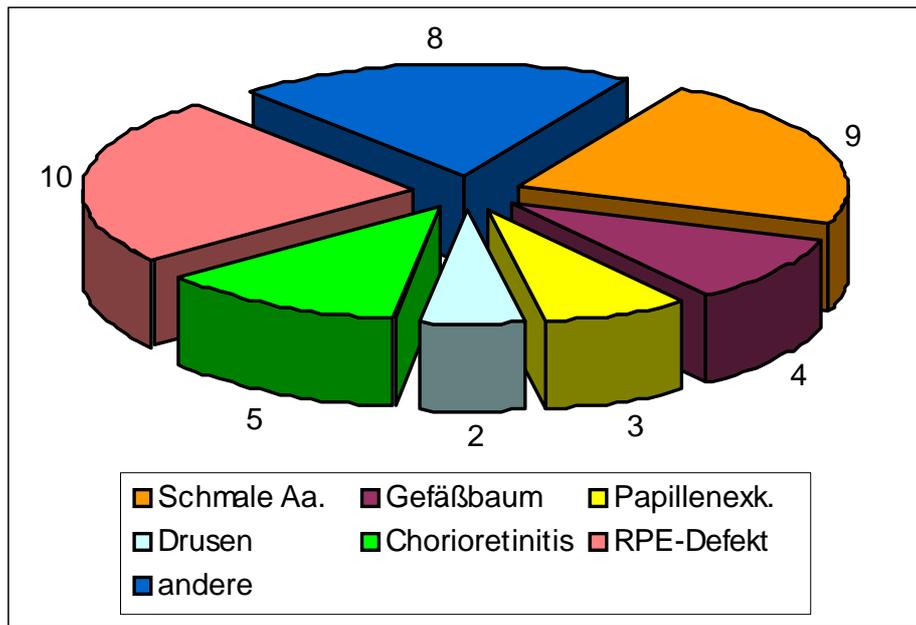


Abb. 26: Veränderungen am Augenhintergrund  
(Angaben in absolut, insgesamt 55 Patienten)

*Aa: Arterien*

*Gefäßbaum: Gefäßbaum nach nasal verdrängt*

*Papillenexk.: Papillenexkavation*

*RPE: Retinales Pigmentepithel*

## 5.6 Okuläre Veränderungen in der Kontrollgruppe

### 5.6.1 Vordere Augenabschnitte und Adnexe

An den vorderen Augenabschnitten fielen in der Kontrollgruppe folgende Veränderungen auf: Zwölf Fälle (30,8%) wiesen ein **Pterygium** auf, weitere 11 Fälle (28,2%) eine **Pinguecula**. Lediglich ein Fall von **Blepharitis** (2,6%) und 2 Fälle mit **konjunktivaler Injektion** (5,1%) wurden beobachtet. Weitere entzündliche oder degenerative Veränderungen wurden nicht festgestellt.

### 5.6.2 Augenhintergrund

Innerhalb der Kontrollgruppe befanden sich 2 Fälle (5,1%) mit **Retinopathia diabetica**. Desweiteren wurde in 3 Fällen (7,7%) eine **exkavierte Papille** beobachtet. Einer der Untersuchten (2,6%) wies eine **altersbedingte Makuladegeneration** auf. Drei Fälle (7,7%) mit **Retinitis pigmentosa** wurden festgestellt. Dies ist erstaunlich, da diese Erkrankung ein äußerst seltenes Krankheitsbild darstellt. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl darf dem jedoch keine weitere Bedeutung beigemessen werden.

Zwei der Untersuchten (5,1%) wiesen je einen vernarbten **Chorioretinitis-Herd** auf, 3 weitere (7,7%) **retinale Pigmentepitheldefekte**.

## 6 Kasuistik

### **1) Patient M.Y. (Nr.5), männlich, 40 J.**

Hierbei handelte es sich um einen japanischen Kaufmann, der seit 15 Jahren in Paraguay lebte. Wohnhaft in der Nähe von Asunción zog er sich die Leishmaniose-Infektion vermutlich auf einer seiner wöchentlichen Geschäftsreisen nach Caaguazú und Alto Paraná (beides Endemiegebiete) zu. Er stellte sich im Forschungsinstitut zur Abklärung mehrerer kutaner Läsionen vor: Vier der Läsionen, die vor eineinhalb Jahren aufgetreten waren, waren im Gesicht lokalisiert, und zwar am linken Oberlid sowie der linken Augenbraue, der Nase, dem rechten Mundwinkel und links am Kinn. Eine weitere 1 Jahr alte, ulzerierte Läsion befand sich am rechten lateralen Unterschenkel. Eine Narbe einer kutanen Läsion war am linken Knie lokalisiert; diese Läsion war vor zwei Jahren aufgetreten und nach einem Jahr spontan geheilt. Dem Patienten waren lokal und oral Antibiotika verschrieben worden, desweiteren hatte er lokal Antimykotika aufgetragen. Der Zustand hatte sich daraufhin leicht gebessert. Wir vermuten aufgrund der eigenen Beschreibung, dass sich die Läsionen sekundär infiziert hatten und die unspezifische Behandlung deshalb Besserung gebracht hatte. Der Patient hatte keinerlei Allgemeinsymptome.

Die Diagnose wurde durch Erregernachweis (*L.b.brasiliensis*) durch Abstrich und Kultur erbracht. Der Intrakutantest war positiv. Die Serologie ergab den Titer 1:20 beim indirekten Immunfluoreszenztest auf Leishmanien-Antigen und einen negativen ELISA auf Trypanosomen-Antigen.

Wir untersuchten den Patienten am 16.12.1997 in der Clínica de Ojos in Asunción. Er gab keine Beschwerden an den Augen an. Der Visus betrug rechts 0,8sc, add-2,0sph=0,9, links 0,6sc, add-0,75 sph=0,9. Der intraokulare Druck lag im Normalbereich (rechts 14mmHg, links 12mmHg).

An der Spaltlampe erschien die Konjunktiva beidseits injiziert. Die Hornhaut war beidseits spiegelnd, klar und glatt. Jedoch fiel an beiden

Augen eine ringförmige Stromatrübung auf, die sich im inferioren Drittel der Kornea befand, also außerhalb der Sehachse, so dass sie zu keinerlei Beeinträchtigung des Visus führte. Dieser Befund war sehr auffällig. Aus der Anamnese des Patienten ergab sich keinerlei Hinweis auf eine mögliche Ursache dieser Veränderung.

Am Fundus zeigten sich unspezifische retinale Pigmentepitheldefekte, die Netzhautarterien waren leicht verschmälert. Ansonsten war der ophthalmologische Befund unauffällig.

## **2) Patient P.F. (Nr.4), männlich, 49 Jahre**

Dieser Patient war von Beruf Landwirt. Er stammte aus Alto Paraná im Osten Paraguays. Seit 12 Jahren litt er – laut eigener Angabe - nach einem schmerzhaften Stich einer Sandfliege an einer kutanen Läsion am rechten lateralen Oberschenkel. Sie hatte eine längsovale Form und war etwas 30cm lang, was sehr ungewöhnlich für kutane Läsionen ist. Peripher wies sie einen Randwall auf, war von einer hämorrhagischen Kruste bedeckt und teilweise exulzeriert. Der Patient gab an, dass die Läsion in regelmäßigen Abständen an- und abschwelle, was von Fieberschüben begleitet sei. Sie schmerze kaum.

Auch er erhielt erst spät eine kausale Therapie. Ihm war zunächst Penicillin gegeben worden, was zu einem weiteren Anschwellen der Läsion geführt hatte. Eine weitere Verschlechterung ergab sich nach lokaler Autoapplikation von Insektiziden. Erst seit 3 Jahren bekam er in regelmäßigen Abständen Glucantime<sup>R</sup> und Pentostam<sup>R</sup>, außerdem Itraconazol, und Fluconazol, da die Läsion nicht so gut wie erwartet auf die Medikation ansprach.

Die klinische Diagnose wurde durch den positiven Intrakutantest sowie die Serologie bestätigt; letztere ergab den vergleichsweise sehr hohen Titer 1:80 beim indirekten Immunfluoreszenztest auf Leishmanienantigen. Der Patient wurde am 26.11.1997 in der Sala de Ojos in Asunción ophthalmologisch untersucht.

Er gab beidseits folgende Beschwerden an: Schmerzen, Photophobie, Brennen und Epiphora. Diese Beschwerden lassen sich teilweise mit der intensiven Sonneneinstrahlung in Paraguay erklären. Desweiteren klagte er über Verschwommensehen und Schmerzen bei angestrengtem Fixieren. Der Visus betrug beidseits 1,0 sc.

Der intraokulare Druck betrug rechts 12mmHg, links 8mmHg.

An vorderen Augenabschnitten und Adnexen ergaben sich folgende Befunde: Beidseits zeigte sich ausgeprägte Blepharitis, die Lidränder waren teleangiektatisch verändert. Am linken lateralen Unterlid befand sich ein Hordeolum. Beide Konjunktiven waren stark injiziert. Rechts nasal fand sich ein Pterygium, welches sich jedoch noch nicht auf die

Hornhaut vorgeschoben hatte und somit noch keiner Therapie bedurfte. Der Augenhintergrund war unauffällig bis auf eine kleine chorioretinitische Narbe am hinteren Pol des linken Auges.

### **3) Patient F.A. (Nr.16), männlich, 61 Jahre**

Es handelte sich bei diesem Patienten um einen Bauarbeiter aus San Pedro (eines der ärmsten Departamentos mit der vielleicht höchsten Leishmaniose-Prävalenz), welchen wir am 24.1.1998 im Hospital Mennonita, ca. 30km von Asunción entfernt, untersuchten. Er litt seit 12 Jahren an mukokutaner Leishmaniose mit destruktiven Läsionen der Mundhöhle, die sekundär mykotisch infiziert war; desweiteren auch seit 22 Jahren an Lepra. Seit 1992 erhielt er in regelmäßigen Abständen Pentostam<sup>R</sup>, wodurch zwar keine Heilung erzielt werden konnte, aber ein Fortschreiten der Läsionen in den Rachenraum verhindert werden konnte. Die Serologie ergab den Titer 1:40 beim indirekten Immunfluoreszenztest auf Leishmanienantigen, was bei mukokutaner Leishmaniose relativ hoch ist, sowie den Titer 1:40 beim ELISA auf Chagas, was hierbei vergleichsweise niedrig ist.

Der Patient schilderte keinerlei Beschwerden an den Augen. Sein Visus betrug rechts 0,8 sc, links 1,0 sc. Der Augeninnendruck war palpatorisch normoton.

Die Konjunktiven waren besonders temporal beidseits deutlich injiziert. Desweiteren zeigte sich beidseits nasal eine Pinguecula. Ansonsten ergaben sich bis auf einen subkonjunktivalen Fremdkörper links sowie beidseits einen arcus senilis keinerlei weitere Auffälligkeiten an den vorderen Augenabschnitten.

Am Fundus sah man beidseits eine posteriore Glaskörperabhebung mit dichter Glaskörpermembran, außerdem fielen beidseits nasal betonte Pigmentepitheldefekte auf.

## 7 Diskussion

### 7.1 Allgemeine Betrachtungen

Bialasiewicz gibt die Augenbeteiligung bei kutaner Leishmaniose mit 2-5% an [50], Gandolfi mit 7% [62]. Bei mukokutaner Leishmaniose wird die okuläre Beteiligung von Tabbara und Hyndink auf 10-20% geschätzt [81].

In unserer Studie verhielt es sich diesbezüglich folgendermaßen:

Von den Patienten, die ausschließlich kutane Läsionen hatten, wiesen lediglich 5, also 9,1%, keinerlei okuläre Veränderungen auf. Berücksichtigt man relativ harmlose bzw. vom Klima oder vom Alter beeinflusste Veränderungen oder auch Veränderungen, bei denen die Leishmaniose als ätiologischer Faktor mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, nicht, so ergibt sich in unserem Patientenkollektiv mit kutaner Leishmaniose eine Prävalenz von 27%. Bei den Patienten mit mukokutaner Leishmaniose sind es 2 (11,1%) bzw. 10 (55,5%) Patienten, deren okulärer Befund unauffällig ist, womit sich hierbei eine Prävalenz von gerundet 90% bzw. 44% ergibt.

Damit liegen unsere Zahlen deutlich höher als die in der Literatur angegebenen. Ein direkter Vergleich ist jedoch sicherlich schwierig, da man nicht von gleichen Untersuchungsbedingungen und gleichem Vorgehen ausgehen kann. Hierbei wäre es auch von Bedeutung zu wissen, wie die oben genannten Zahlen zustande kamen, beispielsweise wo die Patienten untersucht wurden, und mit welchem Erreger sie infiziert waren. Nähere Angaben hierzu fehlen leider.

Alle Patienten der uns vorliegenden Berichte über Augenbeteiligung bei kutaner Leishmaniose wiesen Läsionen im Gesicht auf [44,53,59,73,75,77,80]. Diese waren zumeist an den Lidern lokalisiert, weswegen sich diese Patienten bei einem Augenarzt vorgestellt hatten.

Wir finden hingegen in der Literatur keine Hinweise auf Patienten mit kutanen oder mukokutanen Läsionen anderer Lokalisation, die ebenfalls ophthalmologisch untersucht wurden.

Es stellt sich daher die Frage, ob die Lokalisation der Läsionen Art oder Anzahl auftretender okulärer Veränderungen beeinflusst.

Von unserer Patientengruppe hatten 25 Patienten Läsionen im Gesicht, welche sowohl kutaner als auch mukokutaner Natur waren. Sechs dieser Läsionen waren bereits verheilt. Lediglich einer der Patienten (vgl. Kasuistik, Fall 1) wies diese Läsionen in direkter Nachbarschaft des Auges auf, nämlich am linken Oberlid.

Die folgende Tabelle stellt einige der okulären Veränderungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Läsionen sowie ihrer Aktivität dar.

Okuläre Veränderungen	Läsionen in Gesicht			Läsionen mit anderer Lokalisation		
	Aktiv N=19	Geheilt N=6	Gesamt N=25	Aktiv N=14	Geheilt N=16	Gesamt N=30
<b>Blepharitis</b>	3 15,8%	0 0	3 12,0%	3 21,4%	2 12,5%	5 16,7%
<b>Madarosis</b>	2 15,8%	0 0	3 12,0%	0 0	0 0	0 0
<b>Konj. Inj.</b>	6 31,6%	0 0	6 24,0%	2 14,3%	3 18,8%	5 16,7%
<b>HH-Narben</b>	2 10,5%	0 0	2 8,0%	2 14,3%	0 0	2 6,7%
<b>Chorio-Retinitis</b>	1 5,3%	1 16,7%	2 8,0%	2 14,3%	1 6,3%	3 10,0%
<b>RPE-Defekt</b>	6 31,6%	1 16,7%	7 28,0%	0 0	3 18,8%	3 10,0%

Tab.3: Ausgewählte okuläre Veränderungen der Patientengruppe mit aktiven Läsionen in Abhängigkeit der Lokalisation der Läsionen (Angaben in absolut und relativ)

(Konj.Inj.=Konjunktivale Injektion, HH=Hornhaut, RPE=retinales Pigmentepithel)

Auffallend ist, dass die Läsionen der drei Patienten mit Madarosis im Gesicht lokalisiert und noch aktiv waren, es handelte sich hierbei um mukokutane Leishmaniose. Konjunktivale Injektion überwog deutlich in der Gruppe mit Läsionen im Gesicht (24,0% zu 16,7%), wobei in dieser Gruppe nur Patienten mit aktiven Läsionen betroffen waren. Ähnlich verhielt es sich bei retinalen Pigmentepitheldefekten mit einer deutlich höheren Prävalenz in der Patientengruppe mit Läsionen im Gesicht (28,0% : 10,0%). Allerdings sind die Fallzahlen zu gering, um eine eindeutige Aussage erlauben zu können.

Ansonsten ergaben sich keine Auffälligkeiten okulärer Veränderungen in Abhängigkeit der Lokalisation der Läsionen. Da jedoch eine Autoinokulation der Erreger durch die Patienten selbst wahrscheinlich ist [50,78], ist dies nicht erstaunlich. Somit ermöglichen nicht nur nahe des Auges gelegene Läsionen durch eine kontinuierliche Erregerausbreitung ein Eindringen der Parasiten in das Auge.

Eine ätiologische Beteiligung der zugrundeliegenden Infektion mit *Leishmania spp.* an den okulären Veränderungen ist daher nicht ausgeschlossen.

## 7.2 Vordere Augenabschnitte und Adnexe

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die okulären Veränderungen an Adnexen und vorderen Augenabschnitten bei der Patientengruppe (mit aktiven bzw. abgeheilten Läsionen) bzw. der Kontrollgruppe.

Insbesondere bei den Veränderungen **Pterygium, Pinguecula und Melanosis der Bindehaut** zeigen sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Dies war jedoch auch nicht zu erwarten, resultieren diese Veränderungen doch vor allem aus klimatischen Bedingungen und Lebensumständen.

Okuläre Veränderungen	Patienten mit aktiven Läsionen n=33	Patienten mit vernarbten Läsionen n=22	Patienten gesamt n=55	Kontrollgruppe n=39
<b>Blepharitis</b>	6 18,2%	2 9,1%	8 14,6%	1 2,6%
<b>Madarosis</b>	3 9,1%	0 0	3 5,5%	0 0
<b>Pterygium</b>	9 27,3%	9 40,9%	18 32,7%	12 30,8%
<b>Pinguecula</b>	9 27,3%	10 45,5%	19 34,6%	11 28,2%
<b>Konjunktivale Injektion</b>	8 24,2%	2 9,1%	10 18,2%	2 5,1%
<b>Hornhautnarben</b>	4 12,1%	0 0	4 7,3%	0 0

Tab.4: Okuläre Veränderungen an Adnexen und vorderen Augenabschnitten bei der Patienten- und der Kontrollgruppe  
(Angaben in relativ und absolut)

In einer Studie zur Manifestation der Chagas-Krankheit am inneren Auge von Dr.Fröhlich [61], welche ebenfalls in Paraguay durchgeführt wurde, betrug die Prävalenz der Pinguecula bei den 79 untersuchten Patienten 21,5%, die des Pterygiums 8,9% und die der Bindehaut-Melanosis 7,6%. Diese Ergebnisse sind mit unseren vergleichbar, obwohl in unserem Patientenkollektiv die Prävalenz der Pinguecula mit 34,6% wesentlich höher liegt. Interessant ist hierbei, dass die Patienten der erwähnten Arbeit vorwiegend im Westen Paraguays untersucht wurden, wo das Klima wesentlich trockener und heißer ist – und somit die Bildung degenerativer Bindehautveränderungen begünstigt -, während unsere Patienten ausnahmslos im sehr feuchten Osten untersucht wurden.

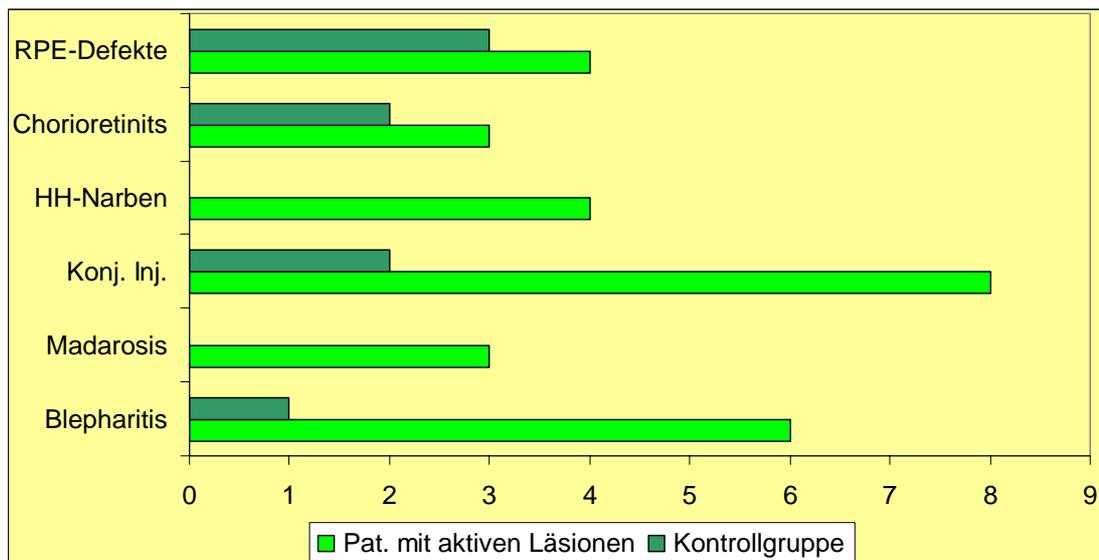
Hinsichtlich der Prävalenz der **Blepharitis** und der **konjunktivalen Injektion** fällt auf, dass diese in der Patientengruppe mit aktiven Läsionen

(18,2% bzw. 24,2%) höher als in der Patientengruppe mit abgeheilten Läsionen (9,1% bzw. 9,1%) ist.

Man kann hierbei die Leishmaniose als ätiologischen Faktor in Erwägung ziehen. Auch wenn man aufgrund des rezidivierenden, aggressiven Charakters von *L.brasiliensis*-Infektionen korrekterweise nicht von eigentlicher „Heilung“ sprechen kann, so fehlt bei abgeklungenen Läsionen doch der akute Entzündungsreiz.

Vergleicht man die okulären Veränderungen bei den Patienten mit aktiven Läsionen andererseits mit der Kontrollgruppe, so wird der Unterschied in der Prävalenz noch deutlicher. Am Beispiel der Blepharitis handelt es sich um 18,2% bzw. 2,6%, von konjunktivaler Injektion sind 24,2% bzw. 5,1% der Patienten- bzw. der Kontrollgruppe betroffen.

Die folgende Abbildung veranschaulicht dies:



**Abb.28:** Veränderungen der vorderen Augenabschnitte und Adnexe bei den Patienten mit aktiven Läsionen (1) und der Kontrollgruppe (2)

(Angaben in absolut, insgesamt 55 Patienten)

(RPE: Retinales Pigmentepithel, HH: Hornhaut, Konj.Inj.:Konjunktivale Injektion)

Bei zwei Patienten (3,6%) war eine ausgeprägte der **Blässe der Bindehäute** aufgefallen. Diese wurde interessanterweise auch bei 10 von 140 (7,1%) in China untersuchten Patienten mit Kala-Azar beschrieben [68]. Allerdings ist hierbei kein Zusammenhang anzunehmen, da bei der viszeralen Leishmaniose die Ursache in der krankheitsbedingten Anämie liegt, während Patienten mit kutaner und mukokutaner Leishmaniose normalerweise keine Allgemeinsymptome zeigen.

Im Folgenden sollen die **Hornhauttrübungen** näher betrachtet werden. Wie im Kapitel 5.5.1 bereits dargelegt, wiesen 4 Patienten korneale Stromaveränderungen auf. Es handelte sich in einem Fall um eine einzelne, einseitige Nubekula, in den anderen drei Fälle um Leukome. Die Ursache konnte nur bei einem Patienten, welcher vor 45 Jahren ein Hornhautgeschwür gehabt hatte, eruiert werden, bei den anderen drei Patienten blieb sie unklar.

Aus dem Jahre 1968 liegt ein Bericht über einen Patienten mit kutaner Leishmaniose mit kornealer Beteiligung vor [51]. Es handelte sich hierbei um einen 17jährigen Sikh, der an der rechten Wange unterhalb des Auges eine kutane Läsion aufwies. Ophthalmologisch fielen bei ihm am rechten Auge eine tiefe und oberflächliche Keratitis sowie anteriore Uveitis auf. Nach der Behandlung blieb eine weißliche Stromatrübung bestehen.

Desweiteren beschreibt Roizenblatt [78] einen Fall mukokutaner Leishmaniose, bei dem der Patient beidseits ein diffuses Leukom mit Vaskularisation des oberflächlichen Stromas entwickelte.

Dies belegt, dass die Leishmaniose als mögliche Ursache beim Vorliegen von Hornhauttrübungen in Betracht gezogen werden muß, obwohl in unseren Fällen der Nachweis dafür nicht erbracht werden konnte.

Wendet man den statistischen  $\chi^2$ -Test an, so ergibt sich beim Vergleich der Patienten mit aktiven Läsionen mit der Kontrollgruppe folgendes: Blepharitis und Hornhauttrübungen finden sich bei der Patientengruppe

signifikant gehäuft, der  $\chi^2$ -Wert beträgt 4,97 bzw. 5,01 ( $>3,84$ ), in beiden Fällen ist  $p < 0,05$ . Die Prävalenz der konjunktivalen Injektion ist mit  $p < 0,025$  ebenfalls signifikant höher in der Patientengruppe mit aktiven Läsionen ( $\chi^2$ -Wert = 5,46). Somit werden die Unterschiede in der Prävalenz dieser okulären Veränderungen statistisch untermauert.

Es soll nun erörtert werden, inwieweit die Art der Läsionen (kutan oder mukokutan) Einfluß auf die okulären Veränderungen hat.

Die nächste Tabelle zeigt die Prävalenz okulären Veränderungen bei den Patienten mit rein kutanen Läsionen einerseits und bei jenen mit mukokutanen Läsionen andererseits (keine Unterscheidung zwischen aktiver und geheilter Leishmaniose).

Okuläre Veränderungen	Patienten mit mukokutanen Läsionen n=18	Patienten mit rein kutanen Läsionen n=37
<b>Blepharitis</b>	2 11,1%	6 16,2%
<b>Madarosis</b>	3 16,7%	0 0
<b>Pterygium</b>	3 16,7%	15 40,5%
<b>Pinguecula</b>	5 27,8%	14 37,8%
<b>Konjunktivale Injektion</b>	5 27,8%	5 13,5%
<b>Hornhautnarben</b>	1 5,6%	3 8,1%

Tab.5: Veränderungen an vorderen Augenabschnitten und Adnexen bei Patienten mit mukokutanen bzw. kutanen Läsionen bzw. entsprechenden Narben  
(Angaben in absolut und relativ)

Anmerkung: Zwei der Patienten mit mukokutanen Läsionen wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung zusätzlich aktive kutane Läsionen auf.

Auffallend ist, dass alle drei Patienten, die Madarosis aufwiesen, an mukokutaner Leishmaniose mit Läsionen der Nasenschleimhaut litten. Man nimmt an, dass sich derartige teils sehr aggressive Läsionen vom Nasenrachenraum über die Tränenwege hin zu den Augen ausbreiten können [43].

Ebenso fällt auf, dass die Prävalenz der konjunktivalen Injektion bei den Patienten mit mukokutanen Läsionen mit 27,8% deutlich höher ist als bei jenen mit rein kutanen Läsionen (13,5%). Dies mag sich ebenso durch eine mögliche Ausbreitung mukokutaner Läsionen von der Nase über die Tränenwege erklären lassen.

Ansonsten lässt sich bei der Betrachtung der okulären Läsionen bei den Patienten mit rein kutanen Läsionen im Vergleich mit jenen mit mukokutanen Läsionen kein signifikanter Unterschied feststellen. Es kann davon ausgegangen werden, dass in allen untersuchten Fällen der Erreger *L.b.brasiliensis* für die Infektion verantwortlich war (Haupterreger der Leishmaniose in Paraguay; dieser Erreger wurde ausnahmslos aus allen angelegten Kulturen isoliert). Größere Unterschiede innerhalb des Patientenkollektivs würden sich möglicherweise bei verschiedenen Erregern erwarten lassen.

In jedem Fall raten die niedrigen Fallzahlen zu Vorsicht bei einer Interpretation.

Die in der Literatur oftmals erwähnten Destruktionen und Narbenbildungen im Tarsusbereich [46,50,51] fanden wir bei keinem unserer Patienten vor. Dies liegt sicherlich daran, dass nur bei einem unserer Patienten eine Läsion in unmittelbarer Nähe der Augen lokalisiert war (vgl. Kasuistik, Fall 1).

Ibrahim A. Abboud et al [43] zitieren Donatelli (1950) und Ghandolfi (1952), welche der Auffassung sind, dass die Bindehaut bei Patienten mit kutaner Leishmaniose selten betroffen ist. Dies widerlegt unsere Studie.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass die okulären Veränderungen an vorderen Augenabschnitten und Adnexen in der Patientengruppe vor allem Lider und Bindehaut betreffen. Dabei ist die Patientengruppe mit aktiven Läsionen wesentlich stärker betroffen als die Patientengruppe mit geheilten Läsionen, was die Annahme bestärkt, dass die Leishmaniose einen Entzündungsreiz an genannten Strukturen darstellen kann. Die Statistik unterstreicht diese Ergebnisse. Einzelne Fallbeschreibungen, die über entzündliche Veränderungen der vorderen Augenabschnitte bei kutaner und mukokutaner Leishmaniose berichten (vgl. Kap. 2.2.2 und 2.2.3), insbesondere an den Lidern, der Konjunktiva sowie der Kornea, erfahren durch diese Studie somit eine Bestätigung.

### 7.3 Augenhintergrund

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Veränderungen am Augenhintergrund in der Patientengruppe (aufgegliedert in Patienten mit aktiven und vernarbten Läsionen) und in der Kontrollgruppe.

Veränderungen wie beispielsweise **Fundus hypertonicus**, **Papillenexkavation**, **Drusen** und **diabetische Retinopathie** weisen erwartungsgemäß nur geringe zahlenmäßige Unterschiede in der Prävalenz auf. Sie sind mit der Leishmaniose in keinerlei ätiologischen Zusammenhang zu bringen.

Auffällig dagegen sind die unterschiedlichen Prävalenzen der Alterationen des Pigmentepithels, sowohl bei den verheilten **Chorioretinitis-Narben** als auch bei den **retinalen Pigmentepitheldefekten**. Vergleicht man die Patienten mit aktiven mit denen mit abgeheilten Läsionen, so wird deutlich, dass diese Alterationen häufiger bei letzterer Gruppe auftreten. In der Gruppe der Patienten mit aktiven Läsionen treten diese Veränderungen wiederum weitaus häufiger auf als in der Kontrollgruppe.

Okuläre Veränderungen	Patienten mit aktiven Läsionen n=33	Patienten mit vernarbten Läsionen n=22	Patienten gesamt n=55	Kontrollgruppe n=39
Retinopathia Hypertensiva	1 3,0%	0	1 1,8%	0
Retinopathia Diabetica	1 3,0%	0	1 1,8%	2 5,1%
Tiefe Papillen-Exkavation	1 3,0%	2 9,1%	3 5,5%	3 7,7%
Chorioretinitis	3 9,1%	2 9,1%	5 9,1%	2 5,1%
RPE-Defekte	4 12,1%	6 27,3%	10 18,2%	3 7,7%

Tab.6: Veränderungen am Augenhintergrund in der Patienten- und der Kontrollgruppe  
(Angaben in absolut und relativ)  
(RPE: *retinales Pigmentepithel*)

Nach dem  $\chi^2$ -Test sind diese Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant. Pigmentepitheldefekte sind eine häufige Reaktion der Netzhaut auf parasitäre Infekte. Sie können hier als post-entzündliche oder immunologische Veränderungen im Rahmen der Leishmaniose gedeutet werden.

InTabelle 7 werden wiederum Veränderungen am Augenhintergrund in der Patientengruppe aufgezeigt, diesmal in Abhängigkeit der Art der Läsionen (kutan oder mukokutan, keine Unterscheidung zwischen aktiv und abgeheilt).

Okuläre Veränderungen	Patienten mit mukokutanen Läsionen n=18	Patienten mit rein kutanen Läsionen n=37
Retinopathia hypertensiva	0	1 2,7%
Retinopathia diabetica	0	1 2,7%
Tiefe Papillenexkavation	1 5,6%	2 5,4%
Chorioretinitis	1 5,6%	4 10,8%
RPE-Defekte	4 22,2%	6 16,2%

Tab.7: Veränderungen am Augenhintergrund bei Patienten mit mukokutanen bzw. kutanen Läsionen (Angaben in relativ und absolut)

Anmerkung: s.o. bei Tab.5

(RPE: *retinales Pigmentepithel*)

Hierbei wird ersichtlich, dass sich auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels kaum Unterschiede ergeben: Die Prävalenz solcher Alterationen beträgt bei den Patienten mit rein kutanen Läsionen – hier überwiegen alte, vernarbte Chorioretinitis-Herde - insgesamt 27,0%, bei den Patienten mit mukokutanen Läsionen – hier finden sich vor allem Pigmentepitheldefekte - 27,8%.

Es war nicht bei allen Patienten möglich, den exakten Visus zu ermitteln (vgl. 5.4). In den 23 Fällen (entsprechend 41,8%) in denen dies gelang, zeigte sich, dass die Sehschärfe selbst bei älteren Patienten vergleichsweise hoch war. Dafür können neben genetischen Faktoren auch die Lebensgewohnheiten mit verantwortlich sein, welche in unseren Breiten unter Umständen früheren Sehschärfeverlust verursachen können.

Somit lässt sich sagen, dass am Augenhintergrund lediglich unspezifische Defekte und Veränderungen auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels

festgestellt wurden, welche keine funktionelle Einschränkung bzw. Auswirkung auf den Visus zur Folge haben. Sie sind nicht von der Art der Läsionen abhängig.

## 8 Zusammenfassung

Bisher wurden lediglich einzelne Fälle veröffentlicht, in denen über okuläre Veränderungen bei Patienten mit kutaner und mukokutaner Leishmaniose berichtet wurde. Diese betrafen die vorderen Augenabschnitte und Adnexe, wobei Blepharitis, Liddeformationen, Konjunktivitis und Keratitis die am häufigsten beschriebenen Veränderungen waren. Von der viszeralen Leishmaniose (Kala-Azar) wußte man aus großangelegten Studien aus China [68,69] sowie aus Einzelberichten [47,54,58,65,83], dass sie in großer Regelmäßigkeit Veränderungen auch am Augenhintergrund hervorruft, nämlich insbesondere retinale Blutungen und anteriore Uveitis.

Die vorliegende Arbeit sollte die Frage klären, ob sich bei der kutanen und mukokutanen Leishmaniose ebenso Veränderungen des Augenhintergrundes feststellen lassen und inwieweit bereits beschriebene Veränderungen der vorderen Augenabschnitte und Adnexe von epidemiologischer Relevanz sind.

In einem fünfmonatigen Zeitraum wurden in Paraguay 55 Patienten ophthalmologisch untersucht. Die Untersuchung erfolgte größtenteils in den Endemiegebieten Paraguays. Desweiteren untersuchten wir vor Ort 39 nicht-infizierte Kontrollpersonen. Dies ermöglichte einen direkten Vergleich beider Gruppen, da sie gleiche äußere soziale und klimatische Bedingungen aufwiesen. Die Diagnose bzw. deren Ausschluß stellten wir klinisch, mit Hilfe des Intrakutantests nach Montenegro, mit serologischen Methoden bzw. durch Erregernachweis.

Die Ergebnisse zeigen, dass zum einen entzündliche Veränderungen an vorderen Augenabschnitten sowie Adnexen weitaus häufiger in der Patientengruppe als im Kontrollkollektiv vorkommen. Andererseits finden sich die gleichen Veränderungen gehäuft bei den Patienten, welche noch aktive Läsionen aufweisen, im Vergleich zu jenen, deren Läsionen bereits

vernarbt sind. Blepharitis und korneale Stromaveränderungen in Form weißlicher Eintrübungen finden sich nach dem  $\chi^2$ -Test statistisch signifikant gehäuft bei den Patienten mit aktiven Läsionen im Vergleich mit der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ), ebenso konjunktivale Injektion ( $p < 0,025$ ). Dies weist darauf hin, dass die Leishmaniose hierbei als ursächlicher Faktor in Betracht zu ziehen ist.

Am Augenhintergrund fanden sich in der Patientengruppe gehäuft unspezifische Veränderungen auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels in Form von retinalen Pigmentepitheldefekten. Diese können als post-entzündliche oder immunologische Veränderungen nach einer Infektion mit *Leishmania spp.* gedeutet werden. Sie sind rein morphologischer Natur und haben keinerlei Auswirkungen auf den Visus. Es ergaben sich an der Netzhaut keine weiteren Auffälligkeiten, die ursächlich mit der Leishmaniose in Zusammenhang zu bringen wären.

Es fanden sich keinerlei Hinweise darauf, dass die Lokalisation der Läsionen Einfluß auf die Ausbildung okulärer Veränderungen hat. Dies läßt sich durch hämatogene und lymphogene Aussaat der Erreger im Organismus erklären, durch Autoinokulation, und im Falle mukokutaner Läsionen ebenso durch kontinuierliche Ausbreitung aus dem Nasopharynx über die Tränenwege zum Auge. Ebenso wenig scheint es von Bedeutung zu sein, ob die Läsionen kutan und/oder mukokutan sind.

Somit unterscheidet sich das okuläre Bild der kutanen und mukokutanen Leishmaniose grundlegend von dem der viszerale Leishmaniose (Kala-Azar).

Die Untersuchung weiterer Patienten mit kutaner und mukokutaner Leishmaniose wäre sicherlich wünschenswert, um durch eine größere Fallzahl die Untersuchungen weiter zu vertiefen.

## 9 Literatur

### 9.1 Literatur zur Leishmaniose

- [1] Alvar J., Cananete C., Gutiérrez.Solar B., Jiménez M., Laguna F., López-Vélez R., Molina R., MorenoJ.: **Leishmania and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: the First 10 Years**; Clinical Microbiol Reviews 1997;10(2): 298-319
- [2] Atias A: **Parsitología clínica**; Santiago de Chile 1991
- [3] Caballero-Granado F.J., López-Cortés L.F., Borderas F., Regordán C.: **Digital Necrosis Due to Leishmania Species Infection in a Patient with AIDS**; CID 1998; 26: 198-99
- [4] Chester Beaver P., Clifton Jung R., Wayne Cupp E.: **Clinical Parasitology**; Philadelphia <sup>9</sup>1984
- [5] Chulay J.D., Manson-Bahr P.E.C.: **Leishmaniasis**; in: Strickland G.T.: Hunter's Tropical medicine: 574-593, Philadelphia <sup>6</sup>1984
- [6] Donovan C.: **The etiology of one of the heterogeneous fevers of India**; BMJ 1903;2:1401
- [7] Fleck S.L., Moody A.H.: **Diagnostic Techniques in Medical Parasitology**; London 1988
- [8] García-Alonso M, Nieto C.G., Blanco A., Requena J.M., Alonso C., Navarrete I.: **Presence of antibodies in the aqueous humour and cerebrospinal fluid during leishmania infection in dogs. Pathological features at the central nervous system**; Parasite Immunol 1996; 18: 539-546
- [9] Gothe R., Nolte I., Kraft W.: **Leishmaniose des Hundes in Deutschland: epidemiologische Fallanalyse und Alternative zur bisherigen kausalen Therapie**; Tierärztl Prax 1997; 25: 68-73
- [10] Grevelink S.A., Lerner E.A.: **Leishmaniasis**; J Am Acad Dermatol 1996, 34: 257-271
- [11] Grimaldi G., Tesh R.B.: **Leishmaniasis of the New World: Current Concepts and Implications for Future Research**; Clinical Microbiological Reviews 1993, 6(3): 230-250

- [12] Grimaldi G., Tesh R.B., McMahon-Pratt D.: **A review of the geographical distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world**; Am J Trop Med Hyg 1989; 41(6):687-725
- [13] Kirk R., Hamad Sati M.: **Studies in leishmaniasis in the anglo-egyptian Sudan**; Trans R Soc Trop Med Hyg 1940, 34(2):213-216
- [14] Lainson R.: **The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology**; Trans R Soc Trop Med Hyg 1983; 77(5):569-596
- [15] Lang W.(Hrsg.): **Tropenmedizin in Klinik und Praxis**; Stuttgart 1996
- [16] Leishman W.B.: **On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India**; BMJ 1903;2:1376-7
- [17] Leventhal Russel R., Cheadle F.: **Medical Parasitology. A self-instructional text**; Philadelphia <sup>2</sup>1985
- [18] Longstaff J.A.: **Leishmaniasis in imported dogs in the United Kingdom; a potential human health hazard**; J Small Anim Pract 1983; 24:23-30
- [19] Magill A.J. et al: **Visceral infection caused by Leishmania tropica in veterans of operation desert storm**; N Engl J Med 1993; 19:328
- [20] Manson-Bahr P.E.C., Bell D.R.: **Manson's Tropical Diseases**; London <sup>20</sup>1996
- [21] Martínez J.E., Travi B.L., Valencia A.Z., Saravia N.G.: **Metastatic capability of Leishmania (Viannia) panamensis and Leishmania (Viannia) guyanensis in golden hamsters**; J Parasitol 1991; 77(5): 762-768
- [22] Mauel J., Behin R.: **Leishmaniasis: Immunity, Immunopathology and Immunodiagnosis**; in: Cohen S., Warren K.S.: Immunology of Parasitic Infections; Oxford <sup>2</sup>1982
- [23] Mayrink W. et al: **Histological observations on Montenegro's reaction in man**; Rev Inst Med trop Sao Paulo 1989; 31(4): 256-261
- [24] Mehlhorn H., Eichenlaub D., Löscher T., Peters W.: **Diagnostik und Therapie der Parasiten des Menschen**; Stuttgart <sup>2</sup>1995
- [25] Mendoza-León A., Shaw J.J., Tapia F.J.: **A Guide for the**

**Cutaneous Leishmaniasis Connoisseur**, in: F.J.Tapia: Molecular and Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Cutaneous Leishmaniasis; New York 1996

- [26] Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: **Boletín epidemiológico, República del Paraguay**; Asunción 1998
- [27] Morán M., Kasamatsu E., Vera M., Maciel J.D.: **Comportamiento sérico de anticuerpos IgG anti *Leishmania brasiliensis* de pacientes con leishmaniasis cutánea en Paraguay, pre y post tratamiento**; Annual Reports Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Asunción 1995
- [28] Nascimento M.D.S.B., Alcantara-Neves N.M., Muniz M.E.B., Nunes S.F., Paranhos M., Pontes de Carvalho L.C.: **Induction and modulation of the immune response to leishmania by Montenegro's skin test**; Trans R Soc Trop Med Hyg 1993, 87: 91-93
- [29] Neva F.A.: **Recent Advances in the Diagnosis and Management of leishmaniasis and American Trypanosomiasis**; in: Leech J.H., Sande M.A., Root R.K.: Parasitic infections: 243-253, New York 1988
- [30] Ngoka J.M., Mutinga M.J.: **Visceral Leishmaniasis in Kenya: The onset of an epidemic outbreak in the Machakos District of Kenya**; E Afr Med J 1978;55(7): 329-331
- [31] Oddone R.C.: **La intradermoreacción de Montenegro en la leishmaniasis tegumentaria**; Annual reports Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Asunción 1994
- [32] Opitz M.: **Hautmanifestationen bei der Leishmaniose des Hundes**; Tierärztl Prax 1996; 24 (3): 284-91
- [33] Pearson R.D., de Queiroz Sousa A.: **Clinical Spectrum of Leishmaniasis**; CID 1996, 22: 1-13
- [34] Pozzoli L., Velázquez G., Guillén I., Ferreira M.E., Morán M., Maldonado M., Monzón M.I., Tomassone M., Meza T.: **Estudio serológico para la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas en el Paraguay**; in : Annual reports, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Asunción 1995: 90-103
- [35] Ross R.: **Note on the bodies recently described by Leishman**

**and Donovan**; BMJ 1902;2:1261-2

- [36] Ross R.: **Further notes on Leishman's bodies**; BMJ 1903;2:1401
- [37] Santrich C., Segura I., Arias A.L., Saravia N.G.: **Mucosal disease caused by Leishmania braziliensis guyanensis**; Am J Trop Med Hyg 1990; 42(1):51-55
- [38] Secretaría técnica de planificación, Dirección general de estadística, encuesta y censos: **Atlas Censal, República del Paraguay**, Asunción 1993
- [39] Symmers W.St.C.: **Leishmaniasis acquired by contagion. A case of marital infection in Britain**; Lancet 1960; 1(1):127-132
- [40] Sypek J.P., Wyler D.J.: **Host defense in leishmaniasis**, in: Leeck J.H., Sande M.A., Root R.K.: **Parasitic infections:221-241**, New York 1988
- [41] Weigle K.A. et al: **Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: A comparison of seven methods**; Am J Trop Med Hyg 1987; 36(3): 489-496
- [42] World Health Organization: **The Leishmaniasis**; Geneva 1984

## 9.2 Ophthalmologische Literatur

- [43] Abboud I.A., Ragab H.A.A., Hanna L.S.: **Experimental ocular leishmaniasis**; Br J Ophthal 1970; 54:256-262
- [44] Abdel-Hameed A.A., Hassan M.E.A., Abdalla K.M., El-Basha A., Ahmed B.O., Mohammedani A.A.: **Two cases of ocular leishmaniasis**; Trop Geogr Med 1990;43(1-2):91-93
- [45] Albert,D.M.: **Principles and Practice of Ophthalmology**, Vol.3; Philadelphia 1994
- [46] Albert,D.M.: **Principles and Practice of Ophthalmology**, Vol.5; Philadelphia 1994
- [47] Bhaduri B.N.: **Retinal haemorrhages in Kala-Azar**; Br J Ophthal 1927;11:523-524

- [48] Bhaduri B.N.: **A case of opacities of the lens occurring as a sequel to an attack of kala-azar**; Br J Ophthal 1927;11:524
- [49] Bialasiewicz A.A., Balmes R., Busse H.: **Einseitige chronisch-granulomatöse Blepharitis als Leitbefund der orientalischen Leishmaniose in Deutschland**; Klin Mbl Augenheilk 1992(200):219-223
- [50] Bialasiewicz A.A., Klauß V., Knothe H., Kramer A., Werner H.-P.: **Infektionskrankheiten des Auges**; Stuttgart 1995
- [51] Cairns J.E.: **Cutaneous leishmaniasis (oriental sore). A case with corneal involvement**; Br J Ophthal 1968; 52:481-483
- [52] Carvalho, A.A.de: **Zu einem Fall von Leishmaniosis des Auges**; Zentral.Bd.VIII 1923:24-25
- [53] Chu F.C., Rodrigues M.M., Cogan D.G., Neva F.A.: **Leishmaniasis affecting the eyelids**; Arch Ophthalmol 1983; 101:84-91
- [54] Dechant W., Rees P.H., Kager P.A., Klauss V., Adala H.: **Post kala azar uveitis**; Br J Ophthal 1980;64: 680-683
- [55] Cock K.M.de, Rees P.H., Klauss V., Kasili E.G., Kager P.A., Eeftink Schattenkerk J.-K.M.: **Retinal hemorrhages in kala-azar**; Am J Trop Med Hyg 1982; 31(5):927-930
- [56] Dorion T.: **Manual of ocular fundus examination**; Boston 1998
- [57] Dusseldorp M.: **Amerikanische Hautleishmaniosis mit Augenkomplicationen**; Zentral.Bd.XX 1929:467-468
- [58] El-Hassan A.M., El-Sheikh E.A., Eltoum I.A., Ghalib H.W., Ali M.S., Zijlstra E., Satti M.M.: **Post-kala-azar anterior uveitis: demonstration of leishmania parasites in the lesion**; Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1991; 85: 471-473
- [59] Ferry A.P.: **Cutaneous leishmaniasis (oriental sore) of the eyelid**; Am J Ophthalmol 1977;84(3):349-353
- [60] Fraunfelder F.T., Hampton Roy F.: **Current ocular therapy**, Vol.3; Philadelphia 1990
- [61] Fröhlich S.J.: **Beteiligung der Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis) am inneren Auge**; Doktorarbeit Ludwig-Maximilians-Universität, München 1998, veröffentlicht in:

Ophthalmologie 1997;94:206-210

- [62] Gandolfi C.: **La leishmaniosi oculare in Abruzzo**; Arch Ottalmol 1952;56:59-64
- [63] García-Alonso M., Blanco A., Reina D., Serrano F.J., Alonso C., Nieto C.G.: **Immunopathology of the uveitis in canine leishmaniasis**; Parasite immunology 1996; 18:617-623
- [64] Gass J.D.M.: **Stereoscopic Atlas of Macular Diseases**; St.Louis 41997
- [65] Gosh J.B.: **Phlyctenular conjunctivitis in Kala-Azar**; Ind Ped 1991;28:1531
- [66] Guerra R., Tosi P., Molinelli G.: **Leishmaniasis of the lid in Tuscany**; Ophthalmologica 1974;168:193-196
- [67] Kean B.H., Sun T., Ellsworth R.M.: **Ophthalmic Parasitology**; New York 1991
- [68] Lee T.P.: **Ocular findings in kala-azar in central china**; Am J Ophthalmol 1924;7:835-837
- [69] Ling W.P.: **Ocular changes in kala-azar in Peking**; Am J Ophthalmol 1924;7:829-834
- [70] McConnell E.E., Chaffee E.F., Cashell I.G., Garner F.M.: **Visceral leishmaniasis with ocular involvement in a dog**; J Am Vet Med Assoc 1970;156(1-6):197-203
- [71] Metelkin A.I.: **Zur Frage der diagnostischen Bedeutung von Keratitis und Konjunktivitis bei der Leishmaniose der Hunde**; Arch Schiffs- u Tropen-Hyg 1928;32:41-43
- [72] Molleda J.M., Novales M., Ginel P.J., Fernández A., López R.: **Clinical and histopathological study of the eye in canine leishmaniasis**; Isr J Vet Med 1993;48:173-178
- [73] Morgan G.: **Case of cutaneous leishmaniasis of the lid**; Br J Ophthal 1965; 49:542-545
- [74] Nandy A., Addy M., Chowdhury A.B.: **Leishmanial blepharoconjunctivitis**; Trop Geogr Med 1991;43:303-306
- [75] O'Neill D.P., Deutsch J., Carmichael A.J., Taylor R.: **Eyelid leishmaniasis in a patient with neurogenic ptosis**; Br J Ophthal

1991; 75: 506-507

- [76] Recupero E.: **Contributo alla conoscenza delle alterazioni oculari nella leishmaniosi interna infantile**; Arch ottalmol 1954; 58:343-368
- [77] Rentsch F.J.: **Klinik und Morphologie der Leishmaniose der Lider**; Klin Mbl Augenheilk 1980; 177:75-79
- [78] Roizenblatt J.: **Interstitial keratitis caused by american (mucocutaneous) leishmaniasis**; Am J Ophthalmol 1979; 87:175-179
- [79] Roze M.: **Manifestations oculaires de la leishmaniose canine**; Rec Méd Vét 1986; 162(1):19-26
- [80] Sodaify M., Aminlari A., Resaei H.: **Ophthalmic leishmaniasis**; Clin Exp Dermatol 1981;6:485-488
- [81] Tabbara K.F., Hyndink R.A.: **Infections of the eye**; Boston <sup>2</sup>1996
- [82] Tasman W., Jaeger E.A.: **Atlas of Clinical Ophthalmology**; New York 1996
- [83] Tassman W.S., O'Brien D.D., Hahn K.: **Retinal lesions in kala-azar**; Am J Ophthalmol 1961;50:161-163

## 10 Anhang

Patienten (Nr.)	Kriterium 1	Kriterium 2	Kriterium 3	Kriterium 4	Kriterium 5
1	X	X			
2	X	X			
3	X	X		X	
4	X	X		X	
5	X	X	X	X	
6	X	X			
7	X	X			
8	X	X	X		
9	X	X			
10	X	X			
11	X	X		X	
12	X	X		X	
13	X	X		X	
14	X	X			
15		X	X		X
16		X			X
17		X			X
18		X			X
19		X			X
20		X			X
22		X			X
23	X	X		X	
24	X	X			
25	X	X			
26	X	X	X		
27	X	X			
28	X	X			
29	X	X			
30	X	X			
31	X	X			
32	X	X			
33	X	X			

34	X	X			
35	X	X			
36	X	X			
37	X	X	X		
38	X	X	X		
40	X	X	X		
41	X	X			X
43		X	X		X
44	X	X	X		X
45	X	X	X		X
46		X			X
47	X	X	X		X
48	X	X			X
49	X	X	X		X
50		X			X
51	X	X			
52	X	X			
53	X	X			
54	X	X			
55	X	X	X		X
56	X	X	X		
57	X	X			X
58	X	X	X		

Tab.7: Erfüllte Einschlusskriterien in der Patientengruppe

- 1) positiver Intrakutantest
- 2) typische kutane/mukokutane Läsion bzw. Narbe
- 3) positive Serologie
- 4) Erregernachweis
- 5) Heilung unter spezifischer Medikation

*Anmerkung: Die Patienten mit den Nummern 21, 39, 42 und 59 erfüllten die Einschlusskriterien nicht*

HAY 52 AFECTADOS EN CAPIIBARY

## Alerta en Salud ante nuevos casos de leishmaniosis

*Enfermedad, si no es tratada a tiempo, produce mutilaciones y lleva a la muerte. En Paraguay se conocen cuatro grandes zonas endémicas. Ministerio asiste con medicamentos si los casos son reportados.*

El surgimiento de una especie de epidemia de leishmaniosis en la zona de Capiibary (Departamento de San Pedro), donde 52 personas —incluidos bebés meses— están afectadas, puso en alerta en la víspera a Salud Pública, que tiene registradas en el país por lo menos cuatro grandes zonas endémicas de gravedad fluctuante.

Si bien no existe una declaración de emergencia, un equipo del Senepa fue movilizado inmediatamente hasta el lugar para proveer a los enfermos de insumos —Pentostán y jeringas— como tratamiento curativo.

La enfermedad, producida por un parásito existente en los animales preferentemente silvestres y

transmitida a los humanos por flebótomos (especie de mosquito o *carachá*), genera llagas persistentes y si no es tratada a tiempo en dos o tres años afecta zonas de la laringe, fosas nasales y otros cartílagos que mutila progresivamente hasta llevar a la muerte.

Walberto Piñáñez, epidemiólogo y responsable de Planificación del Ministerio de Salud, explicó que el tipo de leishmaniosis conocido en el país es la *Leishmania brasiliensis*, que se transmite con mayor asiduidad en las zonas de desmontes y nuevos asentamientos, en tanto en las áreas urbanas existe otro tipo ubicado en los perros.

En Paraguay, explicó el profesional, existen zonas



Walberto Piñáñez

endémicas como Alto Paraná, Canindeyú, San Pe-

nisterial a través del Senepa que provee medicamentos gratuitamente a los afectados.

Piñáñez explicó que el tratamiento efectivo de la leishmaniosis debe hacerse en la etapa aguda y que de no actuarse a tiempo el parásito se instala en determinadas zonas del cuerpo, provocando mutilaciones irreversibles "y aunque se detiene no se cura".

Uno de los aspectos que tornan costosos los tratamientos del mal cutáneo-mucoso es el alto precio de los medicamentos utilizados, ya que cada frasco alcanza unos 300 mil guaraníes, aunque Salud Pública provee medicina a los afectados una vez que se reportan los casos.

Un equipo del Senepa fue movilizado para asistir a los 52 enfermos de Capiibary, entre ellos bebés de meses.

dro y Caazapá, donde los casos fluctúan anualmente entre 200 a 500 y son asistidos por un programa mi-

**Qué es leishmaniosis**

**Definición:** enfermedad producida por un parásito y transmitida de los animales al hombre a través del *carachá* (especie de mosquito).

**Característica:** aparece en forma de llagas o úlceras redondeadas y persistentes en las partes del cuerpo donde se produjo la picadura. Si no se medica a tiempo produce mutilaciones en los cartílagos.

**Tratamiento:** el tratamiento efectivo se realiza en su fase aguda donde todavía es curable. Se utilizan preferentemente el Pentastón y Glucantine. Salud Pública provee medicamento a los afectados.



Abb.30: aus „Última hora“, 14.02.1998

**PREOCCUPANTE: HAY GRANDES ZONAS ENDEMICAS**

# Salud asiste sólo a 800 casos de leishmaniasis

**Autoridades reconocen que existe un subregistro de mucha gente que no es tratada. La enfermedad llega a ser mortal si no se trata a tiempo. Se gastan al año G. 900 millones en medicamentos.**

Unos 800 casos oficiales de leishmaniasis atiende actualmente el Ministerio de Salud Pública sin contar el subregistro por el que un número considerable e impreciso está sin asistencia sanitaria.

Así indicó el responsable interno de epidemiología de la Secretaría de Estado, Carlos N. González, quien aparte de indicar que en provisión de medicamentos para tratamientos (con penicilina y otros insusos) se gastaron G. 900 millones al año en los últimos 3 períodos, las ganas de tomar alcohol de los campesinos impide el buen resultado de las medicaciones.

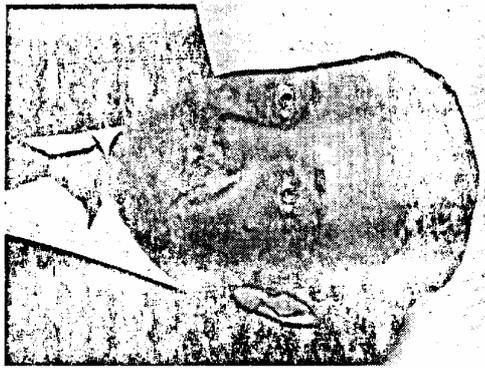
La enfermedad cutánea tras detectarse 52 casos mucosa producida por un parásito transmitido de animales silvestres a los humanos en Capibary y reconocerse a nivel de Salud Pública la existencia de por lo menos 4

**El personal destacado a la cobertura de la leishmaniasis tiene precisas instrucciones de detectar a los infectados y que sean asistidos en los centros de salud**

nos a través de un mosquito grandes zonas endémicas en (caracal), cobró nuevamente el país (Alto Paraná, San Pedro de discussion pública en estos días, Caazapá y Camindeyú).

González, quien también funge de titular del Senepa, institución que tiene a su cargo un limitado programa de atención a la leishmaniasis, refirió que el ministerio trata a unos 800 infectados de mucha gente que no accede a los servicios de salud para ser tratada.

El funcionario adelantó que el personal destacado a la cobertura del problema de leishmaniasis tiene precisas instrucciones de detectar a los infectados y que sean asistidos en los centros de salud "porque el tratamiento debe ser hecho por médico capacitado no sólo enfermeros".



Dr. Carlos Nicolás González, titular Instituto de epidemiología del Ministerio de Salud Pública.

## DE INSECTO A PERSONA

La enfermedad, asidua en los nuevos asentamientos, no es transmitida de persona a persona pero sí a través de insectos -adivirtió González- al tiempo de indicar que no hay forma de prevención porque se requeriría fumigar todos los bosques del país donde viven los vectores. Asimismo dijo que si el mal no es tratado a tiempo conduce a la muerte.

A decir de González, la Argentina y el Brasil también constituyen zonas endémicas de leishmaniasis que registran la misma situación de índices fluctuantes y no-madras que Paraguay por la movilidad de la gente.

Abb.31: aus „Última hora“, 17.02.1998

# Inquieta un brote de leishmaniasis

En Puerto Esperanza ya se contabilizan más de 40 casos. La Gendarmería buscó nuevos infectados casa por casa

Todo comenzó cuando una amiga llamó muy preocupada al doctor Lucio Acosta porque su hijo tenía una úlcera en la piel que no cicatrizaba. El médico, un anatomopatólogo, jefe del Servicio de Patología del hospital Madariaga (Posadas, provincia de Misiones), preparó su maletín el último fin de semana de junio y viajó 300 kilómetros para visitarla.

Cuando llegó al lugar la localidad de Puerto Esperanza, tuvo un recibimiento sorpresivo: junto al hijo de su amiga lo esperaba una multitud. Todos tenían llagas similares; violáceas y de diámetros mayores a una pelota de tenis. Todos querían que el médico los revisara.

Pero Acosta no tenía el material necesario como para realizar semejante cantidad de tests. A simple vista notó, parecía que todas las personas padecían de *leishmaniasis braziliensis*.

"Hace treinta años que estudio las enfermedades subtropicales dijo el médico en diálogo telefónico con LA NACIÓN, pero nunca había visto algo así. Este tipo de leishmaniasis no es frecuente en Misiones. Sólo se registran dos o tres casos por año. Logré tomar muestras de 30 personas... ¡todas fueron positivas!"

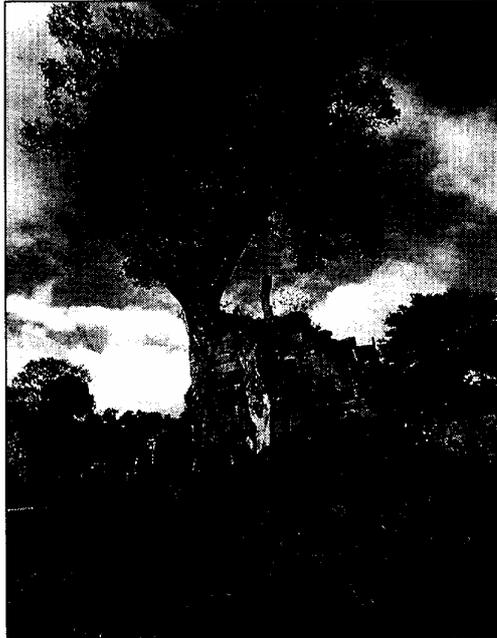
Al volver a Posadas, el médico informó inmediatamente sobre este principio de epidemia al Ministerio de Salud de la provincia que, dice, ya está tomando medidas.

## Una situación alarmante

El *Leishmania braziliensis* es un parásito que llega al cuerpo del ser humano por medio de un mosquito que funciona como vector. En el Norte argentino, al insecto se lo conoce como *carachai* (de la variedad de flebótomo y del género de *Lutzomya*).

El mosquito se contagia cuando pica un mamífero infectado. Una vez que tiene los parásitos en su interior, propaga la enfermedad a todos los mamíferos que pica luego.

Entonces se forma una roncha que, a los pocos días, se transforma en una úlcera capaz de superar los 10 centímetros de diámetro. La herida tarda meses en cerrarse. En algunos



En Misiones, el brote de leishmaniasis batió todos los récords

El riesgo mayor se corre entre el primero y el segundo año de haber padecido la úlcera inicial. Este es el momento en que el parásito puede atacar las mucosas y cartilagos nasales, de la boca, de la faringe y de la tráquea. En los casos graves, produce la caída del tabique nasal.

Para los pobladores del norte misionero, la situación es muy alarmante. Rápidamente, el gobierno de la provincia envió a la región 1200 frascos de *glucantime*, la droga con la que se puede curar esta parasitosis. Para esto es necesaria la aplicación de 15 dosis inyectables, una por día. Luego de una pausa de entre uno y dos meses, se vuelve a aplicar otras 15 dosis.

## El récord de Puerto Esperanza

Cuarenta y dos son los casos confirmados en Puerto Esperanza, una cantidad que duplica los registros en las últimas dos décadas. Se sospechan muchos más, ya que todos estos casos pertenecen al único barrio que recibió la visita médica.

Gendarmería colabora tocando puertas casa por casa, en busca de posibles enfermos.

situación. "Se fumiga la zona para matar al mosquito y ya se ha enviado la cantidad de droga necesaria para curar la parasitosis -aseguró-. Sin embargo, esto no es suficiente. Puerto Esperanza está ubicado a orillas del río Paraná. Justo enfrente se encuentra un pueblito paraguayo muy pequeño (no llega a los 1000 habitantes), donde ya se cuentan 70 casos. Hemos dado aviso al Paraguay y le pedimos que tome medidas, porque si no trabajamos en conjunto esto no se va a solucionar. Nosotros mismos fumigaríamos al pueblo vecino si el gobierno paraguayo nos lo pidiera."

## Perros en peligro

Los médicos de la zona están empezando a interiorizarse de las características y tratamientos de esta dolencia.

"Mi primer caso fue a principios de año -recordó Guillermo Gamberini, médico de Puerto Esperanza-. Al principio no supe de qué se trataba. Es

que no había vuelto a hablar de la enfermedad desde hacía 20 años, cuando era un estudiante. A mis colegas les pasó lo mismo. Los bioquímicos, por ejemplo, ahora ya saben cómo realizar todos los análisis."

La manera de comprobar una sospecha es muy sencilla. Se toma una pequeña porción de tejido del borde de la herida (*biopsia*), o se extrae una muestra frotando la llaga. Luego se analiza lo obtenido para determinar la posible presencia de parásitos dentro de las células macrófagas.

También existe un análisis parecido a la *reacción Mantoux*. Se trata del de *Montenegro*, que permite detectar al intruso, aun sin llagas a la vista.

Para prevenir, los especialistas recomiendan utilizar mosquiteros y controlar a los animales domésticos que puedan presentar síntomas. La Organización Mundial de la Salud, en casos de epidemia en regiones tropicales, ha llegado a aconsejar la eliminación de los perros de los que se sospeche, que puedan poseer la parasitosis.

El Ministerio de Salud de la provincia todavía no ha dado esta recomendación. Mientras tanto, algunos pobladores ya están tratando de conseguir la droga que utilizan los norteamericanos.

## 11 Danksagung

Herrn Prof.Dr.V.Klauß, meinem Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas. Durch ihn bekam ich Gelegenheit, Auslandserfahrung in einem faszinierenden Land zu erwerben und über die Arbeit hinaus Einblicke in gänzlich andere Strukturen und Denkweisen zu erhalten. Er unterstützte durch wertvolle Hilfe die Präsentationen der Arbeit und war stets ein geduldiger, wohlwollender Ansprechpartner. Zudem vermittelte er die Finanzierung durch die Georg und Hannelore Zimmermann - Stiftung, die die Arbeit ermöglichte und der ich hierfür ebenfalls großen Dank schulde.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Dr. H.Miño de Kaspar für die Betreuung auch in Paraguay. Ihre Tatkraft und ihr wissenschaftliches Engagement beeindruckten mich stets. Insbesondere danke ich ihr für ihre Ratschläge bei der Vorbereitung der Vorträge sowie für ihre Unterstützung auf dem Kongreß in Peking.

Frau B.Partsch möchte ich für ihre zuverlässige und stets freundliche Hilfe danken. Ebenso schulde ich Herrn H.Kröhn sowie dem Photolabor der Augenklinik Dank für ihre große Mühe bei den Vorbereitungen für die Präsentationen der Arbeit.

Auf paraguayischer Seite möchte ich dem Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) für die wertvolle Zusammenarbeit danken, insbesondere dem Direktor, Herrn R.Moreno Azorero, aber auch Frau Dr. A.Rojas de Arias, Leiterin der Tropenmedizinischen Abteilung. Sie war eine große Hilfe bei der Organisation und Durchführung der Arbeit und hatte stets ein offenes Ohr für Fragen und Probleme.

Herrn Dr.R.Oddone danke ich für seine Ratschläge und Denkansätze, für die Vermittlung einiger Patienten und für seine Hilfe bei der Diagnostik.

Frau B. Cabral, Frau Dr.M.M.Tomassone und Frau Dr.N.Vera de Bilbao schulde ich Dank für ihre Hilfe bei Blutentnahme, Durchführung des Intrakutantests, Übersetzung und serologischer Diagnostik. Danken möchte ich auch unserem unverzichtbaren, zuverlässigen Chauffeur,

Herrn E. Benítez, der trotz „El Ninos“ den Landrover stets souverän steuerte und den Weg selbst zu kleinsten Ortschaften sicher fand.

Ebenso danke ich der Augenklinik und den Augenärzten in Asunción, hierbei insbesondere Frau Dr.E.Cabrera und Herrn Dr.R.Monzón für ihre Bereitschaft, auch an ihren freien Wochenenden unbequeme, lange Fahrten auf sich zu nehmen und Patienten in Endemiegebieten zu untersuchen.

Dank schulde ich auch Herrn Dr.H.Mayer; ebenso Herrn Dr.M.Stowasser für wertvolle Ratschläge.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für die Unterstützung, insbesondere meinem Vater, Herrn StD P.Wunderle.

## 12 Lebenslauf

Name: Ingrid Isolde Helene Wunderle  
Wohnort: Faltergatter 30, 82393 Iffeldorf  
Geburtsdatum: 08.03.1975  
Geburtsort: Nürnberg  
Eltern: StD Karl-Peter Wunderle  
StRin Waltraud Wunderle, geb. Mayer

### Schulbildung

- 1981/82: Billroth-Grundschule in Nürnberg
- 1982-87: Deutsche Schule Madrid
- 1987-94: Gymnasium Penzberg, 01.07.1994: Allgemeine Hochschulreife, Durchschnittsnote 1,5

### Studium

- November 1994: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Technischen Universität München
- Oktober 1997 – März 1998: Durchführung der Untersuchungen zur Doktorarbeit in Paraguay
- September 2000: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität München
- Oktober 2001: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

- Ophthalmologie: Kopfklinikum Erlangen  
Augenklinik am Rechts der Isar, München  
Deutsches Hospital, Buenos Aires  
British Hospital, Buenos Aires
- Gynäkologie: Städtisches Klinikum Pforzheim

- Allgemeinmedizin: Hausarztpraxis in Seeshaupt
- Innere Medizin: Internistische Praxis in Pforzheim  
Deutsches Hospital, Buenos Aires
- Infektiologie: Hospital Muniz, Buenos Aires
- Pathologie: British Hospital, Buenos Aires

### **Praktisches Jahr (PJ)**

- 16.10.2000-04.02.2001: Augenheilkunde an der Augenklinik der LMU
- 05.02.-27.05.2001: Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Starnberg
- 28.05.-16.09.2001: Chirurgie am Kreiskrankenhaus Starnberg

### **Präsentationen der Doktorarbeit**

- 23.09.–26.09.1999: **97. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berlin** (Ophthalmologe [Suppl.1] 96:148, Abstract V 598.)
- 06.-10.09.1999: **IAPB** [International Assembly for the prevention of Blindness], **6<sup>th</sup> General Assembly in Peking** (Abstract WE 22)
- 18.-22.10.1999: **Tropenophthalmologischer Kurs** an der Augenklinik der LMU, München
- 19.1.2000: **Tropenmedizinisches Seminar**, Medizinische Klinik Ziemssenstraße, LMU München
- 16.-20.10.2000: **Tropenophthalmologischer Kurs** an der Augenklinik der LMU, München