

**Aus der Tropenmedizinischen Abteilung  
der Missionsärztlichen Klinik Würzburg  
Chefarzt: Prof. Dr. med. Klaus Fleischer**

**Auswertung der Aktivitätendokumentationen  
des Schlafkrankheitskontrollprogramms**

***ANGOTRIP* in Angola**

**1995 – 2002**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Jens Heyder-Musolf  
aus Bielefeld**

**Würzburg, Juli 2004**

**Referent: Prof. Dr. med. Klaus Fleischer**  
**Korreferentin: Prof. Dr. med. Heidrun Moll**  
**Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl**

**Tag der mündlichen Prüfung: 22. März 2006**

**Der Promovend ist Arzt**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1 - 34</b>
1.1. Politische Situation in Angola	1
1.2. Medizinische Probleme in Angola	2
1.3. Schlafkrankheit in Angola, die „Krankheit des Krieges“	3
1.4. ANGOTRIP-Programm	6
1.5. Behandlungszentren	8
1.5.1. Provinz Uige	9
1.5.2. Provinz Kuanza Norte	10
1.5.3. Provinz Zaire	10
1.6. Trypanosomiasis	11
1.6.1. Verbreitung	11
1.6.2. Historisches	12
1.6.3. Parasitologie	14
1.6.4. Krankheitsbild	17
1.6.4.1. Stadium I (Hämolymphtisches Stadium)	17
1.6.4.2. Stadium II (Meningoenzephalitisches Stadium)	19
1.7. Diagnosestellung der Schlafkrankheit	21
1.8. Prävention und Kontrolle der Schlafkrankheit	22
1.9. Therapie der westafrikanischen Schlafkrankheit	23
1.9.1. Therapie im Stadium I	25
1.9.2. Therapie im Stadium II	25
1.10. Medikamente	26
1.10.1. Suramin	26
1.10.2. Pentamidin	27
1.10.3. Melarsoprol	28
1.10.4. Eflornithin	31
1.10.5. Nifurtimox	33

<b>2. Material und Methoden der Diagnostik und Therapie von Patienten</b>	<b>34 - 39</b>
2.1. Passive Fallsuche	35
2.2. Aktive Fallsuche	35
2.3. Vektorkontrolle	36
2.3.1. Tsetse-Fliegen-Fallen	36
2.4. Diagnostische Untersuchungsverfahren zum Erregernachweis	37
2.4.1. Lymphknotenaspiration	37
2.4.2. Blutuntersuchung	37
2.4.3. Serologische Nachweisverfahren	38
2.4.4. Liquoruntersuchung	39
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>39 -76</b>
3.1. Teil I	40
3.1.1. Untersuchte Bevölkerung	40
3.1.2. Aktive und Passive Fallsuche	41
3.1.3. Einsatz des <i>CATT</i> als Screeningmethode	42
3.1.4. Diagnostizierte Patienten im Stadium I und II	45
3.1.5. Behandelte Patienten im Stadium I und II	46
3.1.6. Verhältnis der diagnostizierten Patienten zu den <i>CATT</i> -positiven Patienten bei der AF und PF (= Positiver Vorhersagewert des <i>CATT</i> )	48
3.1.7. Verhältnis der diagnostizierten Patienten zu der untersuchten Bevölkerung (=Bestätigte Fälle mit Schlafkrankheit)	49
3.1.8. Verstorbene Patienten und Sterblichkeitsrate im Stadium I und II	49
3.1.9. Resistente Fälle und entwickelte Enzephalopathie nach Melarsoprol-Gabe	51
3.1.10. Vektorkontrollmaßnahme Tsetse-Fliegen-Fallen	51
3.2. Teil II	52
3.2.1. Daten der Erstuntersuchungen	52
3.2.1.1. Erstuntersuchung und Stadieneinteilung	52
3.2.1.2. Verteilung nach Geschlecht und Liquorzellzahl	55
3.2.1.3. Verteilung nach Alter und Geschlecht	55

3.2.1.4.	Verteilung nach Alter und Liquorzellzahl	56
3.2.1.5.	Verteilung nach <i>CATT</i> -Ergebnis und Liquorzellzahl	56
3.2.1.6.	Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Liquorzellzahl	57
3.2.1.7.	Verteilung nach Blut-Befund und Liquorzellzahl	58
3.2.1.8.	Verteilung nach Titer-Befund und Liquorzellzahl	58
3.2.1.9.	Verteilung nach <i>CATT</i> -Befund und Titer-Ergebnis	59
3.2.1.10.	Verteilung nach Blut-Befund und Titer-Ergebnis	60
3.2.1.11.	Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Titer-Ergebnis	60
3.2.1.12.	Verteilung nach Trypanosomen-Befund im Liquor und Titer-Ergebnis	61
3.2.1.13.	Verteilung nach Blut-Ergebnis und Lymphknoten-Befund	61
3.2.1.14.	Verteilung nach <i>CATT</i> -Ergebnis und Trypanosomen-Befund im Liquor	62
3.2.1.15.	Verteilung nach <i>CATT</i> -Befund und Lymphknoten-Ergebnis	62
3.2.1.16.	Verteilung nach <i>CATT</i> -Befund und Blut-Ergebnis	63
3.2.1.17.	Verteilung nach Trypanosomen-Befund Im Liquor und Blut-Ergebnis	63
3.2.1.18.	Verteilung nach Trypanosomen-Befund im Liquor und Lymphknoten-Befund	63
3.2.1.19.	Verteilung nach Trypanosomen-Befund im Liquor und Liquorzellzahl	64
3.2.1.20.	Doppelzentrifugation des Liquors	64
3.2.2.	Kontrolluntersuchungen	65
3.2.2.1.	Übersicht	65
3.2.2.2.	Stadium I	65
3.2.2.3.	Stadium II a	68
3.2.2.4.	Stadium II b	71
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>77 - 90</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>90 - 92</b>
<b>6.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>92 - 93</b>

<b>7. Verzeichnis der Abbildungen, Bilder, Diagramme, Grafiken und Tabellen</b>	<b>94 - 95</b>
<b>Anhang</b>	<b>96 - 100</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>101 - 107</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Politische Situation in Angola

Das Land Angola, mit der Hauptstadt Luanda, liegt im Südwesten des afrikanischen Kontinents. Seine Bevölkerung lebt größtenteils in tiefer Armut, und dies obwohl Angola über reiche Bodenschätze (Diamanten, Erdöl), fruchtbaren Boden und ausreichende Wasservorkommen verfügt. Grund hierfür ist ein seit fast 40 Jahren ununterbrochen geführter Krieg. 1961 begann der Kampf als Befreiungskrieg gegen die portugiesische Kolonialherrschaft, der 1975 mit der Unabhängigkeit Angolas endete. Seitdem herrschte Bürgerkrieg zwischen der einst „kommunistischen“ *MPLA*-Regierung (*Movimento Popular de Libertação de Angola*) und der einst „pro-westlichen“ Rebellenbewegung *UNITA* (*União Nacional para a Independência Total de Angola*). Beiden Parteien geht es um Macht, sowie um Erdöl im Norden und Diamanten im Nordosten des Landes <sup>(1)</sup>. Nach 20 Jahren Unruhen schien 1994 ein dauerhafter Frieden in Sicht, doch die Kämpfe zwischen den *UNITA*- und den *MPLA*-Truppen begannen, trotz Friedensbemühungen der *UNO* (*United Nations Organization*), erneut. Seit 1998 erlebte Angola eine gewaltsame Rückkehr des Bürgerkrieges, der zur weiteren Zerstörung des ehemals reichen Landes führte <sup>(2, 3, 4)</sup>. Das Friedensabkommen zwischen der angolanschen Regierung und der *UNITA*, unterzeichnet am 21. November 2002 <sup>(5)</sup>, könnte der Beginn von Fortschritt und Stabilität im Land Angola sein <sup>(6)</sup>. Dennoch ist die politische und militärische Situation weiterhin instabil, ein Ausbruch neuer Kämpfe in den einzelnen Provinzen kann jederzeit erfolgen. Der Krieg hat schon über 500.000 Opfer in der angolanschen Bevölkerung gekostet, vielleicht sogar wesentlich mehr, wenn man die indirekten Kriegsfolgen einrechnet. Über vier Millionen Bürgerkriegsflüchtlinge sind auf der Flucht im eigenen Land <sup>(4)</sup> und in die Nachbarländer und versuchen, zwischen den Trümmern zerschossener Städte oder in abgelegenen Regionen ganz auf sich allein gestellt, zu überleben. Trotz des „Ottawa-Abkommens“ <sup>(4)</sup> verlegten die Machthaber in den endlosen Wäldern und Savannen Angolas ohne Rücksicht auf die Zivilbevölkerung Minen, überwiegend auf Straßen und Wegen, die von den Bauern und anderen Zivilpersonen benutzt werden, und nahmen so in Kauf, dass zigtausend Menschen durch Landminen zu Krüppeln wurden <sup>(5)</sup>.

## **1.2. Medizinische Probleme in Angola**

Es wird geschätzt, dass ca. 4 Millionen Menschen von internationaler Lebensmittelhilfe abhängig sind <sup>(5)</sup>. Für die durch Krieg und Unruhen stark betroffene Bevölkerung - viele Angolaner sind psychisch und physisch schwerst traumatisiert - resultiert aus den langen Konflikten, der Misswirtschaft und mancher politischer Fehlentscheidungen v.a. in ländlichen, küstenfernen Gebieten eine ernste und sich rapide verschlechternde Gesundheitssituation und eine schlechte Versorgungslage an Nahrungsmitteln und lebensnotwendigen Gütern. Bei einem Großteil sind Unterernährung und Anfälligkeit für Erkrankungen und Infektionen die Folge <sup>(4)</sup>. Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Angolaners liegt derzeit im Durchschnitt bei 44,6 Jahren; nach Angaben des Weltkinderhilfswerks *UNICEF (U.N. Children's Fund)* ist die Kindersterblichkeit in Angola die zweithöchste weltweit <sup>(5)</sup>. Im Vergleich beträgt die Lebenserwartung in Deutschland rund 77 Jahre (Daten 1999 <sup>(1)</sup>).

Die Diamanten- und Ölvorkommen des Landes garantieren zwar ein stetes Einkommen für Angola, in den Aufbau eines intakten Gesundheitsprogramms wird aber nicht investiert. Ein Artikel der Steyler Mission <sup>(7)</sup> bringt die prekäre Gesundheitslage Angolas auf den Punkt: „Obwohl das Land täglich rund 130.000 Tonnen Öl exportiert, liegen in zahlreichen Krankenhäusern die Generatoren aus Treibstoffmangel lahm. Zerstörte Krankenstationen werden nicht wieder aufgebaut oder lediglich provisorisch in Betrieb genommen. Medikamente sind Mangelware. Das wenige zur Verfügung stehende Material ist jedoch für den Großteil der Bevölkerung nicht bezahlbar. Angola ist weit davon entfernt, ein flächendeckendes Gesundheitswesen aufzubauen. Angolas Behörden ziehen sich mehr und mehr aus der Gesundheitsversorgung zurück.“ Dies veranlasste *Caritas de Angola* seit Beginn der Bürgerkriegsunruhen, Mitarbeiter sowohl in von der *MPLA* als auch von der *UNITA* kontrollierte Gebiete zu entsenden und unter teilweise extrem schwierigen Bedingungen und mit viel Einsatz, organisatorischem Geschick und Mut Entwicklungshilfe zu leisten und dort die Not zu lindern, wo sie am größten ist. Viele Provinzhauptstädte sind von der *UNITA* eingeschlossen, und immer wieder kommt es zu Militärangriffen. Logistische Vorhaben und Hilfsaktionen in den ländlichen Regionen gestalten sich äußerst schwierig und gefährlich angesichts großräumiger Verminung und kriegerischer Bedrohung durch verschiedene kämpfende Rebellengruppen <sup>(2)</sup>.

Von den größeren Städten, einschließlich Uige und Negage, heißt es, sie wären sicher unter der Führung der Regierung <sup>(3)</sup>.

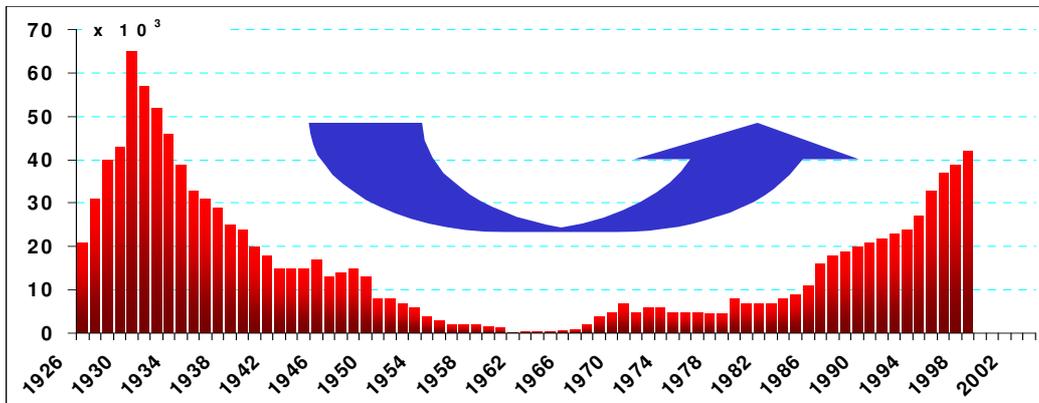
Ziel von Caritas International ist es auch, Vermittlungs- und Versöhnungsarbeit zwischen der Kirche und der politischen Führung des Landes zu leisten.

### **1.3. Schlafkrankheit in Angola, die „Krankheit des Krieges“**

Die Schlafkrankheit ist wie keine andere tropische Seuche aufs engste mit dem Schicksal des „schwarzen“ Kontinents verknüpft <sup>(8)</sup>, sie wird häufig auch als „vernachlässigte Krankheit“ einer „vernachlässigten Bevölkerung“ bezeichnet <sup>(9)</sup>. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation *WHO* (*World Health Organization*) sind mindestens 60 Millionen Menschen in 36 afrikanischen Ländern von der Schlafkrankheit bedroht <sup>(10)</sup>. Schon heute sind bereits über eine halbe Million Afrikaner mit dem Erreger der Schlafkrankheit infiziert <sup>(10, 11, 12, 13, 14)</sup>, jährlich kommen ca. 20.000 – 40.000 Neuinfizierte hinzu <sup>(8, 15)</sup>. Jedoch erhalten nur etwa 10 Prozent aller Infizierten eine fachgerechte Behandlung <sup>(16)</sup>, und ca. 3 - 4 Mio. Menschen stehen unter ständiger Überwachung <sup>(10, 17)</sup>. Ungefähr 150.000 Menschen sterben jährlich an der Schlafkrankheit <sup>(18)</sup>. So gibt es Regionen, in denen mehr Menschen an der Schlafkrankheit als an AIDS (*Acquired Immuno-deficiency Syndrome*) sterben. Angaben des Pharmakonzerns *Aventis* <sup>(13)</sup> und der *WHO* <sup>(19)</sup> zufolge gehören zu den am stärksten betroffenen Ländern Afrikas die Demokratische Republik Kongo (das frühere Zaire), Angola, Sudan, Uganda, Republik Kongo, Guinea, Côte d’Ivoire (Elfenbeinküste), Tschad, Kamerun und die Zentralafrikanische Republik. Aber auch in Ghana, Liberia, Kenia, Nigeria, Sierra Leone, Tansania und einigen weiteren afrikanischen Ländern <sup>(19)</sup> ist die Gefahr „Schlafkrankheit“ groß, da in den letzten Jahren nur wenig für die Bekämpfung der Krankheit getan wurde, sei es aufgrund Geldmangels, politischer Instabilität im Land oder mangelhafter Festlegung der Prioritäten der Regierung <sup>(20, 21)</sup>. Um diese Versorgungslücke zu schließen, haben sich mehrere nicht-staatliche Organisationen (wie „Ärzte ohne Grenzen“ oder die Caritas) dieses Gesundheitsproblems in Angola angenommen <sup>(9)</sup>.

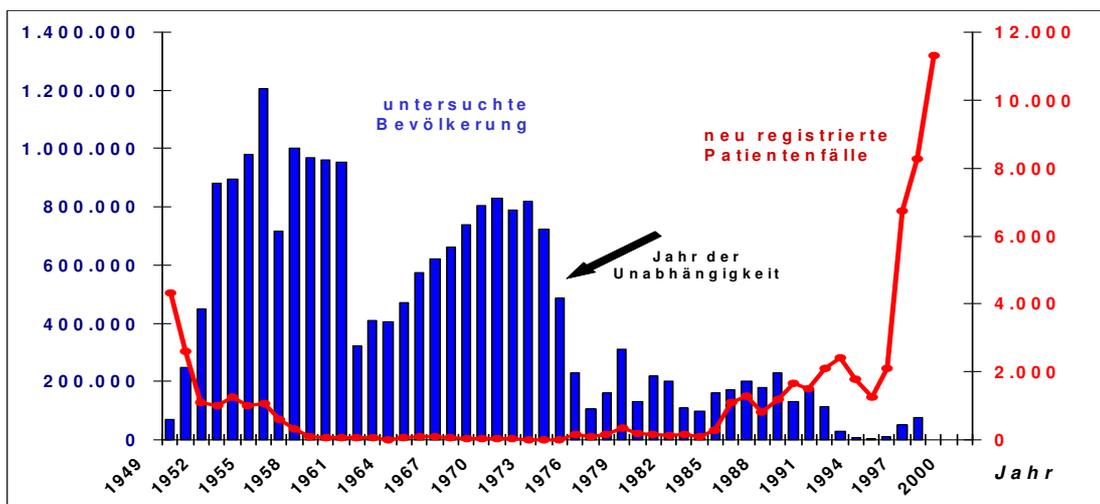
Gemeinsam mit der Immunschwächekrankheit AIDS muss man die Schlafkrankheit zu einer Haupttodesursache von Erwachsenen in den nördlichen Regionen des Landes zählen <sup>(10, 13, 22)</sup>.

**Von der WHO gemeldete Fallzahlen neu registrierter  
Patienten mit Schlafkrankheit in Afrika seit 1926**



(Grafik 1, überarbeitet nach WHO) <sup>(12)</sup>

In Angola gelang es unter der portugiesischen Kolonialregierung mit einem großangelegten vertikalen Kontrollprogramm die Schlafkrankheit wirksam zu bekämpfen, die Zahl infizierter Fälle gegen Null zurückzudrängen und die Krankheit somit nahezu auszurotten. Nach der Unabhängigkeit Angolas am 11.11.1975 wurde dieses nationale Kontrollprogramm nicht in ausreichender Weise weitergeführt. So konnte die Schlafkrankheit langsam nach Angola zurückkehren und sich in den nördlichen Provinzen des Landes wieder ausbreiten. Eine Grafik aus dem Jahr 2000 <sup>(12)</sup> der portugiesischen Kontrollbehörde für Schlafkrankheit *ICCT (Instituto de Combate e Controlo das Tripanosomias)*, einer Abteilung des angolanischen Gesundheitsministeriums, verdeutlicht diese Entwicklung im Gesundheitssystem seit 1949:



(Entwicklung der Schlafkrankheit in Angola von 1949 bis 2000) (Grafik 2, ICCT 2000) <sup>(12)</sup>

Wurden in den ersten Jahren nach 1949 noch etwa 1 Mio. Menschen in Angola jährlich auf Schlafkrankheit hin untersucht, so sank die Zahl der Untersuchungen mit Ausbruch der Kriegsunruhen 1961 auf 400.000 – 800.000. Mit Beginn der Unabhängigkeit Angolas 1975 wurden nur noch maximal 200.000 Menschen jährlich einer Untersuchung unterzogen. Gründe dafür sind die Auflösung der Schlafkrankheitsbehörden oder eine Reduktion ihrer Kontrollaktivitäten auf ein ineffektives Minimum, fehlende Geldmittel, sowie kriegerische Auseinandersetzungen in den Endemiegebieten, aber auch die Tatsache, dass andere Krankheiten international stärkere Beachtung erfuhren <sup>(8, 9, 13)</sup>. Wie aus der Grafik ersichtlich ist, spiegeln die Zahlen der neu registrierten Schlafkrankheitsfälle diesen Trend in umgekehrter Weise wider. Betrug die Zahl der Neuerkrankungen im Jahre 1949 noch ca. 4.000, konnte diese Zahl bis Ende der 50er Jahre auf nahezu Null gesenkt und bis Mitte der 80er Jahre gehalten werden, so dass die Schlafkrankheit nahezu ausgerottet war. Im Jahr der Unabhängigkeit 1975 wurde nur noch eine Gesamtzahl von 3 Patienten diagnostiziert, die Schlafkrankheit schien in Angola unter Kontrolle <sup>(6, 12, 23)</sup>. Die Prävalenz betrug in den meisten Endemiegebieten weniger als 0,1% (bezogen auf die Gesamtbevölkerung) <sup>(8)</sup>. Der dann beginnende Anstieg auf 2.000 neu registrierte Fälle Mitte der 90er Jahre nahm seitdem einen rapiden Fortgang und lag im Jahr 2000 bei ca. 11.000. Aufgrund des Rückgangs der Vektorkontrollaktivitäten, z.B. Bekämpfung mit Insektiziden, kehrte der Vektor Tsetse-Fliege und mit ihm die Schlafkrankheit rasch in die vormals betroffenen Gebiete zurück. Kontinuierlich abnehmende Krankheitsvorsorge- und Aufklärungsarbeit durch „Gesundheitsarbeiter“ und zunehmende Vernachlässigung der Ausbildung von Krankenpflege- und Laborpersonal als Folge der Misswirtschaft im Land trugen ebenfalls dazu bei, dass die Schlafkrankheit in epidemischen Ausmaßen nach Angola zurückkehren konnte <sup>(12)</sup>.

Um eine wirksame Bekämpfung der Schlafkrankheit durchführen zu können, muss ein effizientes vertikales Kontrollprogramm aufgebaut werden. Dazu gehört einerseits die Identifizierung und Behandlung der bereits infizierten Bevölkerung, andererseits die gezielte Abwehr und Bekämpfung neuer Infektionen und die Vektorkontrolle. Unterbleiben diese Kontrollmaßnahmen, kommt es zu einer anfangs schleichenden, später dann rapiden Ausbreitung der Schlafkrankheit. Dieser Entwicklung kann heute nur mit erheblich größerem finanziellen und materiellen Aufwand wirksam begegnet werden,

als dies bei Fortführung des bereits bestehenden Kontrollprogramms kontinuierlich über die Jahre seit 1975 notwendig gewesen wäre <sup>(24)</sup>.

Derzeit sind in Angola über 100.000 Menschen mit dem Erreger der Schlafkrankheit infiziert; ca. vier Millionen Menschen (rund ein Drittel der Gesamtbevölkerung <sup>(1)</sup>), sind unmittelbar dem potentiellen Infektionsrisiko ausgesetzt, aber nur 6% der angolanischen Bevölkerung hat derzeit Zugang zu adäquater medizinischer Versorgung und Behandlung <sup>(23)</sup>. Alle bisher veröffentlichten Zahlen beruhen auf mehr oder weniger fehlerhaften Hochrechnungen von Daten eines Gebiets mit einem lokalen Schlafkrankheitsproblem auf eine ganze Region oder Provinz.

Insbesondere in den Nordprovinzen Angolas ist die Schlafkrankheit endemisch. Aber auch aus anderen Provinzen (Melange, Kuanza Sul, Bie, Luanda) wurden bereits sporadische Krankheitsfälle gemeldet. In einzelnen Dörfern ist eine extrem hohe Prävalenz Infizierter beobachtet worden. Die *WHO* berichtet von Dörfern mit 60% Infizierten <sup>(2, 10)</sup>. Wegen des erheblichen Krankheitsdrucks sind einige Gebiete bereits menschenleer. Ansiedlungen in der Nähe von Flussniederungen sind verlassen; die Menschen strömen in die Städte, in andere Provinzen oder ins Nachbarland, was die durch den Bürgerkrieg hervorgerufene Flüchtlingswelle noch verstärkt. Es ist unmöglich abzuschätzen, welches Ausmaß das erneute Wiederaufflammen der Schlafkrankheit für das Land Angola hat.

#### **1.4. ANGOTRIP-Programm**

Der Hilfsorganisation „Ärzte ohne Grenzen“ ist es gelungen, im Rahmen eines 15-Jahres-Projekts in Uganda die Schlafkrankheits-Infektionsrate zu senken <sup>(14)</sup>. Ein Projekt, das gleiche Ziele in Angola verfolgt, ist ANGOTRIP.

Der Name ANGOTRIP leitet sich her aus dem Zusammenfügen der zwei Worte *Angola* und *Tripanosomíase* (portug. *Trypanosomiasis*) <sup>(2)</sup>.

Bei ANGOTRIP handelt es sich um ein seit 1995 durch Finanzmittel aus Deutschland (Deutscher Caritas-Verband und Misereor) unterstütztes Entwicklungshilfeprojekt von *Caritas de Angola* (Bild 10). Der katholischen Organisation Caritas wurde in den Jahren des Bürgerkrieges das Privileg zugesprochen, humanitäre Hilfsaktionen durchzuführen. So war die Caritas imstande, ein Schlafkrankheitskontrollprojekt aufzubauen, als zu Beginn der 90er Jahre alarmierend hohe Fallzahlen von an Schlafkrankheit erkrankten

Patienten in Nordangola bekannt wurden. Die Arbeitsgruppe „Tropenmedizin und Seuchenbekämpfung“ des Missionsärztlichen Instituts in Würzburg ist seitdem bemüht, dieses Projekt fachlich und konzeptionell zu begleiten und zu den Patienten und medizinischen Teams vor Ort Kontakt zu halten.

In den Jahren 1995/1996 begannen Mitarbeiter des Missionsärztlichen Instituts und *Caritas de Angola* im Norden Angolas in drei Diözesen mit dem Aufbau eines Kontrollprogramms zur Bekämpfung der Schlafkrankheit, ähnlich dem Großprojekt der portugiesischen Kolonialregierung. Die Aktivitäten konzentrieren sich auf Standorte in den Provinzen Uige, Kuanza Norte und Zaire. Koordiniert und unterstützt werden die Aktivitäten des Projekts durch lokale und nationale Gesundheitsbehörden. Das zentrale Koordinationsbüro der nationalen Kontrollbehörde *ICCT* befindet sich in Luanda.

Die derzeit bestehenden Behandlungszentren stehen in der Tradition spezialisierter Einrichtungen zu Kolonialzeiten („*hipnosérias*“) und sind einem Teil der Bevölkerung in Nordangola deshalb bekannt. Das initiierte Kontrollprogramm umfasst im Wesentlichen die Einrichtung von Diagnose- und Therapiezentren mit Ausbildung von spezialisierten Mitarbeitern, die Behandlung Infizierter, die Untersuchungen der Bevölkerung in den Dörfern betroffener Regionen durch mobile Teams und die Einführung von Vektorkontrollmaßnahmen zur Bekämpfung des Überträgers Tsetse-Fliege <sup>(2, 3, 6, 12, 25)</sup>.

Mittlerweile ist das ANGOTRIP-Projekt vielen Menschen in Angola gut bekannt, es wurde zu einer Art „Symbol des energischen Kampfes einer nicht staatlichen (hier kirchlichen) Hilfsorganisation gegen eine der gefährlichsten Gesundheitsbedrohungen in den vom Krieg zerrütteten Gebieten“ <sup>(12)</sup>.

Neben der humanitären Hilfsaufgabe, die Behandlung der infizierten Bevölkerung in den Endemiegebieten, erfüllt ANGOTRIP zwei weitere wichtige Aufgaben und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Internationalen Medizinischen Gemeinschaft:

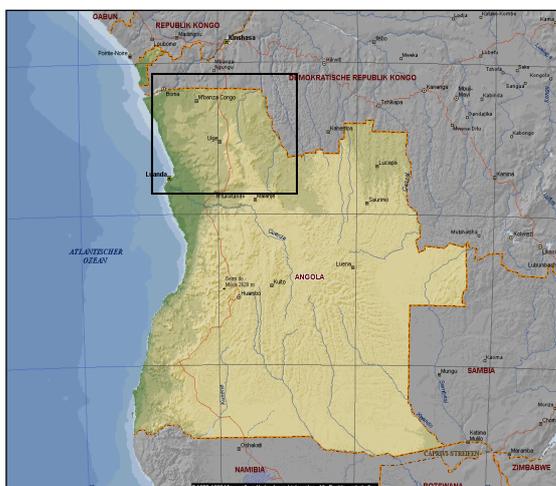
- Teilnahme an wissenschaftlichen Studien, um neues medizinisches Wissen über die Schlafkrankheit zu verbreiten
- Aufklärungs- und Informationsdienst für die angolansiche Bevölkerung über die Schlafkrankheit <sup>(12)</sup>

Um das Projekt in seiner ganzen Tragweite bewerten zu können, muss man die schwierigen Arbeitsbedingungen, die schlechte Infrastruktur (z.B. war Uige lange Zeit nur mit

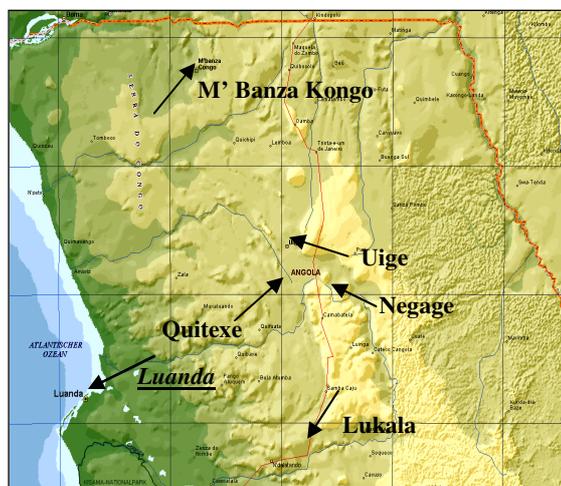
dem Flugzeug erreichbar, die Straße von N’dalatando nach Lukala ist in extrem schlechten Zustand), eine unzuverlässige Stromversorgung und weitestgehend fehlende Kommunikationsmöglichkeiten, die schwierige Sicherheitslage, die angespannte politische Situation, die soziale Zerrüttung der Gesellschaft in Angola, den sozioökonomischen Verfall des Landes und die schlechte Versorgungslage nach dem langjährigen Bürgerkrieg berücksichtigen. Für den Erfolg eines vertikal angelegten Kontrollprogramms sind dies denkbar ungünstige Voraussetzungen (2, 3, 25).

## 1.5. Behandlungszentren

In der Anfangszeit des Projekts ANGOTRIP wurden an vier Standorten Behandlungszentren eingerichtet, 1995 in Uige und 1996 außerdem in Lukala, Quitexe und M’Banza Kongo (letztere zwei bis 1998). Seit 2000 befindet sich ein weiteres Zentrum in Negage (Abb.1, 2). Das Projekt befindet sich an den verschiedenen Standorten auf unterschiedlichen Entwicklungsstufen. Am weitesten fortgeschritten ist es in den Provinzen Uige (Uige-Stadt) und Kuanza Norte (Lukala). Das Personal in den Behandlungszentren wird von dem nationalen Koordinationsbüro (*ICCT*) und *Caritas de Angola* gestellt; teilweise haben die Labormitarbeiter ihre Ausbildung noch unter der portugiesischen Kolonialregierung erhalten. Durch regelmäßige Aus- und Fortbildungen durch das *ICCT* und das Missionsärztliche Institut Würzburg werden die ANGOTRIP-Mitarbeiter für ihre Aufgaben im Projekt geschult und vorbereitet. Erfreulich ist, dass die Lieferung von Medikamenten, insbesondere von Melarsoprol (Arsobal<sup>®</sup>), in die einzelnen Provinzen kontrolliert erfolgt (2, 3, 6, 12, 25).



(Standorte der Behandlungszentren von ANGOTRIP in Nord-Angola)



(Abb.1 und 2) (12)

### 1.5.1. Provinz Uige

Das Behandlungszentrum in der Provinz Uige (über 1,5 Mio. Einwohner) ist nach wie vor das wichtigste und fungiert als internes Referenzzentrum. Uige-Stadt selbst ist kein Infektionsgebiet, dafür befinden sich im Umland, zu dem auch Quitexe gehört, zahlreiche Hochprävalenzgebiete<sup>(2, 26)</sup>. Die Arbeit in den zwei Projektstandorten war oft schwierig: bei den heftigen Kämpfen ist Uige-Stadt 1996 von der Regierungsarmee eingenommen und das Provinzhospital geplündert worden, Quitexe, ca. 40 km südlich von Uige, und das Umland waren in der Gewalt der *UNITA*. Das Zentrum in Quitexe diente v.a. den *UNITA*-kontrollierten Gebieten als Auffang- und Behandlungszentrum. Nach einer Plünderung durch Rebellen 1998 musste es aufgegeben werden.

Das Behandlungszentrum in Uige-Stadt befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft des Provinzhospitals und misst ca. 400 m x 300 m. Ein aus zwei Zeltstrukturen hergerichtes Camp dient als Hospital und beherbergt je ca. 30 - 50 Männer und Frauen zur stationären Therapie<sup>(2, 3)</sup> (Bild 1 und 2).

1999 wurde erstmals eine Strategie ausgearbeitet, in deren Rahmen mit Hilfe von Reihenuntersuchungen Infizierte in den Dörfern rund um Uige ausfindig gemacht werden sollten. Außerdem wurden Tsetse-Fliegen-Fallen als Vektorkontrollmaßnahme konstruiert und in betroffenen Gebieten aufgestellt<sup>(12)</sup>.

In Quitexe wurden ca. 60 Patienten<sup>(2)</sup> im ehemaligen Distrikthospital, welches notdürftig saniert worden war, behandelt. In diesem Behandlungszentrum wurden immer die höchsten Patientenzahlen registriert; nicht zuletzt durch engagiertes Personal konnte das Zentrum einen beachtlichen Einfluss auf die Schlafkrankheits-Situation in der ganzen Provinz nehmen.

Seit Mitte des Jahres 2000 werden in einem weiteren Behandlungszentrum, in Negage (ca. 45 km östlich von Uige), Patienten behandelt. Dieser Projektstandort entstand als Ersatz für das geplünderte Zentrum in Quitexe, und um die aus südlichen und östlichen Regionen nach Uige strömenden Patienten zu einem früheren Zeitpunkt aufnehmen und behandeln zu können. Beobachtungen zufolge stammen über die Hälfte der Patienten im Behandlungszentrum von Uige, die Uige über Negage erreichen, ursprünglich aus Endemie-Gebieten im südlichen Teil der Provinz (Quitexe) und aus den nördlichen Gebieten von Kuanza Norte (Ambaca und Quiculungu). Somit wird für diese Patienten durch

das neue Behandlungszentrum eine gefährvolle und mühsame Weiterreise nach Uige vermieden <sup>(3)</sup>. Das Krankenhaus von Negage wird durch eine italienische Gesundheitsorganisation (*CUAM*) unterstützt und befindet sich in gutem baulichen Zustand <sup>(25)</sup>.

### **1.5.2. Provinz Kuanza Norte**

In der Provinz Kuanza Norte befinden sich zwei Behandlungszentren. „Ärzte ohne Grenzen - Belgien“ betreibt in der Provinzhauptstadt N'dalatando seit 1996 im Provinzkrankenhaus ein Schlafkrankheitsprojekt. Hier werden ca. 120 Patienten <sup>(2)</sup> stationär behandelt.

ANGOTRIP betreibt sein Projekt in dem Ort Lukala (verkehrsgünstig an der Kreuzung zweier Hauptverkehrswege gelegen). Das Behandlungszentrum befindet sich im Einzugsbereich vieler Dörfer in einem Endemiegebiet. Die Behandlung erfolgt sowohl stationär als auch ambulant.

Die Zukunft des Standorts Lukala hängt von der lokalen politischen und militärischen Situation ab. Sollten sowohl die Grundversorgung im Behandlungszentrum als auch die Reihenuntersuchungen in den umgebenden Dörfern nicht aufrechterhalten werden können (logistische Schwierigkeiten, Rebellenangriffe), droht diesem Standort die Evakuierung.

In einem weiteren Ort mit hoher Prävalenz an Schlafkrankheit nördlich von Lukala, Bolongongo, war 1996 in einem leerstehenden Distrikthospital ein weiterer Therapiestandort geplant, der bisher jedoch nicht realisiert wurde <sup>(2)</sup>.

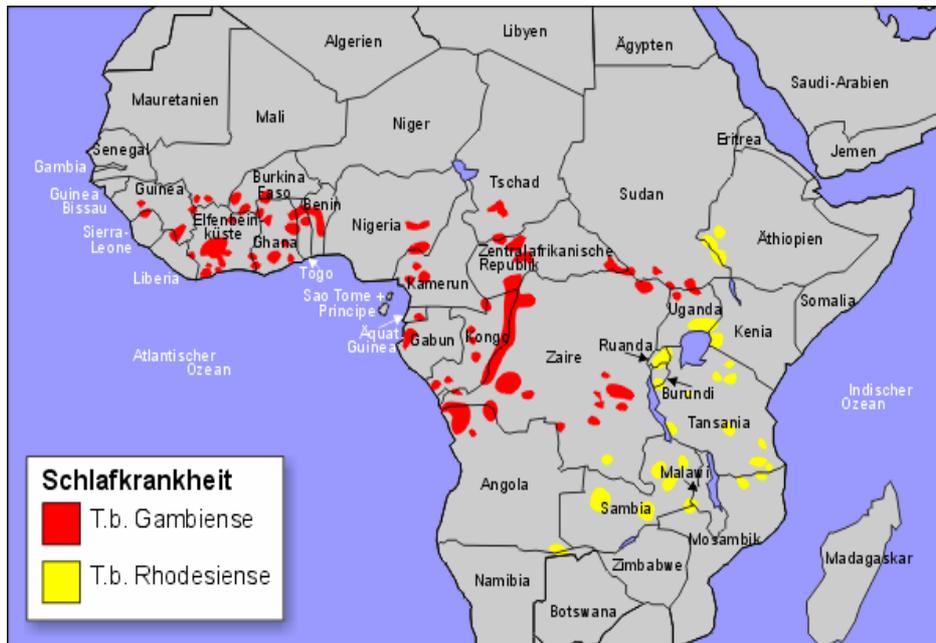
### **1.5.3. Provinz Zaire**

Die Provinz Zaire im Norden Angolas an der Grenze zur Demokratischen Republik Kongo gilt als die von der Schlafkrankheit am stärksten betroffene Region. Die Schlafkrankheit wird amtlichen Berichten zufolge als das vorherrschende Gesundheitsproblem der Region und an erster Stelle in der Mortalitätsstatistik der adulten Bevölkerung in der Provinz genannt. Von 1996 - 1998 betrieb ANGOTRIP in der von der *UNITA* eingekesselten Provinzhauptstadt M'Banza Kongo in der Nähe des Provinzkrankenhauses ein Behandlungszentrum. Schwere Erreichbarkeit des Behandlungszentrums sowie viele medikamentenresistente Krankheitsfälle erschwerten die dortige Projektarbeit erheblich. Nach Rebellenübergriffen musste die Station 1998 aufgegeben werden <sup>(2, 12)</sup>.

Es arbeiten aktiv nur noch „Ärzte ohne Grenzen“ in N’dalatando, Norwegian People’s Aid in Dondo<sup>(3)</sup> und Caritas de Angola in Uige, Lukala und Negage (Stand 2003).

## 1.6. Trypanosomiasis

### 1.6.1. Verbreitung



(Verbreitung der afrikanischen Schlafkrankheit)

(Abb.3)<sup>(27)</sup>

Die afrikanische *Trypanosomiasis* stellt ein sehr wichtiges Gesundheitsproblem für viele Gebiete in Schwarzafrika dar. Bedingt durch die Lebensgewohnheiten des Vektors Tsetse-Fliege tritt die Erkrankung nur zwischen dem 15. Grad nördlicher und 20. Grad südlicher Breite („Tsetse-belt“) im tropischen Afrika auf<sup>(8, 28)</sup>. Bisher sind rund 350 aktive Foci mit Schlafkrankheitsvorkommen im subsaharischen Afrika bekannt<sup>(29)</sup>. Demgegenüber gibt es auch viele Regionen, in denen zwar die Tsetse-Fliege vorkommt, bisher aber aus unbekanntem Gründen keine Schlafkrankheitsfälle beobachtet worden sind<sup>(10)</sup>.

Die Schlafkrankheit wird unterteilt in eine westafrikanische und eine ostafrikanische Form.

Die **westafrikanische Schlafkrankheit** wird durch *Trypanosoma brucei gambiense* (*T. b. gambiense*) hervorgerufen und durch *Glossinen* der *Palpalis*-Gruppe (hierzu zählen die Spezies *G. palpalis*, *G. tachinoides* und *G. fuscipes*)<sup>(30)</sup>, die ihre Brutstätten entlang von Flüssen, Sümpfen und bewaldeten Seeufern in West- und Zentralafrika haben,

nahezu ausschließlich auf den Menschen (Hauptreservoir) übertragen. Vielerorts werden Haustiere (Hund und Schwein) und Wildtiere (Antilopen) als weiteres Reservoir des Erregers diskutiert <sup>(10, 31)</sup>. Diese Ortspräferenzen des Vektors erklären die Gefährlichkeit von Wasserplätzen, Brücken und Flussniederungen als bevorzugte Übertragungsplätze für Schlafkrankheit auf die Bevölkerung, die bei alltäglichen Verrichtungen wie Wasserholen, Körperpflege, Wäsche waschen etc. gestochen und damit infiziert werden kann <sup>(10)</sup>.

Im Gegensatz dazu wird die **ostafrikanische Schlafkrankheit** (Vorkommen östlich des 35. Längengrades, südlich des 10. Breitengrades) durch *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T. b. rhodesiense*) verursacht und durch *Glossinen* der *Morsitans*-Gruppe (hierzu zählen die Spezies *G. morsitans*, *G. pallidipes* und *G. swynnertoni*) übertragen, die ihre Heimat in Steppen- und Savannengebieten, sowie an Waldrändern in Ost- und Südafrika (von Uganda bis Mosambik) haben. Wild- und Haustiere stellen das Hauptreservoir der Erreger dar, doch nicht selten werden auch Menschen befallen <sup>(10, 32)</sup>, v.a. bei engem Kontakt zu Tierreservoirern (Honigsucher, Großwildjäger, Kriegsflüchtlinge im Busch) <sup>(8, 12, 24, 28)</sup>.

Die Schlafkrankheit ist typischerweise ein Problem ländlicher Gebiete und wird durch Migration der vor Unruhen fliehenden Bevölkerung noch verschärft <sup>(10, 20)</sup>. Allerdings ist die Erkrankung nicht mehr nur beschränkt auf rurale Gebiete, auch in städtischen Zentren wie Kinshasa (Dem. Rep. Kongo) werden seit 10 Jahren vermehrt Infektionen gemeldet <sup>(33)</sup>.

### **1.6.2. Historisches**

Erstmals erwähnt wird diese Art Erkrankung im 14. Jahrhundert von Handelsreisenden und Sklavenhändlern, die die vorzeitig zum Tode führenden Symptome erkannten und sie einer schlafenden Staupe-Erkrankung zuschrieben <sup>(28)</sup>. In Angola wurde die Schlafkrankheit bereits 1871 erkannt, es dauerte allerdings noch rund 30 Jahre, ehe über diese neue Krankheit genauere Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Bereits 1895 vermutete der Militärarzt und Infektionsmediziner Sir David Bruce (1855-1931) einen Zusammenhang zwischen *Trypanosomiasis* und „Rinderfliegenfieber“ (Nagana-Seuche), einem schon damals bedeutenden Problem für den Viehbestand im Süden Afrikas. Die beiden englischen Militärärzte Robert M. Forde und Everett Dutton (1876-1905) wiesen

1902 auf einer Forschungsreise nach Gambia erstmals *Trypanosomen* im Blut von Fieberkranken nach, ehe 1903 auch der Vektor Tsetse-Fliege durch Sir David Bruce entdeckt wurde. Im gleichen Jahr beobachtete erstmals Aldo Castellani (1877-1971), ein italienischer Bakteriologe, *Trypanosomen* im Blut und im Liquor bei an Schlafkrankheit erkrankten Patienten in Uganda <sup>(8)</sup>. Ehe im Jahr 1905 das erste wirksame Medikament (Atoxyl) zur Behandlung der Schlafkrankheit zur Verfügung stand (eingeführt von Ayres Kopke <sup>(34)</sup>) wurde eine „Behandlung“ nur durch Verwahrung der Patienten durchgeführt <sup>(35)</sup>.

Die Auswirkungen auf die Gesundheit der afrikanischen Bevölkerung waren bereits in den ersten Jahren nach der Beschreibung der Erkrankung enorm. Hunderttausende bis Millionen Menschen in Zentralafrika im Gebiet des Viktoriasees und im Kongo-Becken starben, viele Gebiete waren lange Zeit unbesiedelbar, Viehwirtschaft war unmöglich. Dies führte schon in der Vergangenheit dazu, dass man die Kontrolle der Schlafkrankheit als dringliche Aufgabe kolonialer Aktivitäten ansah, mit dem Ziel, die verheerenden Auswirkungen der Krankheit auf die Menschen und die allgemeine Wirtschaftslage des Landes einzudämmen. Koordinierungszentren zur Durchführung vertikaler Suchprogramme gegen menschen- und tierpathogene *Trypanosomen* wurden in fast jedem Land südlich der Sahara aufgebaut. So entstand im Jahre 1926 initiiert durch die portugiesische Regierung das erste Schlafkrankheits-Kontrollprogramm (*Serviços de assistência médica aos indígenas e de combate á doença do sono*, später umbenannt in *Missão de combate das Tripanossomiasés*). Bereits 1949 erkannte man die Wirksamkeit mobiler Teams (Aktive Fallsuche), um die Bevölkerung betroffener Gebiete zu untersuchen, so dass sich bereits 10 Jahre später annähernd die ganze in endemischen Gebieten lebende Bevölkerung unter ständiger Überwachung und Kontrolle befand <sup>(8, 12)</sup>.

Robert Koch beschrieb schon 1906 bei einer Expedition an den Viktoriasee im Inneren Ostafrikas den Zustand völligen Siechtums der Menschen bei einer Schlafkrankheits-epidemie. Verzweifelt sandte er Nachrichten an seinen Freund, den Pharmazeuten Emil von Behring in Deutschland, nach Heilmitteln gegen diese furchtbare Seuche zu forschen und beeinflusste so die pharmazeutische Forschung dahingehend, dass bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts einige adäquate Medikamente zur Therapie der Schlafkrankheit im Früh- und Spätstadium zur Verfügung standen (seit 1924 Suramin, seit 1937 Pentamidin und seit 1949 Melarsoprol). Eflornithin kam Mitte der 80er Jahre noch hin-

zu. Seither hat sich das Spektrum der Medikamente nicht mehr wesentlich verändert <sup>(11, 12, 24)</sup>.

Sehr eindrücklich berichtet auch Albert Schweitzer während seines ersten Afrika-Aufenthaltes (1913-1917 in Lambarene/Gabun) in seinem Buch „Zwischen Wasser und Urwald“ <sup>(36)</sup> über das Wesen, den Erreger und den Überträger der westafrikanischen Schlafkrankheit (Zitate im Anhang). Die Heilung im Anfangsstadium gelang durch ununterbrochene Einspritzung von **Atoxyl** (Metaarsensäureanilid), des damals einzigen, aber wirkungsvollen Medikaments. Sowohl eine gewisse Toxizität, als auch eine Resistenz bei den Parasiten, wie sie auch heute in der Behandlung mit Melarsoprol beobachtet werden kann, konnte Schweitzer bereits bei Atoxyl feststellen. Wenn die Parasiten nicht mehr im Blut oder in der Lymphe nachgewiesen werden konnten, sondern bereits in die Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit eingedrungen waren, kam jede medikamentöse Hilfe für die Leidenden zu spät. Auch zur Praxis der Diagnostik der Schlafkrankheit äußerte sich Schweitzer schon.

Hans Schadewaldt <sup>(8)</sup> zitiert in seinem Artikel einen Ausschnitt eines populärwissenschaftlichen Buches von 1938 über die Erreger der Schlafkrankheit: „Ja, durch List und Heimtücke und ihr Gift besiegen sie ihn (den Menschen). Sie nehmen von ihm Besitz, ohne dass er es ahnt; vermehren sich in seinem Blut, in der Flüssigkeit des Rückenmarks und Hirns, vervielfältigen sich unschätzbar und enden ihr Dasein erst, wenn sie ihr wehrloses Opfer grausam zur Strecke brachten, um mit ihm zugleich vernichtet zu sein.“

### **1.6.3. Parasitologie**

Bedeutsam für den Menschen ist *Trypanosoma brucei*, das in drei Unterarten in Afrika vorkommt, von denen wiederum zwei Subspezies pathogen für den Menschen sind. Die ***Trypanosomen*** (übersetzt Bohrerkörper) zählen zu den extrazellulären protozoischen Parasiten (phylum Sacromastigophora, Ordnung der Kinetoplastida). *Trypanosoma brucei* besitzt einen zentral liegenden Kern und einen extranukleäre DNA enthaltenden Kinetoplasten. Er ist zugleich Ansatzstelle einer undulierenden Membran, die sich über die gesamte Parasitenlänge ausdehnt und in eine freie Geißel übergeht <sup>(37)</sup>. Damit sind die Parasiten im Lymph- und Blutstrom, wo sie auch nativ nachgewiesen werden können, sehr beweglich (Hämoflagellat, Bild 7).

Die Geißeltierchen sind ca. 2 - 3 µm x 15 - 30 µm groß <sup>(8)</sup>.

Die *Trypanosomen* vermehren sich ungefähr alle 8 Stunden ungeschlechtlich durch binäre Längsteilung. Für die Bekämpfung durch das Immunsystem kommt noch erschwerend hinzu, dass die *Trypanosomen* durch eine ausgeprägte Antigenvarianz (in der Zellmembran befinden sich über 1000 verschiedene fest verankerte *Variant-Spezifische Glykoproteine (VSG)*) ständig ihr Aussehen auf der Oberfläche ändern können <sup>(8, 38)</sup>. So „hinkt“ das menschliche Immunsystem den *Trypanosomen* ständig hinterher <sup>(39)</sup>, da die Antikörper-Produktion gegen neue Oberflächenproteine ungefähr 5 - 7 Tage dauert. Es kommt zu einer Überstimulation des Immunsystems mit der Folge einer ausgeprägten polyklonalen Vermehrung der IgM-Fraktion der Antikörper, die sowohl im Blut, als auch im Liquor nachgewiesen werden können. Gebildete Antigen-Antikörper-Komplexe können zu verschiedensten Organschädigungen führen <sup>(40)</sup>. Zwischenzeitlich können sich die neuen Parasiten ungehemmt im Blut vermehren und damit einen Fieberschub auslösen. Diese „Verwandlungskunst“ der *Trypanosomen* ist für den undulierenden Verlauf des Fiebers – etwa im 7-Tage-Rhythmus – und für die massive Schwächung des menschlichen Immunsystems mit ansteigender Infektanfälligkeit verantwortlich <sup>(8)</sup>.

Morphologisch sind die *Trypanosomen*-Subspezies nicht zu unterscheiden <sup>(24)</sup>. Lediglich Laboruntersuchungen, die Interaktion mit dem Säugetier-Wirt und damit das hervorgerufene Krankheitsbild und der Krankheitsverlauf lassen Rückschlüsse auf den Erreger zu. Wurden in der Vergangenheit die Erreger *T. b. gambiense* und *T. b. rhodesiense* durch Isoenzym-Analysen oder Einimpfen von Erregerisolaten in Tiere unterschieden <sup>(31)</sup>, so können heute Molekularverfahren wie DNA-Analysen und PCR zur Unterscheidung angewandt werden. Bezüglich der Subspezialisierung zeigten Genomanalysen verschiedener Erregerproben aus ländlichen Gebieten eine hohe Komplexität: während sich viele Isolate der *T. b. gambiense*-Art als relativ einheitlich herausstellten, schien es bei ostafrikanischen Erregerisolaten von Menschen und Tieren keine einheitliche Linie zu geben, so dass man mittlerweile eine sehr enge Verwandtschaft zwischen den Erregern *T. b. rhodesiense* und *T. b. brucei* annimmt. Es gibt sogar einige Hinweise dafür, dass in der Tsetse-Fliege eine Art sexuell genetischer Austausch stattfindet <sup>(28)</sup>.

Die **Tsetse-Fliegen** als Vektoren der afrikanischen Schlafkrankheit (zählen zur Gruppe der *Glossina* spp., Ordnung der Diptera (Zweiflügler)) sind biologisch recht einheitliche

Insekten und kommen ausschließlich in Afrika südlich der Sahara vor. Sie sind an ihrer Art zu sitzen und wie sie ihre Flügel falten, leicht zu erkennen. Die ca. 12 mm langen Tsetse-Fliegen sind aggressive Insekten und ernähren sich von Blut, können aber auch für mehrere Monate in der Wildnis überleben. Sie stechen tagsüber im Freien und werden von dunklen Farben angezogen. Während ihres Lebenszyklus von 1 – 6 Monaten<sup>(41)</sup> haben sie nur eine begrenzte Nachkommenschaft von ca. 8 bis 10 Larven. Von den 31 verschiedenen Arten und Unterarten, die man wiederum in drei große Gruppen einteilen kann (die *Palpalis-Gruppe*, die *Morsitans-Gruppe* und die *Fusca-Gruppe* (nur bedeutsam als Vektor für tierpathogene *Trypanosomiasis* in Savannen- und Regenwaldgebieten in Zentralafrika)), sind nur weniger als die Hälfte mögliche Überträger der Schlafkrankheit<sup>(30)</sup>. Jede Art hat ihr eigenes biologisches Verhalten und stellt unterschiedliche Anforderungen an die Ökologie ihrer Umgebung. Man weiß, dass in Angola hauptsächlich die Art *G. palpalis* die Schlafkrankheit überträgt. Der Vektor Tsetse-Fliege kommt in 14 der 18 Provinzen Angolas vor.

Aufgrund ganz spezifischer Umweltbedingungen mit konstanten klimatischen Verhältnissen – Wärme, Schatten, Feuchtigkeit und Vegetation -, die die Tsetse-Fliegen zum Überleben und Vermehren benötigen, ist ihre Verbreitung in Afrika lokal eng begrenzt<sup>(41)</sup>. Viele epidemiologische Merkmale der Schlafkrankheit erklären sich durch Unterschiede im biologischen Verhalten und in ökologischen Voraussetzungen, die der Vektor in seinem bevorzugten Lebensraum benötigt. Gewöhnlich sind nur 1 - 2% oder weniger aller Tsetse-Fliegen eines Endemiegebiets infektiös<sup>(30)</sup>. Der langsame Generationszyklus der Fliege lässt den Vektor empfindlich werden gegenüber verschiedenen Kontrollmaßnahmen und den Einsatz von Insektiziden. Bisher sind keine Resistenzen gegenüber Insektiziden aufgetreten<sup>(8, 28)</sup>.

Während des Stichs eines bereits infizierten Wirts nimmt die Tsetse-Fliege *Trypanosomen* in ihren Darmtrakt auf, wo sie sich in epimastigoten Formen entwickeln und weitervermehren können. Nach ca. zwei Wochen des Vermehrungszyklus' im Vektor wandern die Parasiten in die Speicheldrüsen und gelangen hier zur Reifung in die infektiöse metazyklische Form. Bei einem nächsten Stich überträgt die Tsetse-Fliege die Erreger als lange schmale Trypomastigoten in einen neuen Wirt, der damit infiziert wird<sup>(30)</sup>. Begleitet ist diese Entwicklung des Parasiten von verschiedenen metabolischen Veränderungen, die zur Expression unterschiedlicher Protein-Hüllen auf der Zelloberfläche

führen <sup>(28)</sup>. Hat sich die Tsetse-Fliege (beide Geschlechter sind Vektoren) einmal an einem Schlafkranken infiziert, kann sie die Krankheit auf lange Zeit, vielleicht ihr ganzes Leben hindurch, auf weitere Menschen übertragen.

#### **1.6.4. Krankheitsbild**

Der Beginn der **westafrikanischen Schlafkrankheit** ist schleichend, die Inkubationszeit beträgt variabel Wochen oder sogar Monate <sup>(40)</sup>. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch progredient und gewöhnlich erst nach Monaten oder Jahren tödlich. Das frühe Stadium ist meistens oligosymptomatisch, Fieberperioden verlieren im Verlauf der Erkrankung an Intensität und Spontanheilungen werden vereinzelt diskutiert <sup>(29)</sup>; schwerwiegende Symptome treten häufig erst spät auf. Ohne Behandlung endet die Erkrankung tödlich. Die Schlafkrankheit in Nord-Angola ist der westafrikanischen Form zuzurechnen.

Der Beginn der **ostafrikanischen Schlafkrankheit** ist meist akut, hier beträgt die Inkubationszeit zwischen 3 und 21 Tagen <sup>(40)</sup>. Der Verlauf ist wesentlich rapider und dramatischer als bei der westafrikanischen Form, da der Erreger virulenter ist und sich schneller entwickelt <sup>(10)</sup>; eine Unterscheidung der Erkrankungsstadien ist häufig nicht möglich.

Der natürliche Fortgang der *Trypanosomiasis* kann in zwei Stadien eingeteilt werden. Das richtige Erkennen und Einteilen der Patienten in diese Stadien ist für eine anschließende stadiengerechte Therapie wichtig.

##### **1.6.4.1. Stadium I (Hämolympathisches Stadium)**

Infizieren kann sich der Mensch entweder über den Biss einer infizierten Tsetse-Fliege oder durch Transfusionen infizierten Blutes <sup>(42)</sup>. Der Biss einer Tsetse-Fliege kann ziemlich schmerzhaft sein. Meist bleibt eine kleine und von selbst abheilende Wunde zurück. Hat die Fliege beim Biss *Trypanosomen* übertragen, kann es zu einer ausgedehnten und anhaltenden Lokalreaktion um die Einstichstelle herum kommen. Nach ca. 1 - 3 Wochen entwickelt sich eine rasch an Größe zunehmende erhabene Papel, begleitet von einem Hauterythem, lokalem Gewebsödem und regionaler Lymphadenopathie. Dieses schmerzhaftes Hautgeschwür wird auch als Trypanosomenschanke bezeichnet und heilt ohne Therapie spontan nach zwei bis vier Wochen aus unter permanentem Zurückbleiben einer hyperpigmentierten Makula. Bei *T. b. rhodesiense*-Infektionen tritt der Schan-

ker bei ca. 80% der Patienten auf, bei *T. b. gambiense* dagegen wesentlich seltener (bei ca. 5 - 20%). Da der Schanker auf der Haut farbiger Patienten eher unauffällig ist, bleibt er bei der Bevölkerung in Endemiegebieten oftmals unentdeckt <sup>(28)</sup>.

Bereits nach 7 – 10 Tagen (bei der ostafrikanischen Form, bzw. nach Wochen bis Monaten bei der westafrikanischen Form) nach einem infektiösen Biss können die Erreger im hämolymphatischen System nachgewiesen werden. Während dieser Periode der Generalisierung sind die *Trypanosomen* der Immunabwehr des Wirtsorganismus ausgesetzt, welcher sie durch fortwährende Antigen-Variation auszuweichen versuchen. Dieser fortwährende Kampf zwischen der Antigenvarianz des Erregers und der Immunabwehr des Wirts führt zu einer wellenförmigen Parasitämie mit Erregerzahlen häufig unter der Nachweisgrenze (v.a. bei *T. b. gambiense*-Infektionen) und gewöhnlich intermittierenden unspezifischen Symptomen durch zyklische Freisetzung immunmodulatorischer Zytokine während Phasen ansteigender Zellzerstörung. Undulierende, teils heftige Fieberschübe und Schweißausbrüche, Gewichtsverlust, Gesichtsoedeme, Kältetremor, Muskelrigor, Kopf- und Gelenkschmerzen, Pruritus, Anämie, Thrombozytopenie und intravasale Gerinnungsstörungen durch Hämolyse, sowie Hepatosplenomegalie und generalisierte schmerzlose Lymphadenopathie (als Zeichen der Stimulierung des Reticulo-Endothelialen-Systems (RES)) sind Kennzeichen dieses ersten Krankheitsstadiums <sup>(24)</sup>. Diese periodischen Phasen dauern ca. eine Woche <sup>(15)</sup>, in den „Anfallsfreien“ Intervallen sinkt die Zahl der *Trypanosomen* wieder so rasch, wie sie zuvor angestiegen war, ohne jedoch auf Null zurückzugehen.

Alle diese unspezifischen Krankheitssymptome können leicht fehlgedeutet und damit einer falschen Diagnose (z.B. Malaria, viszerale Leishmaniose, Typhus, Leptospirose, Arbovirose, Lymphom <sup>(40)</sup>) zugeordnet werden, was eine falsche Behandlung zur Folge hätte. Ganz charakteristisch ist v.a. bei der *T. b. gambiense*-Infektion die Schwellung der Lymphknoten im Nackenbereich („Winterbottomsches Zeichen“, beschrieben erstmals im 18. Jahrhundert von Sir Thomas Winterbottom, der auffällige Lymphknotenschwellungen am Nacken kranker Sklaven beobachtete) <sup>(12, 28, 43)</sup> (Bild 8). Andere typische und bei der Infektion mit *T. b. rhodesiense* gewöhnlich ausgeprägter als bei der *T. b. gambiense*-Infektion auftretende Merkmale sind ein flüchtiger fleckiger Hautausschlag (sichtbar nur auf blasser Haut), eine myxödematöse Gewebeeinfiltration (v.a. am

Gesicht sichtbar) und eine Periostitis der Tibia mit verzögert einsetzender Hyperästhesie der darüberliegenden Haut („Kérandel-Zeichen“) <sup>(28, 30)</sup>.

Das hämolymphatische Stadium ist bei der ostafrikanischen Schlafkrankheit gewöhnlich stark ausgeprägt mit heftigen, akuten Symptomen, so dass die Krankheit klinisch viel früher als die westafrikanische Form diagnostiziert werden kann. Ohne Behandlung sind Todesfälle bereits nach wenigen Wochen auch schon im Stadium I möglich <sup>(28, 40)</sup>.

Diese werden v.a. durch einen frühen Mitbefall des Herzens (Pankarditis) verursacht <sup>(40)</sup>. Die Krankheitsdauer beträgt unbehandelt durchschnittlich 3 - 9 Monate.

#### **1.6.4.2. Stadium II (Meningoenzephalitisches Stadium)**

Binnen Wochen (bei Infektion mit *T. b. rhodesiense*) bzw. Monaten oder Jahren (bei Infektion mit *T. b. gambiense*) geht die erste Krankheitsphase obligat in das Stadium II über. Die Erreger penetrieren die Blut-Hirn-Schranke und befallen das Zentralnervensystem, wo sie das Gehirn zu zerstören beginnen und eine progrediente Meningoenzephalitis und Meningomyelitis verursachen. Möglicherweise dringen die *Trypanosomen* aber auch schon recht früh im Verlauf der Erkrankung in das Zentralnervensystem ein. Bisher ist keine Untersuchungsmethode verfügbar, um den genauen Zeitpunkt und Infektionsweg des ZNS-Befalls zu bestimmen <sup>(44, 45)</sup>. Im Fortgang entwickelt sich eine chronische Enzephalopathie mit Konzentrationsstörungen und schleichender Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderung, z.T. mit Horror-Halluzinationen <sup>(14)</sup>. Die Patienten können das Interesse an ihrer Umgebung verlieren, auffällig reizbar, gewalttätig, orientierungslos oder zunehmend unfähig werden, mit gewohnten Alltagsaktivitäten zurechtzukommen. Starke Kopfschmerzen und fokale oder generalisiert auftretende neurologische Symptome (z.B. Muskelschwäche der Extremitäten, Tremor, Rigor, Ataxie) sind abhängig vom Ort und Ausmaß des zellulären Schadens. Das Auftreten von Krampfanfällen, extrapyramidalen Störungen oder ein Parkinson-ähnliches Krankheitsbild bedeutet für den Patienten eine schlechte Prognose. Im Endstadium der Schlafkrankheit ist der Patient völlig hilflos und wird zunehmend apathisch (wie „schlafend“), blickt starr und ausdruckslos vor sich hin (Bild 9) und ist unfähig, sich selbstständig Nahrung und Flüssigkeit zuzuführen, was zu zunehmendem körperlichen Verfall und Dehydrierung führt. Das Bewusstsein der Patienten ist tunnelförmig eingengt, sie sind unfähig, mehrere Tätigkeiten in logischer Abfolge nacheinander auszuführen. Der ver-

änderte Schlaf-Wach-Rhythmus der Patienten wird durch neuronale Botenstoffe (z.B. Prostaglandin 2) bewirkt, die v.a. von Astrozyten als Reaktion auf eingedrungene *Trypanosomen* produziert werden. Diese stören die Kommunikation zwischen wichtigen Steuerzentren des Gehirns, die für das tägliche Wechselspiel zwischen Schlaf- und Wachzustand verantwortlich sind. Durch Freisetzung verschiedener *Trypanosomen*-induzierter Gehirnbotsstoffe (wie z.B. Interleukin 1) wird auch die Temperaturregulation des Organismus beeinflusst, ein neuer Fieberschub folgt einer erneuten Parasitämie. Weil auch nächtliche Tiefschlafphasen verhindert werden, befinden sich Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Schlafkrankheit tagsüber ständig in einer Art Dämmerzustand und können auch nachts nicht richtig schlafen <sup>(96)</sup>. Durch Freisetzung des Zytokins Cachectin wird der Appetit gedrosselt und damit die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme reduziert <sup>(8)</sup>, was ursächlich ist für den kachektischen Zustand der Patienten. Da im Spätstadium der Schlafkrankheit ein breit gestreutes Bild von neurologischen und psychiatrischen Symptomen auftreten kann, sollte beim Auftreten eines verdächtigen Patienten in Endemiegebieten unbedingt an *Trypanosomiasis* gedacht und unverzüglich die erforderliche Diagnostik veranlasst werden. Häufig werden Patienten mit Schlafkrankheit aufgrund ihrer psychischen Störungen als psychisch Kranke (akute Psychose, akute Manie) fehldiagnostiziert.

Bei Kindern schreitet die Schlafkrankheit wesentlich schneller fort, so dass früh das meningoenzephalitische Stadium erreicht wird.

Zum Tod der Patienten führen letztendlich zusätzliche Infektionen, Herzversagen, epileptische Krampfanfälle oder eine fehlende Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme <sup>(28, 46)</sup>.

Histologisch können perivaskuläre Infiltrate von Entzündungszellen und Gliazellproliferationen beobachtet werden, ähnlich dem Bild einer immunvermittelten Endarteriitis <sup>(28, 47)</sup>. Die Ursache dafür ist bislang noch unklar. Selten, aber pathognomonisch für den ZNS-Befall mit *Trypanosomen*, sind sog. „Mott'sche Morularzellen“, aktivierte Plasmazellen mit zahlreichen charakteristischen eosinophilen Granula, im Hirngewebe und im Liquor <sup>(28, 30)</sup>.

Sowohl der west-, als auch der ostafrikanischen Schlafkrankheit ist gemein, dass sie unbehandelt zum Siechtum und Tod des Patienten führen. Deshalb ist eine frühzeitige Diagnosestellung und zielgerichtete Therapie lebensrettend, selbst noch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Behandlung der *Trypanosomiasis* ist jedoch schwie-

rig und teuer und wird auch durch die nur eingeschränkt verfügbaren Medikamente begrenzt <sup>(24)</sup>.

Der nicht-menschenpathogene Erreger *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*), wird ebenfalls von Glossinen der **Morsitans-Gruppe** übertragen, befällt aber nur Huftiere und verursacht die Nagana-Seuche in Ostafrika <sup>(48)</sup>. Von ihr sind ca. 100 Millionen Tiere (v.a. Rinder und Schafe) bedroht. Die Symptome bei den Rindern sind Reizbarkeit, Abmagerung und zunehmende Schwäche bis zum Tod <sup>(8)</sup>. Diese Tierseuche macht in großen Teilen Afrikas die Viehzucht unmöglich <sup>(10)</sup> und versagt den Menschen damit die Viehhaltung: Voraussetzung für etwas Wohlstand und proteinreiche, ausgewogene Ernährung <sup>(8, 49)</sup>.

### **1.7. Diagnosestellung der Schlafkrankheit**

Um die Diagnose Schlafkrankheit bei einem Patienten zu stellen, muss man den Parasiten *T. b. gambiense* bzw. *T. b. rhodesiense* direkt nachweisen. Dies geschieht unabhängig vom Parasit sowohl über eine Blutuntersuchung (Nativpräparat eines „Dicken Tropfens“) und eine Lymphknotenaspiration, als auch über eine Probengewinnung aus einem Trypanosomenschanter, falls vorhanden. Bei „positivem“ Ergebnis, d.h. bei Nachweis von Parasiten im Hautschanker-Aspirat, Blut oder in der Lymphe, oder bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Schlafkrankheit auch bei „negativen“ Untersuchungsbefunden, ist eine weiterführende Lumbalpunktion mit Liquoruntersuchung (mind. 5 ml Liquor) indiziert, um das Krankheitsstadium festlegen und einen möglicherweise schon stattgehabten Befall des Zentralnervensystems frühzeitig, d.h. nach Möglichkeit noch vor Manifestwerden neurologischer Symptome, diagnostizieren zu können. Im fortgeschrittenen Stadium sind die Erreger meist nur noch im Liquor nachzuweisen; aus dem Blut und Lymphknoten ziehen sie sich häufig schon wieder zurück und entgehen damit dem Nachweis im „Dicken Tropfen“ und Lymphknoten-Aspirat <sup>(50)</sup>. Bei der Liquoruntersuchung finden sich charakteristischerweise eine Leukozytose (>5 Zellen/ $\mu$ l), Mott'sche Morularzellen (selten, aber pathognomonisch), eine Eiweißvermehrung (40 - 100 mg Protein, v.a. IgM-Antikörper, auf 100 ml Liquor) <sup>(30)</sup> und der Parasit selbst (höchste Rate nach zweimaligem Zentrifugieren) <sup>(51)</sup>. Häufig finden sich bei der Blutuntersuchung eine Anämie und Thrombozytopenie, verursacht durch systemische Wirkungen von Zytokinen, v.a. TNF- $\alpha$ . Des Weiteren kann als Reaktion polyklonaler Aktivie-

rung von Immunglobulinen eine Hypergammaglobulinämie mit teilweise extrem hohen Werten und eine autochthone IgM-Antikörperproduktion im Liquor beobachtet werden <sup>(51)</sup>.

Eine Schwierigkeit stellt die typisch undulierend und häufig unterhalb der Nachweisgrenze verlaufende Parasitämie mit begleitenden Fieberschüben bei der in Angola vorkommenden westafrikanischen Schlafkrankheit dar. Parasitologische Nachweisverfahren zum Erkennen der *Trypanosomiasis* fallen somit häufig „negativ“ aus, was wiederholte Untersuchungen von Blut, Lymphe und ggf. Liquor an aufeinanderfolgenden Tagen erforderlich macht. Bei der *T. b. rhodesiense*-Infektion sind Parasiten im Blut gewöhnlich wesentlich zahlreicher und leichter nachzuweisen.

Allein anhand klinischer Symptome die Diagnose stellen zu wollen, ist aufgrund der großen Bandbreite möglicher Symptome nicht möglich.

## **1.8. Prävention und Kontrolle der Schlafkrankheit**

Touristen und Gelegenheitsbesucher von Endemiegebieten infizieren sich eher selten mit dem Schlafkrankheitserreger, obwohl gelegentliche Häufungen von Infektionen vorkommen können. So werden aus den ostafrikanischen Touristenländern Tansania und Kenia bereits Schlafkrankheits-Todesfälle auch bei Urlaubern (v.a. nach Serengeti-Safaris) gemeldet <sup>(24, 52, 53)</sup>.

Die prophylaktische Einnahme anti-trypanosomaler Medikamente (z.B. Pentamidin) wird aufgrund der potentiellen Toxizität, sowie einer möglichen Resistenzentwicklung bei vermindert empfindlichen Trypanosomenstämmen und Unterdrückung klinischer Symptome nicht empfohlen <sup>(40)</sup>. Dagegen stellen Repellentien und das Tragen langärmeliger heller Kleidung sinnvolle Schutzmaßnahmen vor Tsetse-Fliegen-Stichen dar.

Es ist bekannt, dass die Schlafkrankheit keine Immunität hinterlässt <sup>(12)</sup>. Patienten, die einmal mit *Trypanosomen* infiziert waren und geheilt sind, können sich leicht reinfizieren und damit erneut an der Schlafkrankheit erkranken, sobald sie wieder mit infektiösen Tsetse-Fliegen in ihrem Dorf oder in anderen verseuchten Gebieten in Kontakt kommen. Vorrangiges Ziel, neben der humanitären Aufgabe der Behandlung von an Schlafkrankheit leidenden Patienten, ist der Aufbau eines organisierten Schlafkrankheitskontrollprogramms mit Maßnahmen, die dazu beitragen, die Krankheitsübertra-

gung zu unterbinden und frühzeitig erkrankte Menschen in den Dörfern verseuchter Gebiete zu entdecken<sup>(54, 55)</sup>. Schlafkrankheitskontrollprogramme basieren auf fünf sich in ihrer Wirksamkeit ergänzenden Säulen<sup>(16, 28, 46)</sup>:

1. Diagnostik und Therapie infizierter Patienten in den Behandlungszentren
2. Reihenuntersuchungen der Bevölkerung in den Dörfern von Endemiegebieten durch mobile Teams (Aktive Fallsuche)
3. Vektorkontrollmaßnahmen, Vektorbekämpfung (Insektizide, Tsetse-Fliegen-Fallen)
4. permanente Verbesserung und Kontinuität des Überwachungssystems
5. Gesundheitserziehung der Bevölkerung

Durch Kombination dieser verschiedenen Zugänge zur Schlafkrankheits-Kontrolle, unter der Voraussetzung eines funktionierenden Überwachungssystems, ausreichend verfügbarer Mittel und politischer Unterstützung, kann es zu einem Rückgang der Übertragungsrate der Schlafkrankheit kommen<sup>(21)</sup>. U.a. wurde 2001 die *PATTEC-Initiative (Pan-African Tse-Tse Trypanosomiasis Eradication Campaign)* gestartet, die eine Lösung des Schlafkrankheitsproblems länderübergreifend anstrebt<sup>(55)</sup>.

In früheren Zeiten konnte der Vektorausbreitung erfolgreich durch Insektizideinsatz (Versprühen von DDT) und Zerstörung des Lebensraumes der Tsetse-Fliege (Vegetation entlang der Flüsse) entgegengewirkt werden<sup>(8, 12)</sup>. Aus Gründen der Sicherheit in umkämpften Gebieten in Angola und der Erhaltung und Schonung ökologischer Ressourcen sollten diese Maßnahmen heutzutage nicht mehr durchgeführt werden. Eine ökologisch verträgliche und wirtschaftlich tragbare Vektorkontrollmaßnahme stellen dagegen Tsetse-Fliegen-Fallen dar. Erfolgversprechend ist auch ein Projekt auf Sansibar, das u.a. durch Freilassung steriler Tsetse-Männchen die Ausrottung von *G. austeni* erreichen konnte<sup>(56)</sup>.

## **1.9. Therapie der westafrikanischen Schlafkrankheit**

Folgende Punkte sind bei der Behandlung der in Angola vorkommenden westafrikanischen Schlafkrankheit wichtig und zu beachten:

1. Wird die Diagnose Schlafkrankheit durch anerkannte Methoden in einem frühen Stadium (Stadium I) gestellt, ist die Krankheit bei rechtzeitiger und

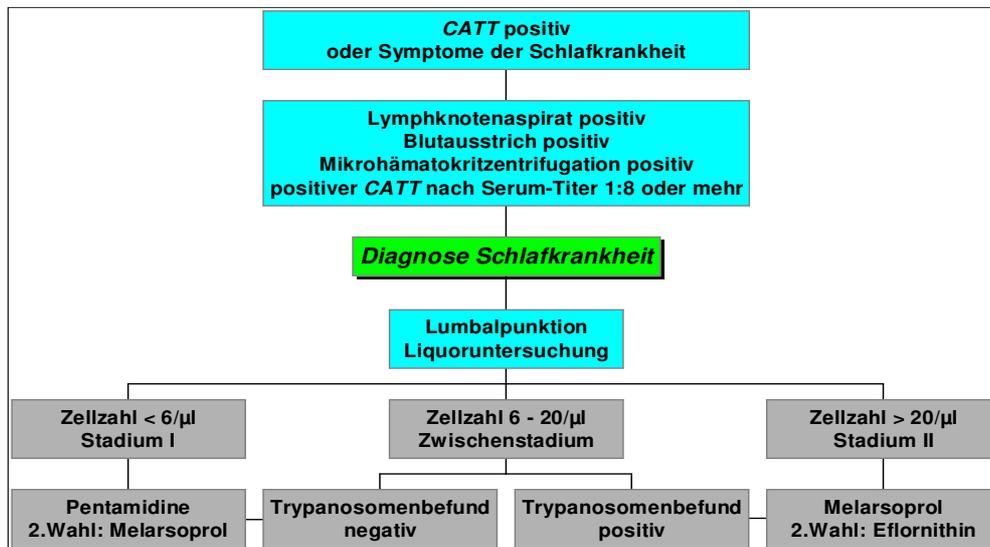
richtiger Behandlung heilbar (>90%). Entscheidend für die Wahl der Medikation ist das Krankheitsstadium, da nicht alle Medikamente liquorgängig sind und in das ZNS penetrieren können.

2. Patienten im Spätstadium (Stadium II) sind oftmals schwer erkrankt und sowohl im Ernährungs-, als auch im Gesundheitszustand unterversorgt. Eine Behandlung ist nebenwirkungsreich, langwierig und erfordert eine qualifizierte Umsorgung von erfahrenem ärztlichen und pflegerischen Personal und in der Regel den Krankenhausaufenthalt. Diese Voraussetzungen sind jedoch nicht unbedingt in ländlichen Gesundheitseinrichtungen in Angola gegeben.
3. Da die Schlafkrankheit eine Erkrankung v.a. ländlicher Gebiete ist, ist der Zugang zu der Bevölkerung häufig problematisch; Patienten in Endemiegebieten haben oftmals nur schlecht Zugang zur Gesundheitsversorgung.
4. Die Therapie ist sehr teuer und übersteigt bei weitem die örtlich verfügbaren Ressourcen.
5. Häufig sind die erforderlichen Medikamente nicht verfügbar oder werden trotz steigenden Bedarfs vom Markt genommen.
6. Es gibt bislang keine verbindlichen Standards in der Therapie, da nur wenige aussagekräftige klinische Versuche zur Dauer, Dosis und zu möglichen Medikamentenkombinationen existieren. So variiert das Vorgehen erheblich zwischen den Behandlungszentren und von Land zu Land.

Da die von der Schlafkrankheit betroffenen Patienten fast nur in den ärmsten Ländern der Welt leben, sind sie für die Pharmaindustrie und das internationale Interesse von geringer wirtschaftlicher Bedeutung<sup>(9)</sup>; Mittel zur Behandlung dieser Krankheit stehen kaum zur Verfügung und sind das Ergebnis klinischer Forschung von vor etlichen Jahrzehnten<sup>(57)</sup>. Eine tropenmedizinische Forschung zum Nutzen der Patienten existiert kaum<sup>(12)</sup>.

In den ANGOTRIP-Behandlungszentren sind die „Nationalen Richtlinien für Angola“ angewandt worden.

## Stadieneinteilung nach Untersuchungsbefund



(Diagramm 1) <sup>(6, 58)</sup>

### 1.9.1. Therapie im Stadium I

Je nach *Trypanosomen*-Subspezies und dem Stadium der Erkrankung variiert die Therapie. So kann man eine Progression der westafrikanischen Schlafkrankheit im Stadium I gut mit einer Injektionsserie von Pentamidin (Pentacarinat<sup>®</sup>) verhindern. Bei Nichtansprechen dieses Therapeutikums kann auch Suramin (Germanin<sup>®</sup>) oder Melarsoprol (Arsobal<sup>®</sup>), ein Medikament auf Arsenbasis, verabreicht werden <sup>(28, 59)</sup>.

(Zur Therapie der ostafrikanischen Schlafkrankheit im Frühstadium wird ausschließlich Suramin (Germanin<sup>®</sup>) verwendet.)

### 1.9.2. Therapie im Stadium II

Die Mehrheit der Patienten mit westafrikanischer Schlafkrankheit befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgrund des schleichenden Verlaufs und der erst spät auftretenden Symptome bereits im Stadium II. Melarsoprol stellt den Goldstandard der Therapie im Spätstadium dar, obwohl es eine hohe Nebenwirkungsrate bei hoher Toxizität mit einer therapiebedingten Letalität von 6 - 12% (unterschiedliche Angaben in der Literatur) aller Patienten aufweist. Alternative Medikamente wie Eflornithin (Ornidyl<sup>®</sup>), sind zwar bereits entwickelt und zugelassen worden, wurden jedoch aus Rentabilitätsgründen wieder vom Markt genommen, obwohl sie dringend benötigt werden. Eine weitere Alternative stellt die Medikamentenkombination Melarsoprol und Nifurtimox

(Lampit<sup>®</sup>) dar. (Erreger der Gattung *T. b. rhodesiense* sind resistent gegenüber Nifurtimox und Eflornithin.)

Neben der medikamentösen Therapie der Schlafkrankheit ist eine Rundumversorgung mit adäquater Ernährung (oral oder parenteral bei komatösen und dehydrierten Patienten), Behandlung von Begleitinfekten und Begleiterkrankungen, wie z.B. Erkrankungen der Atmungsorgane (Pneumonien, Lungen-Tuberkulose, Bronchitiden), Hautkrankheiten, Mangelkrankungen (Eisen- und Vitaminmangel) und anderen Tropenkrankheiten wie Malaria, Bilharziose oder Filariose, ggf. auch eine antikonvulsive Therapie, und eine psychologische Betreuung für die Patienten – unter Einbeziehung der Angehörigen, falls möglich – sehr wichtig.

Folgerscheinungen und Nebenwirkungen einer Therapie müssen von persistierenden Infektionen bei resistenten *Trypanosomen* oder Rezidiven unterschieden werden. Um diese zu erkennen bzw. Rezidive zu vermeiden, müssen die Patienten auch nach erfolgreicher Therapie weiter überwacht, betreut und in angemessenen Zeitabständen erneut ins Therapiezentrum einbestellt und nachuntersucht werden. Wiederholte Liquoruntersuchungen sichern eine effektive Behandlung und werden bei ANGOTRIP in der Regel bei Patienten im Stadium I und II a nach 1 - 6; 7 - 12 und 13 - 24 Monaten bzw. im Stadium II b engmaschiger nach 1 - 3; 4 - 6; 7 - 9; 10 - 12; 13 - 18 und 19 - 24 Monaten nach Abschluss der Therapie durchgeführt.

Auch Reinfektionen in Endemiegebieten sind häufig, da es keine zuverlässige und dauerhafte Immunität nach einer abgelaufenen und überstandenen Infektion gibt <sup>(28, 59)</sup>.

## **1.10. Medikamente**

Der Vollständigkeit wegen führe ich neben den bei ANGOTRIP verwendeten Medikamenten Pentamidin, Melarsoprol und Eflornithin auch die Medikamente Suramin und Nifurtimox auf.

### **1.10.1. Suramin (Germanin<sup>®</sup>, Moranyl<sup>®</sup> = Aminobenzoyl-aminotuloyl-naphtylamin-trisulfonsäure)**

Als Ergebnis deutscher Forschungen über Substanzen mit trypanosomizider Aktivität wurde Ende des Ersten Weltkrieges das Suramin entwickelt. Die afrikanische *Trypanosomiasis* wurde somit im Frühstadium behandelbar. Und noch heute hat Suramin einen

festen Platz v.a. in der Behandlung der *T. b. rhodesiense*-Infektionen im Stadium I. Wegen nicht ausreichend hoher Liquorkonzentrationen (penetriert nicht die Blut-Hirn-Schranke) kann es im Stadium II nicht zuverlässig angewandt werden. Nach Auflösung in Aqua dest. wird es i.v. injiziert <sup>(8, 28)</sup>.

Mögliche Nebenwirkungen sind Fieber, Nausea, Vomitus, Abdominalschmerzen, Kreislaufkollaps, Urtikaria und exfoliative Dermatitis mit Pruritus, Gelenkschmerzen, hämolytische Anämie, Glomerulonephritis und Albumin-/Proteinurie, periphere Polyneuropathie und Parästhesien, sowie Knochenmarkdepression mit Agranulozytose und Thrombozytopenie. Schwere Nebenwirkungen treten bei diesem als sicher geltenden Medikament selten auf und sind dann abhängig vom Ernährungs- und Allgemeinzustand, sowie von begleitenden Erkrankungen (z.B. andere Parasitosen, Infekte) des Patienten <sup>(28, 59, 60, 61)</sup>.

**Dosierungsempfehlung:** Tag 1: Testdosis 2 mg/kg KG (um eine Überempfindlichkeit (Erwachsene u. Kinder) auszuschließen), dann 4 - 5 mg/kg KG i.v. (0,2 g i.v.)  
Tag 3: 10 mg/kg KG,  
Tag 5, 11, 17, 24, 31 (1, 3, 7, 14, 21): 20 mg/kg KG, aber max.1 g pro Injektion (langsame i.v.-Injektion) <sup>(62)</sup>  
Cave: Niereninsuffizienz ! <sup>(50)</sup>

### **1.10.2. Pentamidin (NebuPent<sup>®</sup>, Pentacarinat<sup>®</sup>)**

1937 eingeführt, wurde Pentamidin das Medikament 1. Wahl im Frühstadium der westafrikanischen Schlafkrankheit, da hiermit Heilungsraten von nahezu 98% erzielt wurden. (Eine niedrige zelluläre Aufnahme begrenzt seinen Gebrauch bei *T. b. rhodesiense*-Infektionen: es wären – um gleiche Wirkungen wie bei der Behandlung der *T. b. gambiense*-Infektion zu erzielen – zu hohe (toxische) Medikamenten-Konzentrationen erforderlich.) <sup>(28)</sup> Wie Suramin gewährleistet auch Pentamidin keinen zuverlässigen trypanosomiziden Effekt im ZNS, was seinen Einsatz auf das Stadium I beschränkt. Aufgetretene Resistenzen sind häufig das Ergebnis veränderter transmembranöser Transportmechanismen des Medikaments <sup>(63)</sup>. In der Regel wird das Medikament entweder tief i.m. verabreicht (auch bei ambulanten Patienten möglich), oder bei verfügbarer Krankenhausbehandlung und adäquaten Überwachungsmöglichkeiten i.v. in NaCl-Lösung über 1 - 2 Stunden gegeben.

Mögliche Nebenwirkungen sind anaphylaktischer Schock, Kreislaufdysregulation mit Kollapsneigung (Hypo- und Hypertonie) und Venenthrombosen (v.a. nach i.v.-Gabe),

Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Hypo- und Hyperglykämie, Vertigo, Nausea, Vomitus, Abdominalschmerzen, Hautnekrosen und –abszesse an der Einstichstelle bis zum Stevens-Johnson-Syndrom (v.a. nach i.m.-Gabe), Leber-, Nieren- und Pankreasdysfunktion, kardiale Arrhythmien, periphere Polyneuropathie und Knochenmarkdepression mit Neutro- und Thrombozytopenie. In der Regel sind die Nebenwirkungen reversibel und auf Herstellungsfehler oder falsche Dosierungen zurückzuführen <sup>(28, 59, 60, 61)</sup>.

Bei schwangeren Frauen mit *T. b. gambiense*-Infektion kann das Medikament trotz nachgewiesener Teratotoxizität angewandt werden <sup>(60)</sup>.

Dosierungsempfehlung: 4 mg/kg KG (oder max. 300 mg pro Injektion) i.m. täglich (Erwachsene u. Kinder) oder an aufeinanderfolgenden Tagen über 7 - 10 d <sup>(62)</sup>,

zur Prophylaxe: 3 mg/kg KG i.m. über 6 Monate  
(möglich, aber nicht empfohlen)

[Pentamidin kommt auch als Medikament 2. Wahl bei viszeraler Leishmaniose (bei Intoleranz oder Antimon-Versagen) und als Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis carinii-Pneumonie (bei Intoleranz oder Cotrimoxazol-Versagen), einer opportunistischen Pilzinfektion bei AIDS-Patienten, zum Einsatz <sup>(28)</sup>. Da die Verkaufspreise seit Ausbruch der AIDS-Pandemie rapide gestiegen sind (um 500 Prozent), ist Pentamidin in ärmeren Ländern unbezahlbar geworden. Durch Unterstützung der WHO und Spenden des Pharmakonzerns Aventis kann aber jährlich eine begrenzte Menge von 85.000 Fläschchen für die Behandlung von Patienten mit Schlafkrankheit zur Verfügung gestellt werden. <sup>(10, 14)</sup>]

### **1.10.3. Melarsoprol (Arsobal®)**

Bis zur ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts betrachtete man das Spätstadium der Schlafkrankheit als unbehandelbar. Dies änderte sich 1949 mit der Einführung der Arsenverbindung Melarsoprol in die Schlafkrankheits-Therapie (ursprünglicher Einsatz als Rattengift). Seitdem ist dieses Medikament das meist verwendete, wirksamste und wichtigste (bisher keine bezahlbare Alternative verfügbar) im Kampf gegen die *T. b. gambiense* und *T. b. rhodesiense*-Infektionen im Stadium II und als Reservetherapeutikum auch im Stadium I möglich. Melarsoprol wirkt trypanosomizid auf Erreger im Blut, in der Lymphe und im Liquor <sup>(28)</sup>. Die hohe Rate an gefährlichen, z.T. tödlichen Nebenwirkungen und die ansteigenden Fallzahlen von Rezidiven und Resistenzen <sup>(64)</sup> in eini-

gen Endemiegebieten von Uganda, Angola, Kongo und im Süd-Sudan (primäres Therapieversagen durch Auftreten Melarsoprol-resistenter-Trypanosomenstämme bei ca. 30% der Behandelten <sup>(10, 14, 65)</sup>) schmälern jedoch den bisherigen Erfolg und beschränken den Einsatz auf das Spätstadium der Schlafkrankheit. Das Medikament muss langsam und sicher i.v. verabreicht werden (sehr schmerzhaftes Injektion und Hautnekrosen bei extravasaler Applikation).

Mögliche arsenvermittelte Nebenwirkungen (bei 5 - 10% der behandelten Patienten) sind Fieber, periphere motorische und sensorische Polyneuropathie, Pruritus, Dermatitis, Abdominalkrämpfe, Vomitus, Diarrhoe, Vertigo, Kardiotoxizität und Herzrhythmusstörungen, renale (Albuminurie) und hepatische Dysfunktion.

Die schwerste Nebenwirkung in der ersten Hälfte des Behandlungszyklus (3 - 15 Tage nach der ersten Melarsoprolinjektion, meist ab dem 8. Behandlungstag) bei 2 - 12% der behandelten Patienten (in der Literatur sind verschiedene Zahlen gebräuchlich) ist eine akute toxische Enzephalopathie <sup>(45, 66)</sup>, charakterisiert durch heftige Kopfschmerzen, Krampfanfälle und Bewusstseinsstrübung bis zum Koma bei typischerweise offenen Augen <sup>(28, 59, 60, 61)</sup>. Die Enzephalopathie wird eingeteilt in 3 Typen – den Koma-, Konvulsions- und psychotischen Typ <sup>(67)</sup>. Für 15 - 40% der betroffenen Patienten, v.a. immungeschwächte Patienten mit beeinträchtigter Blut-Hirn-Schranke bei Liquorzellzahlen >100/μl, ist diese Komplikation tödlich, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und der medizinischen Versorgung und Betreuung. Bislang ist die Ursache dieser iatrogenen Enzephalopathie nicht bekannt, am wahrscheinlichsten ist eine immunvermittelte Reaktion zu Behandlungsbeginn durch freigesetzte parasitäre Antigene und folgender Ag-Ak-Reaktion (Ablagerungen von Immunkomplexen im ZNS oder auch an Gehirnzellen gebundene *Trypanosomen*-Antigene, die ihrerseits zur Ak-Bildung führen und T-Lymphozyten aktivieren, so dass es zu einem polymorphnukleären Infiltrat oder zu einer lymphoplasmazellulären Reaktion um Blutgefäße in verschiedenen Abschnitten des Gehirns kommt) <sup>(47)</sup>. Pepin und Milord <sup>(47)</sup> schlussfolgern aus ihrer Studie an 598 mit Melarsoprol behandelten Patienten, dass das Risiko einer Melarsoprol-induzierten Enzephalopathie mit der Stärke der ZNS-Entzündung (Indikator ist die Leukozytenzahl im Liquor) und dem Vorhandensein von *Trypanosomen* im Liquor steigt. Das Risiko ist dagegen niedriger, wenn *Trypanosomen* im Blut und/oder Lymphknotenpunktat nachzuweisen sind (inverse Relation). Bei einer hohen Liquorzellzahl findet man wesentlich

seltener *Trypanosomen* im Blut als bei niedrigen Zellzahlen. Entsprechend steigt das Enzephalopathierisiko mit der Liquorzellzahl (bei in der Regel „negativem“ *Trypanosomen*-Nachweis im Blut und/oder Lymphknoten). Bei „negativem“ *Trypanosomen*-Nachweis im Liquor ist das Enzephalopathierisiko bei Zellzahlen  $>100/\mu\text{l}$  nur geringfügig höher als bei niedrigen Zellzahlen.

Vorbehandlungen mit Pentamidin oder Suramin für 2 - 3 Tage können helfen, die Parasitenzahl zu reduzieren und das Risiko einer durch *Trypanosomen*-Antigene verursachten Herxheimer-Reaktion während der Parasiten-Lysierung durch Melarsoprol zu minimieren<sup>(47, 50)</sup>. Trotz nachgewiesener Teratotoxizität sollte Melarsoprol *Trypanosomiasis*-infizierten schwangeren Frauen aufgrund der infausten Prognose nicht vorenthalten werden<sup>(28)</sup>. Andere Autoren sehen Melarsoprol in der Schwangerschaft als kontraindiziert<sup>(60)</sup>. Eine gleichzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden (z.B. Prednisolon 0,5 - 1 mg/kg KG/Tag oral, jedoch max. 40 mg/Tag) kann die behandlungsbedingte Mortalität (v.a. das Risiko für eine Enzephalopathie), v.a. bei Patienten mit hoher Liquorzellzahl, routinemäßig bei Zellzahlen  $>50/\mu\text{l}$  Liquor durchgeführt, senken<sup>(28)</sup>. Der Cortisol-effekt ist jedoch unabhängig davon, ob *Trypanosomen* im Liquor vorhanden sind oder nicht. Dagegen kann der Einsatz von Dimercaprol, ein Schwermetallchelator, die Todesrate nicht senken; vielmehr steigt sie, auch wenn zusätzlich mit Prednisolon behandelt wird<sup>(47)</sup>. Andere hochprävalente Infektionen (z.B. Tuberkulose, Amöbenruhr) werden durch Prednisoloneinsatz jedoch begünstigt<sup>(28)</sup>. Wie die Studie<sup>(47)</sup> zeigte, eignet sich Melarsoprol nicht zur Therapie rückfällig gewordener Patienten nach bereits vorheriger Melarsoprol-Therapie. Einzig die Wirksamkeit dieses Medikaments bei beiden *Trypanosoma brucei*-Arten und eine bislang fehlende Alternative rechtfertigen noch seinen Einsatz in der Schlafkrankheits-Therapie.

**Dosierungsempfehlung:** Es sind verschiedene Dosierschemata im Umlauf.  
(Erwachsene u. Kinder) Initial sollte niedrig dosiert begonnen werden (0,36 - 1,8 mg/kg KG/d), anschließend ansteigende Dosierungen bis 3,6 mg/kg KG/d.  
Nach 3 - 4 Behandlungszyklen sollte eine Pause von 7 - 15 Tagen erfolgen, insgesamt sollte die Zahl von 12 Injektionen mit max. 5,5 ml/d (= 198 mg) Melarsoprol nicht überschritten werden (max. 180 mg pro Injektion).  
(1 Amp. 3,6% = 5 ml (180 mg) [36 mg/ml])  
In Angola wurde bis 2000 folgendes 26-Tage-Standardschema verwendet:

3 Serien von jeweils 4 Tagen Injektionen und 7 Tagen Pause

I P I P I I = Injektionsintervall  
Tag 1-4 (5-11) 12-15 (16-22) 23-26 P = Pauseintervall

Tag 1: 1,2 mg/kg KG i.v. Wiederholung über  
Tag 2: 2,4 mg/kg KG i.v. 2 - 3 Zyklen mit jeweils  
Tag 3 und 4: 3,6 mg/kg KG i.v. 7 - 10 Tagen Pause

$$(\Sigma = 10,8 \text{ mg/kg KG} * 3 \text{ Zyklen} = 32,4 \text{ mg/kg KG})^{(62)}$$

Bei Kindern: 0,36 mg/kg KG i.v., anschließend  
Dosissteigerung bis 3,6 mg/kg KG über 1 - 5 Tage bei  
maximal 9 - 10 Dosen bis zu einer Gesamtdosis von  
18 - 25 mg/kg KG innerhalb eines Monats

Seit 2000 wird in allen Behandlungszentren mit ständiger  
ärztlicher Überwachungsmöglichkeit für die Patienten nach  
dem neuen 10-Tage-Therapieschema behandelt:

(10 Tage gleiche Dosis-Injektionen)

Tag 1-10: 2,2 mg/kg KG i.v. ( $\Sigma = 22 \text{ mg/kg KG}$ )

In einer randomisierten Studie mit 500 Patienten im Stadium II der Schlafkrankheit im  
Hospital von Kuanza Norte in Angola (IMPAMEL-Studie <sup>(6)</sup>) wurden 250 Patienten  
nach dem herkömmlichen alten 26-Tage-Schema und 250 Patienten nach dem neuen  
10-Tage-Schema behandelt.

In beiden Gruppen zeigte sich eine 100%-ige Erregereradikation 24 Stunden nach The-  
rapieschemaende, jeweils gleiche Anzahl Patienten entwickelten unerwünschte bis  
schwere Medikamentennebenwirkungen (Enzephalopathie), die zum Therapieabbruch  
oder bei 6 Patienten innerhalb 30 Tagen nach Therapieende zum Tod führten.

Zusammenfassend kann die neue Therapie bei gleichem Outcome der Patienten gegen-  
über dem alten Therapieschema (gleiche Effektivität) in Anbetracht des kürzeren Be-  
handlungszeitraumes von nur 10 versus 26 Tagen, des dadurch höheren „Behandlungs-  
komforts“ für die Patienten (auch bessere Patienten-Compliance bei einmaliger Thera-  
pie ohne Pausen) und der begrenzten Medikamentenverfügbarkeit empfohlen werden <sup>(43,</sup>  
<sup>68)</sup>.

#### **1.10.4. Eflornithin (DFMO = DL-difluoromethyl-ornitine, Ornidyl®)**

1980 von der Firma Marion Merrell Dow (MMD), heute Aventis, ursprünglich als Me-  
dikament zur Behandlung des Mamma-Karzinoms entwickelt, ließ sich Eflornithin an-

fangs auch erfolgreich bei *Trypanosomiasis*-Infektionen einsetzen <sup>(28, 11)</sup> (Bild 11). Seine Wirksamkeit auf schnell teilende (Krebs-)Zellen wurde bald auch bei den sich schnell ( $\approx$  alle 8 h) teilenden *Trypanosomen* erkannt. Seine Wirkung beruht auf einer Hemmung eines Schlüsselenzyms der Polyamid-Biosynthese (Ornithindecaboxylase), die in vielen Protozoen vorkommt <sup>(11)</sup>. Daraus resultiert eine starke anti-trypanosomiale Aktivität von Eflornithin ohne große Schäden für die Zellen im menschlichen Organismus.

Durch die Behandlung mit Eflornithin konnte in Studien Mitte der 80er Jahre im Sudan, Kongo und in Uganda die therapiebedingte Letalität der Schlafkrankheitsbehandlung im Spätstadium auf unter 4% gesenkt werden, die Verträglichkeit des Medikaments ist gegenüber Melarsoprol wesentlich besser <sup>(14)</sup>. Darüber hinaus konnten auch zuvor unbehandelte Therapieversager nun erfolgreich behandelt werden <sup>(11)</sup>.

Die Hoffnung, das gefährliche Melarsoprol bald durch Eflornithin als Medikament

1. Wahl im Stadium II ersetzen zu können, erfüllte sich jedoch nicht, da sowohl eine mangelnde Sensitivität an einigen *T. b. rhodesiense*-Isolaten beobachtet wurde, als auch hohe Behandlungskosten (ca. 800 – 1000 US\$ pro Patient) und die begrenzte Verfügbarkeit seinen Gebrauch auf resistente Fälle und Rückfälle nach vorangegangener Melarsoprol-Therapie bei *T. b. gambiense*-Infektionen <sup>(6)</sup> beschränkten.

Aufgrund höherer Bioverfügbarkeit und Erfolgsrate sollte Eflornithin i.v. (langsam über 30 min, oder besser noch über 24 h bei gewährleisteten örtlichen Behandlungsmöglichkeiten) verabreicht werden, eine orale Applikation ist aber ebenso möglich <sup>(28)</sup>.

Vergleichbar mit anderen zytotoxischen Krebsmedikamenten weist auch Eflornithin mit zunehmender Behandlungsdauer und Verschlechterung des Patientenzustandes zahlreiche Nebenwirkungen auf, die jedoch in der Regel reversibel und wesentlich ungefährlicher sind als die bei der Melarsoproltherapie <sup>(69)</sup>. Beobachtet werden v.a. gastrointestinale Symptome (Nausea, Vomitus, Diarrhoe, Ikterus), Knochenmarkdepression mit Panzytopenie, Alopezie, Hörminderung, neurologische Symptome und Krampfanfälle <sup>(28, 59, 60)</sup>. Bei zwei Patienten, die wegen Rückfall behandelt wurden, ist von einer tödlichen Enzephalopathie berichtet worden <sup>(47)</sup>.

**Dosierungsempfehlung:** 100 mg/kg KG i.v. alle 6 Stunden über 14 Tage  
( = 400 mg/kg KG/d), anschließend 75 mg/kg KG oral  
für 21 - 30 Tage (bei Kindern alle 6 h über 4 Wochen) <sup>(62)</sup>

Als eine Folge mangelnden Interesses der Pharmaindustrie an finanzschwachen Kunden in Entwicklungsländern wurde trotz steigenden Bedarfs an Eflornithin in Afrika die Produktion dieses Medikaments 1995 eingestellt. [In den Entwicklungsländern leben rund 75% der Weltbevölkerung, doch ihr Marktanteil im Medikamentenverbrauch beträgt „nur“ 8% (Afrika hat einen Marktanteil von ca. 1,3%)<sup>(18)</sup>.] Einen Aufschwung für die Produktion könnte sowohl die Entdeckung der Wirksamkeit dieses Medikaments als Gesichtsenthaarungscreme (Vaniqa®, enthält 13,9% Eflornithin, Pharmafirma Bristol-Myers Squibb (BMS)<sup>(11)</sup>) Ende des Jahres 2000, dafür gibt es einen finanzkräftigen Absatzmarkt, als auch das Abkommen zwischen dem Pharmakonzern Aventis und der WHO im Mai 2001 bedeuten, eine ausreichende Produktion von Eflornithin wieder aufzunehmen<sup>(16, 56)</sup>. Langfristig will Aventis neben Eflornithin auch die Produktion der Medikamente Pentamidin und Melarsoprol sichern, um so zumindest bis 2006<sup>(20)</sup> den Bedarf an Medikamenten gegen die Schlafkrankheit zu decken. Bristol-Myers-Squibb wird sich an der Herstellung von 60.000 Ampullen des neuen Medikaments Eflornithin beteiligen; der Pharmakonzern Bayer übernimmt die kostenlose Produktion der Medikamente Suramin und Nifurtimox<sup>(11, 13)</sup>.

Die Medikamente sollen kostenlos an die WHO ausgeliefert und über MSF („Ärzte ohne Grenzen“) an verschiedene Projekte verteilt werden<sup>(16, 20)</sup>.

#### **1.10.5. Nifurtimox (Lampit®)**

1967 wurde Nifurtimox als ein wirksames Medikament in der Behandlung der Amerikanischen *Trypanosomiasis* (Chagas-Krankheit, Überträger ist die Raubwanze) eingeführt<sup>(66)</sup>, 10 Jahre später wurde auch seine Wirksamkeit bei afrikanischer *Trypanosomiasis* entdeckt. Seitdem wird es als Reservetherapeutikum im Stadium II bei Melarsoprolresistenz, v.a. in Kombination mit Melarsoprol, eingesetzt, soweit Eflornithin bei *T. b. gambiense*-Infektionen nicht verfügbar ist<sup>(28)</sup>. Aufgrund fehlender umfangreicher Studien zur Wirksamkeit gibt es derzeit noch keine Erfahrungen mit Nifurtimox in der Behandlung der Schlafkrankheit<sup>(71)</sup>.

Bisher aufgetretene Nebenwirkungen (bei der Mehrzahl der behandelten Patienten (40 - 70%)) sind meist blande verlaufend, dosisabhängig und reversibel. Auftreten können abdominale Beschwerden (Nausea, Vomitus, Spasmen), neurologische Symptome (Krampfanfälle, cerebelläre Dysfunktion, Polyneuropathie, Somnolenz, Desorientiert-

heit, Kopfschmerzen), hämolytische Anämie bei begleitendem Glc-6P-Dehydrogenase-Mangel und Hautausschläge<sup>(28, 59, 60)</sup>. Nifurtimox sollte in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft nicht verabreicht werden<sup>(60)</sup>.

Dosierungsempfehlung: 5 mg/kg KG oral 3 mal täglich über 30 Tage<sup>(28)</sup>

Alle diese Medikamente interferieren als Monosubstanz auf verschiedener Ebene mit den *Trypanosomen*. In Kombination könnten durch verringerte Dosen der Einzelmedikamente schwere Nebenwirkungen und Behandlungsresistenzen gemildert und die begrenzte Verfügbarkeit einzelner Medikamente kompensiert werden. Allerdings fehlen dazu noch gesicherte Erkenntnisse.

## **2. Material und Methoden der Diagnostik und Therapie von Patienten**

Im Rahmen dieser Dissertation bestand meine Aufgabe darin, die Daten des ANGOTRIP-Projekts aufzuarbeiten, sinnvoll zusammenzustellen, statistisch auszuwerten und Aussagen zum bisher Erreichten und möglichen Erfolg zu treffen. Dabei wurde mir Datenmaterial (Kopien von Laborbüchern und Aufzeichnungen, Erfahrungs- und Reiseberichte der Projektbesucher vor Ort in Angola) des ANGOTRIP-Projekts der Jahre 1995 bis 2002 aus den Laboratorien der Behandlungszentren in Angola zur Verfügung gestellt. Weitere Informationen konnte ich durch Teamgespräche innerhalb der Arbeitsgruppe, durch Fachliteratur, Internetrecherchen und öffentliche Presse erhalten.

Erfasst habe ich meine Daten in Tabellen mit Hilfe des Excel-Tabellenkalkulationsprogramms (Microsoft Excel 2000), die Texte habe ich mit dem Textverarbeitungsprogramm Word 2000 geschrieben, einzelne Diagramme habe ich mit Hilfe von PowerPoint von Microsoft angefertigt. Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der verschiedenen Daten erfolgte ebenfalls mit Excel. Dabei kam es des Öfteren aufgrund schlechten Zustandes des Primärmaterials bei überwiegend handschriftlichen und in portugiesischer Sprache verfassten Aufzeichnungen, die mir lediglich als Kopien vorlagen, zu Schwierigkeiten beim Lesen, Interpretieren und Zuordnen der Daten. Manche unvollständigen, unleserlichen und widersprüchlichen Labordaten habe ich versucht zu ordnen, auf Richtigkeit bzw. Plausibilität zu prüfen und die mir richtig bzw. sinnvoll

erscheinenden Zahlen in Tabellen zusammenzufassen und als Ergebnisse in Grafiken darzustellen. So konnten schon seit Anfang des Jahres 2001 und fortwährend bis heute erste Ergebnisse meiner Arbeit in Publikationen meines Betreuers Dr. Stich Verwendung finden <sup>(6, 72)</sup>. Unter der Testvoraussetzung, dass eine metrische, wohl aber nicht normalverteilte, Beobachtung (Leukozytenzahl im Liquor) in zwei unabhängigen Grundgesamtheiten (Männer, Frauen) vorliegt, diente mir der asymptotische Stichprobentest nach Wilcoxon-Mann-Whitney zur Prüfung, ob ein signifikanter Unterschied in der Liquorzellzahlverteilung bei Männern und Frauen vorliegt <sup>(73)</sup>. Dabei legte ich ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  zugrunde.

## **2.1. Passive Fallsuche**

Die Passive Fallsuche (PF) beinhaltet die Schlafkrankheitsdiagnostik bei allen Patienten, die die Behandlungszentren aus eigenem Antrieb aufsuchen.

## **2.2. Aktive Fallsuche**

Die wichtigste Maßnahme in der Bekämpfung der Schlafkrankheit ist die Aktive Fallsuche (AF), die seit 1998 in den Gebieten der Projektstandorte systematisch durchgeführt wird. Die Aktive Fallsuche erfordert mobile Teams, die in der Regel aus sieben ANGOTRIP-Mitarbeitern bestehen <sup>(12)</sup>. Nach Möglichkeit soll die gesamte Bevölkerung in den Dörfern endemischer Gebiete in regelmäßigen Abständen aufgesucht und systematisch untersucht werden. Dabei ist das „Untersuchungsinstrumentarium“ auf Feldbedingungen abgestimmt und auch ohne Stromversorgung einsetzbar.

Wenn die militärische Situation es zulässt, sollen jeweils im Mai und Oktober (nach der Regenzeit) Kampagnen mit Aktiver Fallsuche durchgeführt werden <sup>(25)</sup>. Nachdem das mobile Team einige Tage im Voraus angekündigt wurde, ist jede Person in den Dörfern „eingeladen“, etwas Blut für einen Screeningtest (*CATT*) auf *T. b. gambiense* abzugeben (Bild 3 und 4).

Ist der *CATT* „positiv“ (sichtbare Agglutination des Blutes) schließen sich weitere Untersuchungen (Lymphknoten-Aspiration, Blutausschmear) an, um ggf. *Trypanosomen* nachzuweisen. Patienten mit Nachweis von Parasiten oder einer heftigen Serumantwort im *CATT* werden umgehend einem Behandlungszentrum zugeführt zur Durch-

führung einer Serumtiterbestimmung des Parasiten und Lumbalpunktion mit Liquoruntersuchung und nachfolgender stadiengerechter Therapie <sup>(6)</sup>.

Aus logistischen Gründen kann häufig nicht die gesamte Dorfbevölkerung an einem einzelnen Tag untersucht werden. Somit sind erneute Besuche und Wiederholungsuntersuchungen in den Dörfern erforderlich, welche wiederum aufgrund der Größe der endemischen Gebiete, der verstreut liegenden Dörfer, der mangelhaften Sicherheitslage und nur eingeschränkter Transport- und Logistik-Kapazitäten häufig nicht regelmäßig durchgeführt werden können. In von der Krankheit stark betroffenen Gebieten kann die Seroprävalenz bei 20 - 50%, z.T. sogar bis 70% <sup>(10, 46)</sup> liegen. Je mehr Infizierte aufgespürt und einer Behandlung zugeführt werden können, umso erfolgreicher ist die AF und damit das Kontrollprogramm zu bewerten.

### **2.3. Vektorkontrolle**

Neben Aktiver und Passiver Fallsuche und der Therapie infizierter Patienten kann eine Reduktion der Tsetse-Fliegen-Population zu einer Besserung der Schlafkrankheitssituation in endemischen Gebieten führen.

#### **2.3.1. Tsetse-Fliegen-Fallen**

Ausgehend von der Beobachtung, dass die Tsetse-Fliegen durch visuelle Reize (v.a. die Farbe blau) zu ihrem Wirt gelockt werden, können Fliegenfallen leicht hergestellt werden. Dazu wird blauer und schwarzer Stoff zu einer pyramidenartigen Falle zusammengenäht und von einem Moskitonetz schirmartig überdacht (Lancien-Typ) <sup>(6)</sup>. Noch wird dieser in einer bestimmten Webart hergestellte blaue Stoff in Dänemark (bei Westergaard-Frandsen Ltd.) gefertigt und nach Angola geliefert, wo durch Zusammennähen Fliegenfallen entstehen. In Uige läuft seit 1999 ein kleines Caritas-Projekt, welches auf diese Weise einigen Menschen aus der Gegend Arbeit bietet. <sup>(6)</sup> (Bild 5 und 6).

Werden diese Fallen an Bäumen und Büschen in Endemiegebieten mit gemeinsamem Lebensraum für Mensch und Vektor rund um Ländereien, Wasserlöcher und Brücken an See- und Flussufern aufgehängt, kann die Population der Tsetse-Fliege deutlich reduziert werden <sup>(74)</sup>. Durch Imprägnierung der Netze mit einem Insektizid kann ihre Effektivität noch gesteigert werden. Die Tsetse-Fliegen lassen sich, von dem blauen Stoff angelockt, auf dem schwarzen Tuch nieder; vermutlich halten sie es für eine Kuh <sup>(8)</sup>.

Nach H. Feldmeier <sup>(8)</sup> sind auch Duftstoffe für die Fallen sehr wirksam, die künstlich den „Mundgeruch“ von Rindern nachahmen und so die Fliegen in die Falle locken. Eine solche Geruchsattrappe auf einem Gebiet von vier Quadratkilometern reiche aus, um sämtliche Tsetse-Fliegen der Region anzulocken und abzutöten.

Die Fliegen werden gesammelt und auf ihre Infektiosität hin untersucht.

## **2.4. Diagnostische Untersuchungsverfahren zum Erregernachweis**

### **2.4.1. Lymphknotenaspiration**

Mit einer feinen Nadel wird etwas Lymphflüssigkeit eines vergrößerten bzw. verdickten Lymphknotens, vorzugsweise aus der hinteren Halsregion, entnommen und unter 400-facher Vergrößerung untersucht. Dies muss unverzüglich geschehen, weil der Parasit nur über seine Beweglichkeit zwischen den zahlreichen Lymphozyten im Nativpräparat erkannt werden kann und nur ca. 15 - 20 min beweglich bleibt, ehe er austrocknet <sup>(30)</sup>. Gefärbte Präparate sind dagegen nur sehr schwer zu beurteilen. Mehrfachuntersuchungen zum sicheren Ausschluss einer Infektion sind aus den oben bereits beschriebenen Gründen praktisch kaum durchführbar <sup>(8)</sup>.

### **2.4.2. Blutuntersuchung**

Die *Trypanosomen* können sowohl in gefärbten als auch in ungefärbten Ausstrichen nachgewiesen werden. Bei Verwendung des „Dicken Tropfens“ (bekannt aus der Malaria-Diagnostik) und der Giemsa-Romanowsky-Färbung ist man in der Regel am erfolgreichsten.

Da die Krankheit jedoch zyklisch verläuft und somit abhängig von bestimmten Krankheitsphasen (Fieberintervallen) eine unterschiedliche Anzahl an Parasiten im Blut vorhanden ist, reicht auch eine einmalige Blutuntersuchung häufig nicht aus, um sicher die Diagnose Schlafkrankheit stellen zu können. Weil mit den gängigen Labormethoden nur geringe Blutmengen (0,1 - 0,25 µl) untersucht werden können, enthalten diese oftmals nicht die erforderliche Mindestkonzentration an *Trypanosomen*, um sie auch mikroskopisch entdecken zu können. Deshalb bedient man sich in der Regel zusätzlicher Konzentrations- und serologischer Methoden, um *Trypanosomen* nachzuweisen. Da die *Trypanosomen* nach Zentrifugieren der Blutprobe zur Akkumulation im buffy coat neigen (Dichtegradientenzentrifugation), lassen sie sich gut mit der „miniature Anion Exchange

*Centrifugation Technique*“ (*m-AECT*)-Methode und der „*Quantitative buffy coat*“ (*QBC*)-Methode konzentrieren und nachweisen, andernfalls kann auch das Zentrifugat fixiert, mit Giemsa gefärbt und unter starker Vergrößerung (1000-fach mit Öl-Immersion) betrachtet werden <sup>(6)</sup>. Die *QBC*-Methode ist ein einfach (Feldgebrauch) durchführbarer, ursprünglich zur Malaria-Diagnostik entwickelter, sehr sensibler Test, um *Trypanosomen* im Blut (100 µl) nachzuweisen <sup>(75, 76)</sup>. Er kann somit 400 – 1000-mal effektiver sein als die „Dicke-Tropfen-Methode“ und ist auch wesentlich schneller durchführbar <sup>(8)</sup>. Dieses Verfahren, auch als *Mikrohämatokrit-Zentrifugation (MHC)* bezeichnet, setzt jedoch die Verfügbarkeit einer elektrisch oder zumindest batteriebetriebenen Blutserumzentrifuge voraus und kann zu einem „positiven“ Erregernachweis auch bei Abwesenheit palpabler Lymphknoten oder „negativer“ Lymphknotenaspiration führen. Die *MHC*- und *m-AECT*-Techniken sind die meist genutzten Techniken zum Routine-Nachweis von *T. b. gambiense* in Endemiegebieten und kommt auch bei ANGOTRIP zum Einsatz <sup>(76)</sup>.

### **2.4.3. Serologische Nachweisverfahren**

Serologische Nachweisverfahren sind sinnvoll, um Antikörper gegen die Parasiten nachzuweisen (ab 10. - 16. Tag post infectionem möglich). Sie basieren hauptsächlich auf der *ELISA*-Technik (*enzyme-linked immunosorbent assay*) oder Immunfluoreszenz-Verfahren, liefern aber nur bei *T. b. gambiense*-Infektionen zuverlässige Ergebnisse. Nutzt man darüber hinaus noch die Eigenschaft parasitärer DNA aus, mit Acridin Orange leicht anfärbbar zu sein, kann man die Zellkerne der *Trypanosomen* im Fluoreszenzlicht apfelgrün aufleuchten sehen <sup>(8)</sup>. Der weiter entwickelte semi-quantitative *ELISA* nutzt die variable Oberfläche des Glykoproteins von *T. b. gambiense* und soll Antikörper von verschiedenen Immunglobulin-Isotypen (IgG, IgM, IgA) im Serum und Liquor aufspüren <sup>(51)</sup>, kam aber bei ANGOTRIP im untersuchten Zeitraum nicht zum Einsatz und soll deshalb nur kurz erwähnt werden.

Gute und rasche Ergebnisse (binnen 5 min) liefert im Feldeinsatz der einfach durchzuführende *CATT*-Screeningtest (*Card Agglutination-Test for Trypanosomiasis brucei gambiense*), der bei ANGOTRIP zum Einsatz kommt. Eine sichtbare Agglutination im *CATT* lässt auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen *Trypanosomen* im Blut, Serum oder Plasma schließen <sup>(58)</sup>, d.h. der Patient hatte vormals Kontakt mit *Trypanoso-*

men, hat aber jetzt nicht notwendigerweise eine manifeste Erkrankung. Der Test ist hoch sensitiv, aber aufgrund von Reaktionen auf andere Parasiten gibt es eine gewisse Anzahl von falsch „positiven“ Ergebnissen. Bei „positiven“ und starken Antworten im *CATT* kann darüber hinaus der Erreger-Titer im Blutserum durch Verdünnungsreihen (1:8 , 1:16 , 1:32) bestimmt werden, um die Spezifität des Tests ohne signifikanten Verlust der Sensitivität zu erhöhen <sup>(58)</sup> (Serumtiterbestimmungen werden bei ANGOTRIP seit 1999 durchgeführt <sup>(6)</sup>). Die visuelle Einschätzung der Agglutinationsstärke im *CATT* (*CATT* +, ++, +++) dient als Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung. Der auf der Basis des *CATT* entwickelte und von der *WHO* empfohlene <sup>(17)</sup> *micro-CATT* verwendet die serologische Untersuchung getrockneter Blutproben auf Filterpapier und eignet sich für Gebiete, die schwer zugänglich oder zeitweise nicht erreichbar sind. Die Auswertung der Daten kann zu einem späteren Zeitpunkt im Labor erfolgen <sup>(17,77)</sup> (Test von ANGOTRIP nicht verwendet, daher nur kurze Erwähnung).

#### **2.4.4. Liquoruntersuchung**

In einer herkömmlichen Fuchs-Rosenthal-Zählkammer werden die Leukozyten im Liquor visuell ausgezählt und nach *Trypanosomen* gesucht.

Definitionsgemäß werden die Patienten in das Stadium I (Frühstadium) bei  $\leq 5$  Zellen/ $\mu$ l Liquor, in das Stadium II a (Zwischenstadium) bei 6 - 20 Zellen/ $\mu$ l Liquor und in das Stadium II b (Spätstadium) bei  $\geq 21$  Zellen/ $\mu$ l Liquor, sowie bei jedem Nachweis von *Trypanosomen* im Liquor, eingeteilt. Im Zwischenstadium, der „Grauzone“ der Schlafkrankheit, kann zum Ausschluss übersehener *Trypanosomen* im Liquor zusätzlich eine Doppelzentrifugation des Liquors durchgeführt werden <sup>(6)</sup>. Bei fehlendem Erregernachweis, jedoch entzündlich verändertem Liquor, sollte eine Therapie entsprechend dem Stadium II erfolgen <sup>(40)</sup>.

Die Nachweisgrenze für *Trypanosomen* ist bei den verschiedenen diagnostischen Methoden sehr unterschiedlich <sup>(28)</sup>.

### **3. Ergebnisse**

Die Darstellung meiner Ergebnisse habe ich in Teil I und Teil II gegliedert.

In Teil I erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der Projektarbeit für alle Behandlungszentren von 1995 bis 2001, soweit mir die Daten zur Verfügung standen (unvollständige Daten sind in den Tabellen grau hinterlegt), mit Zahlen zur untersuchten Bevölkerung mit Maßnahmen der Aktiven und Passiven Fallsuche (AF und PF), zum Einsatz des *CATT*-Screeningtests, die Zahlen der mit Schlafkrankheit infizierten und anschließend behandelten Patienten, sowie die Zahlen der verstorbenen Patienten und die Sterblichkeitsrate.

In Teil II werden detailliert die Untersuchungsergebnisse bei den in Negage als infiziert diagnostizierten und anschließend behandelten Patienten von Juli 2000 bis Februar 2002 dargestellt.

### **3.1. Teil I**

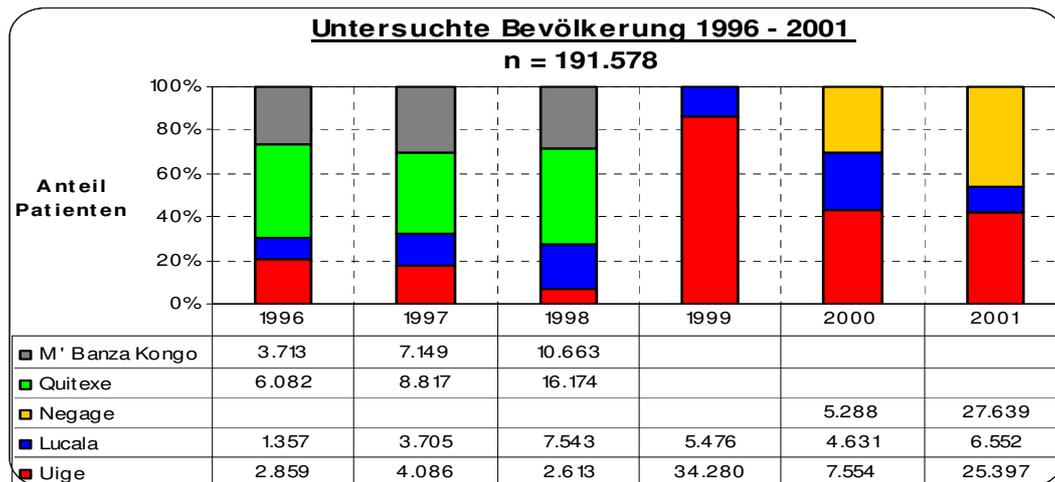
#### **3.1.1. Untersuchte Bevölkerung**

Von 1996 bis 2001 sind 191.578 Menschen auf Symptome der Schlafkrankheit hin untersucht worden. Dabei sind in Quitexe von 1996 bis 1998 im Vergleich zu den anderen Behandlungszentren die meisten Menschen untersucht worden. Seit 1999 werden die Aktivitäten in diesem Gebiet von den Stationen in Uige und Negage übernommen, daher weisen diese Stationen ab 1999 relativ die meisten untersuchten Menschen auf. Mit erneutem Kriegsbeginn 1998 wurde die Projektarbeit empfindlich eingeschränkt. Dies spiegelt sich im Jahr 2000 deutlich in der erheblich geringeren Zahl an untersuchten Patienten wieder (Tab.1). Im Jahr 2001 ist dagegen die größte Bevölkerungsmenge untersucht worden. Im Gesamtzeitraum 1996 bis 2001 wurden in Uige mit Abstand die meisten Menschen untersucht (v.a. 1999 und 2001) (Grafik 3).

<b>Jahr</b>	<b>Uige</b>		<b>Lucala</b>		<b>Negage</b>		<b>Quitexe</b>		<b>M' Banza Kongo</b>		<b>Summe</b>	
<b>1995</b>	keine Daten										<b>keine Daten</b>	
<b>1996</b>	2.859	20,4%	1.357	9,7%			6.082	43,4%	3.713	26,5%	<b>14.011</b>	<b>7,3%</b>
<b>1997</b>	4.086	17,2%	3.705	15,6%			8.817	37,1%	7.149	30,1%	<b>23.757</b>	<b>12,4%</b>
<b>1998</b>	2.613	7,1%	7.543	20,4%			16.174	43,7%	10.663	28,8%	<b>36.993</b>	<b>19,3%</b>
<b>1999</b>	34.280	86,2%	5.476	13,8%							<b>39.756</b>	<b>20,8%</b>
<b>2000</b>	7.554	43,2%	4.631	26,5%	5.288	30,3%					<b>17.473</b>	<b>9,1%</b>
<b>2001</b>	25.397	42,6%	6.552	11,0%	27.639	46,4%					<b>59.588</b>	<b>31,1%</b>
<b>Summe</b>	<b>76.789</b>	<b>40,1%</b>	<b>29.264</b>	<b>15,3%</b>	<b>32.927</b>	<b>17,2%</b>	<b>31.073</b>	<b>16,2%</b>	<b>21.525</b>	<b>11,2%</b>	<b>191.578</b>	<b>100%</b>

(untersuchte Bevölkerung 1995 bis 2001)

(Tabelle 1)



(untersuchte Bevölkerung 1995 bis 2001)

(Grafik 3)

### **3.1.2. Aktive und Passive Fallsuche**

Aus den Jahren 1995 bis 1997 existieren nur unvollständige Daten zur untersuchten Bevölkerung mit Methoden der Aktiven und Passiven Fallsuche. Unter Berücksichtigung der unvollständigen Daten (109.534 Menschen = 57,2% der Gesamtzahl) sind 67.065 Menschen (61,2%) durch AF und 42.469 Menschen (38,8%) durch PF untersucht worden. Nach Aufnahme der AF in Gebieten, wo dies möglich war, konnten, nach anfänglich eher geringen Untersuchungszahlen, in den folgenden Jahren bis 1999 kontinuierlich mehr Menschen untersucht werden. Da im Jahre 2000 kriegsbedingt nur im Raum Lukala und Negage eine AF betrieben werden konnte, sind wieder weniger Menschen als in den Jahren zuvor untersucht worden (Tab.2). Für 2001 liegen mir keine Untersuchungsdaten vor. In den Anfangsjahren des Projektes wurde hauptsächlich PF betrieben. So wurden 1996 und 1997 wesentlich mehr Menschen durch PF als durch AF untersucht. Mit Aufnahme der umfangreichen AF wurden 1998 „nur“ noch etwa halb so viele Menschen mit PF wie mit AF untersucht, 1999 waren es dann nur noch etwa ein Fünftel. Dieser Trend ist auch deutlich aus den Daten für die einzelnen Projektstandorte ersichtlich (Tab.2 und 3, Grafik 4). Nach Rückgang der AF im Jahre 2000 wurden wieder fast doppelt so viele Menschen durch PF untersucht. Wechselnde politische Verhältnisse im Land bedingen auch Flexibilität in der Art der Patientendiagnostik. So ist in einigen Zeiten eine hohe Aktivität in der Aktiven Fallsuche, in anderen Zeiten vermehrt Passive Fallsuche zu beobachten.

Jahr	Aktive Fallsuche		Passive Fallsuche		Summe	
1995	keine Daten		keine Daten		keine Daten	
1996	141	3,2%	4.228	96,8%	4.369	4,0%
1997	2.230	20,4%	8.713	79,6%	10.943	10,0%
1998	24.789	67,0%	12.204	33,0%	36.993	33,8%
1999	33.515	84,3%	6.241	15,7%	39.756	36,3%
2000	6.390	36,6%	11.083	63,4%	17.473	16,0%
2001	keine Daten		keine Daten		keine Daten	
<b>Summe</b>	<b>67.065</b>		<b>42.469</b>		<b>109.534</b>	<b>100%</b>
	<b>61,2%</b>		<b>38,8%</b>			

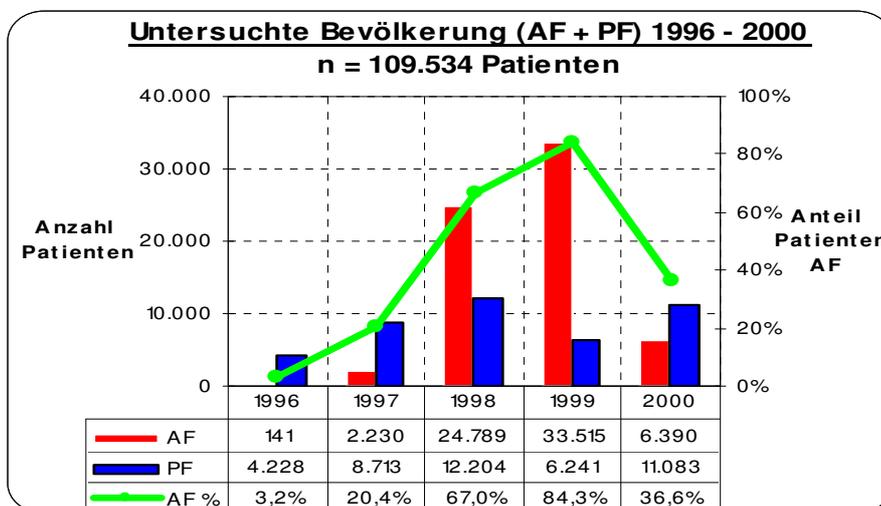
(untersuchte Gesamtbevölkerung mit Aktiver und Passiver Fallsuche)

(Tabelle 2)

Jahr	Uige			Lucala			Negage			Quitexe			M' Banza Kongo			Summe		
	AF	PF	Summe	AF	PF	Summe	AF	PF	Summe	AF	PF	Summe	AF	PF	Summe	AF	PF	Summe
1995	keine Daten			keine Daten			keine Daten			keine Daten			keine Daten			keine Daten		
1996	141	keine Daten	141	keine Daten			515	515		keine Daten			0	3.713	3.713	141	4.228	4.369
1997	keine Daten			417	3.288	3.705	keine Daten			683	683	1.813	4.742	6.555	2.230	8.713	10.943	
1998	0	2.613	2.613	5.298	2.245	7.543	keine Daten			11.752	4.422	16.174	7.739	2.924	10.663	24.789	12.204	36.993
1999	29.387	4.893	34.280	4.128	1.348	5.476	keine Daten			keine Daten			keine Daten			33.515	6.241	39.756
2000	0	7.554	7.554	3.794	837	4.631	2.596	2.692	5.288	keine Daten			keine Daten			6.390	11.083	17.473
2001	keine Daten			keine Daten			keine Daten			keine Daten			keine Daten			keine Daten		
<b>Summe</b>	29.528	15.060	44.588	13.637	8.233	21.870	2.596	2.692	2.596	11.752	5.105	16.857	9.552	11.379	20.931	67.065	42.469	109.534
<b>%</b>	44,0%	35,5%	40,7%	20,3%	19,4%	20,0%	3,9%	6,3%	2,4%	17,5%	12,0%	15,4%	14,2%	26,8%	19,1%	61,2%	38,8%	100%

(untersuchte Bevölkerung (regional) mit Aktiver und Passiver Fallsuche)

(Tabelle 3)



(untersuchte Bevölkerung mit Aktiver und Passiver Fallsuche) (Grafik 4)

### 3.1.3. Einsatz des CATT als Screeningmethode

Aus den Jahren 1995 bis 1997 existieren nur unvollständige Daten zum Einsatz des CATT oder keine getrennten Daten für CATT-positive und CATT-negative Patienten.

Es liegen mir von 169.122 Patienten, die mit dem *CATT* untersucht wurden, Daten vor: bei 143.350 Patienten (84,8%) war der Test „negativ“, von 417 Patienten (0,2%) ist mir keine Differenzierung in *CATT*-pos. und *CATT*-neg. bekannt und bei 25.355 Patienten (15,0%) war der Test „positiv“ (Tab.4a,b). Bei diesen Patienten liegt also ein Hinweis auf Antikörper nach einer durchgemachten Infektion mit *Trypanosomen* vor. Es muss sich aber nicht notwendigerweise um eine akute Erkrankung handeln!

Da mir von Lukala die meisten bzw. vollständigsten Daten zur Aktiven und Passiven Fallsuche vorliegen, soll dieser Standort exemplarisch für die durchgeführten Aktivitäten beleuchtet werden (Tab.5, Grafik 5): In absoluten Zahlen sind seit 1998 (Beginn der AF-Kampagnen im Gebiet um Lukala) mehr Patienten während AF als während PF als *CATT*-pos. diagnostiziert worden. Im Gegensatz dazu ist der Anteil *CATT*-pos.-Getesteter im Vergleich zur gesamten untersuchten Personenzahl erwartungsgemäß größer bei der PF als bei der AF (da im Rahmen der PF mehr Personen mit bereits aufgetretenen Symptomen untersucht werden). Man erkennt einen starken Anstieg *CATT*-pos. identifizierter Patienten (absolut und relativ) in der AF von 1999 zu 2000, nach bereits hoher Patientenzahl im Jahre 1998, gleichzeitig einen starken Rückgang der *CATT*-pos.-Patientenzahl (absolut und relativ) in der PF von 1997 bis 2000. Aus Tab.4a ist ersichtlich, dass über alle Jahre und alle Standorte im Schnitt 85% der untersuchten Patienten als *CATT*-neg. identifiziert wurden, dementsprechend wurden nur durchschnittlich 15% als *CATT*-pos. identifiziert. Auffallend ist, dass der Anteil *CATT*-pos.-identifizierter Patienten in Lukala mit durchschnittlich 44,5% deutlich über dem Durchschnitt aller Behandlungszentren liegt (Tab.5).

<b><u>CATT - negativ</u></b>						
<b>Jahr</b>	<b>Uige</b>	<b>Lucala</b>	<b>Negage</b>	<b>Quitexe</b>	<b>M' Banza Kongo</b>	<b>Summe</b>
<b>1995</b>	keine Daten					<b>keine Daten</b>
<b>1996</b>	94	308		keine Daten	3.556	<b>3.958 90,6%</b>
<b>1997</b>	keine Daten	1.040		625	6.112	<b>7.777 73,9%</b>
<b>1998</b>	1.462	4.527		10.973	9.211	<b>26.173 70,8%</b>
<b>1999</b>	31.687	4.025				<b>35.712 89,8%</b>
<b>2000</b>	6.576	1.841	4.796			<b>13.213 75,6%</b>
<b>2001</b>	24.044	5.910	26.563			<b>56.517 94,8%</b>
<b>Summe</b>	<b>63.863</b>	<b>17.651</b>	<b>31.359</b>	<b>11.598</b>	<b>18.879</b>	<b>143.350 85,0%</b>
	<b>44,6%</b>	<b>12,3%</b>	<b>21,9%</b>	<b>8,1%</b>	<b>13,2%</b>	<b>100%</b>

(*CATT*-negativ getestete Bevölkerung)

(Tabelle 4a)

<b>CATT – positiv</b>						
Jahr	Uige	Lucala	Negage	Quitexe	M' Banza Kongo	Summe
1995	keine Daten					keine Daten
1996	47	207		keine Daten	157	411 9,4%
1997	keine Daten	2.248		58	443	2.749 26,1%
1998	1.151	3.016		5.201	1.452	10.820 29,2%
1999	2.593	1.451				4.044 10,2%
2000	978	2.790	492			4.260 24,4%
2001	1.353	642	1.076			3.071 5,2%
<b>Summe</b>	<b>6.122</b>	<b>10.354</b>	<b>1.568</b>	<b>5.259</b>	<b>2.052</b>	<b>25.355 15,0%</b>
	24,1%	40,8%	6,2%	20,7%	8,1%	100%
<b>Gesamtsumme CATT-pos. + neg.</b>	<b>69.985</b>	<b>28.005</b>	<b>32.927</b>	<b>16.857</b>	<b>20.931</b>	<b>168.705</b>
<b>Anteil CATT-positiv an der Gesamtsumme</b>	<b>8,7%</b>	<b>37,0%</b>	<b>4,8%</b>	<b>31,2%</b>	<b>9,8%</b>	<b>15,0%</b>

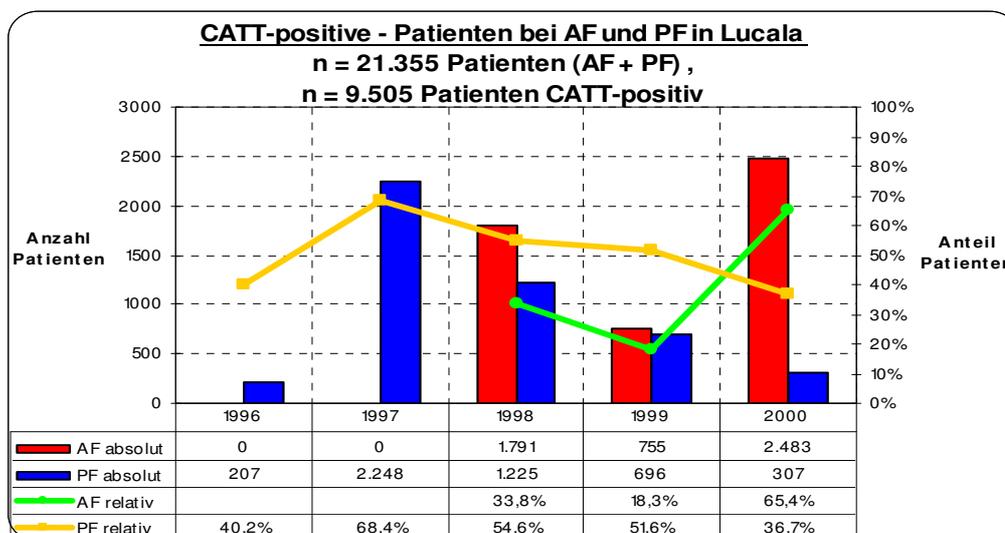
(CATT-positiv getestete Bevölkerung)

(Tabelle 4b)

<b>Lucala</b>						
Jahr	AF	CATT-pos.	PF	CATT-pos.	Summe AF + PF	Summe CATT-pos.
1995						
1996	keine Daten	keine Daten	515	207 40,2%	keine Daten	keine Daten
1997	417	keine Daten	3.288	2.248 68,4%	3.705	2.248 keine Daten
1998	5.298	1.791 33,8%	2.245	1.225 54,6%	7.543	3.016 40,0%
1999	4.128	755 18,3%	1.348	696 51,6%	5.476	1.451 26,5%
2000	3.794	2.483 65,4%	837	307 36,7%	4.631	2.790 60,2%
2001	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten
<b>Summe</b>	<b>13.637</b>	<b>5.029 36,9%</b>	<b>8.233</b>	<b>4.683 56,9%</b>	<b>21.355</b>	<b>9.505 44,5%</b>
	63,9%	52,9%	38,6%	49,3%		

(Aktivitäten AF, PF und CATT in Lucala)

(Tabelle 5)



(Aktivitäten AF, PF und CATT in Lucala)

(Grafik 5)

### 3.1.4. Diagnostizierte Patienten im Stadium I und II

Von 1995 bis 2001 wurde bei insgesamt 12.948 Patienten die Diagnose Schlafkrankheit gestellt. Die „erfolgreichsten“ Jahre waren 1997 und 1998. Im Stadium I wurden 2.902 Patienten (22,4%) und im Stadium II 10.046 Patienten (77,6%), das sind im Mittel 3,5-mal mehr Patienten als im Stadium I, diagnostiziert. Seit 1996 wird ein fast gleichbleibend hoher Prozentsatz (zwischen 72,2% und 80,7%) an Patienten im Stadium II diagnostiziert. Obwohl die Station in Quitexe nur von 1996 bis 1998 existierte, wurden in diesem Zeitraum in dieser Station fast genauso viele Patienten diagnostiziert wie im Zeitraum 1995 bis 2001 in der Station Uige. Die meisten Patienten wurden von 1996 bis 2001 in Lukala diagnostiziert. Die beiden 1998 geschlossenen Stationen Quitexe und M'Banza Kongo trugen zu einem erheblichen Anteil an der Gesamtzahl diagnostizierter Patienten bei. Erneute Kriegsunruhen seit 1998 schränkten die Aktivitäten von ANGOTRIP erheblich ein, erkennbar an dem Rückgang der absoluten Zahlen diagnostizierter Patienten (Tab.6 und 7, Grafik 6).

Jahr	Uige			Lucala			Negage			Quitexe			M'Banza Kongo			alle Standorte		
	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II
1995	80	35,0%	65,0%													80	35,0%	65,0%
1996	462	19,9%	80,1%	534	16,1%	83,9%				1.162	25,8%	74,2%	108	38,0%	62,0%	2.266	22,9%	77,1%
1997	339	5,6%	94,4%	1.162	18,3%	81,7%				1.444	18,3%	81,7%	347	40,3%	59,7%	3.292	19,3%	80,7%
1998	462	2,2%	97,8%	1.068	15,6%	84,4%				716	11,9%	88,1%	700	62,6%	37,4%	2.946	23,8%	76,2%
1999	684	20,9%	79,1%	936	32,9%	67,1%										1.620	27,8%	72,2%
2000	671	17,3%	82,7%	325	35,1%	64,9%	214	15,9%	84,1%							1.210	21,8%	78,2%
2001	690	24,3%	75,7%	331	20,2%	79,8%	513	13,5%	86,5%							1.534	19,8%	80,2%
<b>Summe</b>	<b>3.388</b>	<b>17,0%</b>	<b>83,0%</b>	<b>4.356</b>	<b>21,9%</b>	<b>78,1%</b>	<b>727</b>	<b>14,2%</b>	<b>85,8%</b>	<b>3.322</b>	<b>19,5%</b>	<b>80,5%</b>	<b>1.155</b>	<b>53,6%</b>	<b>46,4%</b>	<b>12.948</b>	<b>22,4%</b>	<b>77,6%</b>
	26,2%			33,6%			5,6%			25,7%			8,9%			100%		

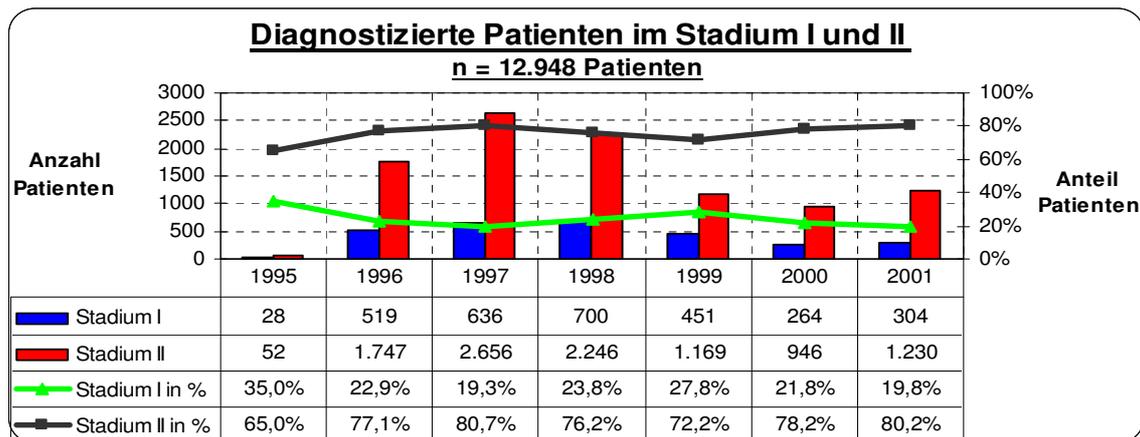
(diagnostizierte Patienten im Stadium I und II (regional))

(Tabelle 6)

Jahr	Stadium I		Stadium II		Summe	
1995	28	35,0%	52	65,0%	80	0,6%
1996	519	22,9%	1.747	77,1%	2.266	17,5%
1997	636	19,3%	2.656	80,7%	3.292	25,4%
1998	700	23,8%	2.246	76,2%	2.946	22,8%
1999	451	27,8%	1.169	72,2%	1.620	12,5%
2000	264	21,8%	946	78,2%	1.210	9,3%
2001	304	19,8%	1.230	80,2%	1.534	11,8%
<b>Summe</b>	<b>2.902</b>	<b>22,4%</b>	<b>10.046</b>	<b>77,6%</b>	<b>12.948</b>	<b>100%</b>

(diagnostizierte Patienten im Stadium I und II (gesamt))

(Tabelle 7)



(diagnostizierte Patienten im Stadium I und II)

(Grafik 6)

### 3.1.5. Behandelte Patienten im Stadium I und II

Von 1995 bis 2001 ist bei insgesamt 13.426 Patienten die Schlafkrankheit behandelt worden. Im ANGOTRIP-Projekt wurden keine Medikamentenkombinationen eingesetzt. Im Stadium I und II a bei „negativem“ *Trypanosomen*-Befund im Liquor wurde mit Pentamidin, im Stadium II wurde mit Melarsoprol, selten auch mit Eflornithin, behandelt. Die Jahre mit den höchsten Behandlungszahlen waren - wie auch schon erkennbar bei der Zahl diagnostizierter Patienten - 1997 und 1998. Von 1995 bis 2000 sind von insgesamt 11.950 Patienten Daten zur Behandlung der Schlafkrankheit im Stadium I und II vorhanden: 3338 Patienten (27,9%) wurden im Stadium I und 8612 Patienten (72,1%) im Stadium II, das sind im Mittel 2,5-mal mehr Patienten als im Stadium I, behandelt. Der Anteil an Patienten im Stadium II ist von 1995 bis 1997 von 65% auf fast 80% angestiegen, seit 1998 lässt sich wieder ein Rückgang auf 57,3% im Jahr 2000 feststellen. Mit Aufnahme der Aktiven Fallsuche 1998 ist ein höherer Anteil an Patienten im Stadium I behandelt worden (als bei überwiegend passiver Fallsuche bis 1998) bei ebenfalls ansteigendem Anteil diagnostizierter Patienten im Stadium I (von 19,3% auf 27,8%, siehe Tab.7). Die hohe Rate an diagnostizierten Patienten im Stadium I in den Jahren 1997 und 1998 spiegelt sich in einer hohen Zahl behandelter Patienten im Stadium I in den Jahren 1998 und 1999 wieder. Im Jahre 2001 sind 1476 Patienten behandelt worden, Daten einer Unterteilung in Stadium I und II liegen mir nicht vor. Wie schon bei der Zahl diagnostizierter Patienten beobachtet, sind in dem Zeitraum von 1996 bis 1998 überdurchschnittlich viele Patienten in Quitexe behandelt worden. Die meisten Patienten wurden von 1996 bis 2001 in Lukala und Uige behandelt. Die erneuten Kriegsunruhen wirken sich auch auf die Zahl der behandelten Patienten aus. In Lu-

kala erkennt man einen starken Anstieg des Anteils der im Stadium I behandelten Patienten und gleichzeitig einen starken Abfall des Anteils der im Stadium II behandelten Patienten

(Tab.8 und 9, Grafik 7).

Jahr	Uige			Lucala			Negage			Quitexe			M'Banza Kongo			alle Standorte		
	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II	Ges.	St. I	St. II
1995	80	35,0%	65,0%										80	35,0%	65,0%			
1996	461	24,3%	75,7%	464	19,6%	80,4%				952	24,6%	75,4%	136	36,0%	64,0%	2.013	24,1%	75,9%
1997	459	3,7%	96,3%	1.185	18,2%	81,8%				1.314	23,0%	77,0%	367	37,6%	62,4%	3.325	20,2%	79,8%
1998	430	3,5%	96,5%	998	16,2%	83,8%				966	20,8%	79,2%	623	65,7%	34,3%	3.017	26,1%	73,9%
1999	1.083	18,9%	81,1%	932	55,6%	44,4%										2.015	35,9%	64,1%
2000	833	39,7%	60,3%	413	43,8%	56,2%	254	50,8%	49,2%							1.500	42,7%	57,3%
2001	671	keine Daten		322	keine Daten		483	keine Daten								1.476	keine Daten	
	4.017			4.314			737									13.426		
<b>Summe</b>	<b>3.346</b>	<b>21,2%</b>	<b>78,8%</b>	<b>3992</b>	<b>29,3%</b>	<b>70,7%</b>	<b>254</b>	<b>50,8%</b>	<b>49,2%</b>	<b>3.232</b>	<b>22,8%</b>	<b>77,2%</b>	<b>1.126</b>	<b>52,9%</b>	<b>47,1%</b>	<b>11.950</b>	<b>27,9%</b>	<b>72,1%</b>
	28,0%			33,4%			2,1%			27,0%			9,4%			100%		

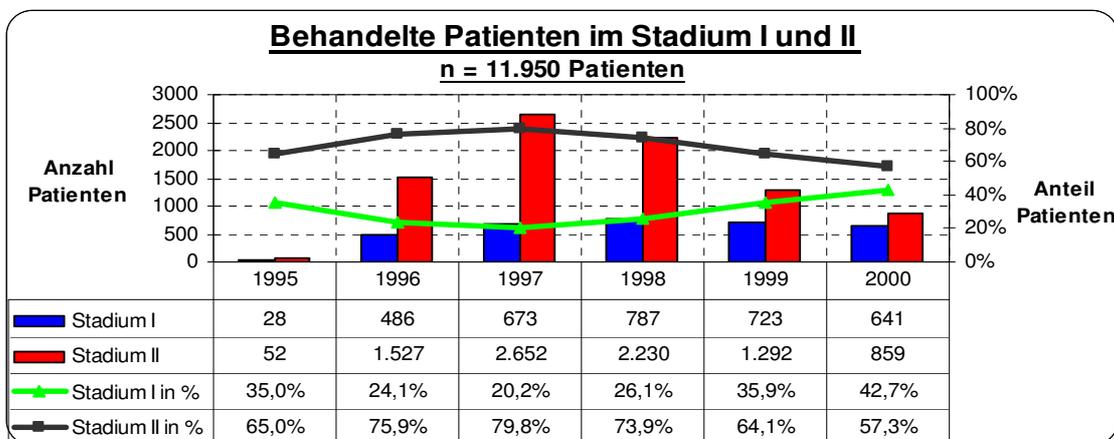
(behandelte Patienten im Stadium I und II)

(Tabelle 8)

Jahr	Stadium I		Stadium II		Summe	
1995	28	35,0%	52	65,0%	80	0,6%
1996	486	24,1%	1.527	75,9%	2.013	15,0%
1997	673	20,2%	2.652	79,8%	3.325	24,8%
1998	787	26,1%	2.230	73,9%	3.017	22,5%
1999	723	35,9%	1.292	64,1%	2.015	15,0%
2000	641	42,7%	859	57,3%	1.500	11,2%
2001	keine Daten		keine Daten		1.476	11,0%
<b>Summe</b>	<b>3.338</b>	<b>27,9%</b>	<b>8.612</b>	<b>72,1%</b>	<b>13.426</b>	<b>100%</b>
					<b>11.950</b>	

(behandelte Patienten im Stadium I und II)

(Tabelle 9)



(behandelte Patienten im Stadium I und II)

(Grafik 7)

### **3.1.6. Verhältnis der diagnostizierten Patienten zu den CATT-positiven Patienten bei der AF und PF (= Positiver Vorhersagewert des CATT)**

Der Positive Vorhersagewert (**Positive Predictive Value - PPV**) des *CATT* ist ein Maß für die Zuverlässigkeit des Aussagewertes eines „positiven“ Testergebnisses in Beziehung zu der jeweiligen Prävalenz der Schlafkrankheits-Infektion in der Bevölkerung. Der PPV bestimmt sich aus dem Verhältnis der als infiziert diagnostizierten Patienten („positiv“ durch parasitologischen Nachweis des Erregers) zu allen „positiven“ *CATT*-Ergebnissen. Je höher die Prävalenz der Schlafkrankheit in der Bevölkerung ist, desto genauer ist die Vorhersage, dass ein „positiver“ Test wirklich bedeutet, dass die Person mit *Trypanosomen* infiziert ist.

Aus dem Jahre 1995 liegen mir keine Daten vor, aus den Jahren 1996 und 1997 teilweise nur unvollständige Daten. Von 1996 bis 2001 sind mir Daten von 12.868 Patienten verfügbar, bei denen Schlafkrankheit diagnostiziert worden ist (Tab.7). Bei 25.355 Patienten war der *CATT* „positiv“ (Tab.4b). Aufgrund der unvollständigen Daten für *CATT*-pos. Patienten 1995 bis 1997 beschränke ich mich bei der Auswertung auf die Daten der Jahre 1998 bis 2001. In diesem Zeitraum war bei 22.195 Patienten der *CATT* „positiv“, bei 7.310 Patienten ist die Schlafkrankheit diagnostiziert worden, das sind 32,9% der *CATT*-pos. Patienten. Für die einzelnen Orte und Jahre ergeben sich folgende Daten: 1998 und 2000 war der PPV des *CATT* im Durchschnitt sehr niedrig (besonders niedrig in Quitexe im Jahre 1998 und in Lukala im Jahre 2000). In Uige konnte der PPV von 1998 bis 2001 im Trend gesteigert werden, in Lukala ist kein deutlicher Trend erkennbar; da Quitexe und M'Banza Kongo 1998 aufgelöst wurden, sind keine Daten auswertbar, von der 2000 neugegründeten Station Negage war der PPV in den beiden Jahren 2000 und 2001 etwa gleich hoch. In den drei Stationen Uige, Lukala und Negage lässt sich für das Jahr 2001 ein nahezu gleich hoher PPV von rund 50% verzeichnen nach sehr differierenden Werten in den Jahren zuvor (Tab.10).

<b>Jahr</b>	<b>Uige</b>	<b>Lucala</b>	<b>Negage</b>	<b>Quitexe</b>	<b>M' Banza Kongo</b>	<b>Mittelwert</b>
<b>1995</b>	keine Daten					<b>keine Daten</b>
<b>1996</b>	unvollständige Daten	unvollständige Daten		keine Daten	unvollständige Daten	<b>unvollständige Daten</b>
<b>1997</b>	keine Daten			unvollständige Daten		
<b>1998</b>	40,1%	35,4%		13,8%	48,2%	<b>27,2%</b>
<b>1999</b>	26,4%	64,5%				<b>40,1%</b>
<b>2000</b>	68,6%	11,6%	43,5%			<b>28,4%</b>
<b>2001</b>	51,0%	51,6%	47,7%			<b>50,0%</b>

(positiver Vorhersagewert PPV des *CATT*)

(Tabelle 10)

### **3.1.7. Verhältnis der diagnostizierten Patienten zu der untersuchten Bevölkerung ( = Bestätigte Fälle mit Schlafkrankheit)**

Es liegen mir von 1996 bis 2001 Daten von 12.868 diagnostizierten Patienten und von 191.578 untersuchten Patienten vor (Tab.1 und 7). Mir liegen keine Angaben vor, wie diese Patienten, bei denen eine Schlafkrankheit diagnostiziert worden ist, gefunden wurden (während AF oder während PF). Man erkennt einen hohen Anteil Infizierter in der Bevölkerung v.a. in Lukala, Uige und Quitexe. In allen Orten ist bis zum Jahre 2001 ein starker Rückgang der Rate Infizierter zu beobachten, verursacht durch kontinuierliche Untersuchung der Bevölkerung und Behandlung der Infizierten.

<b>Jahr</b>	<b>Uige</b>	<b>Lukala</b>	<b>Negage</b>	<b>Quitexe</b>	<b>M' Banza Kongo</b>	<b>alle Orte</b>
<b>1995</b>	keine Daten					<b>keine Daten</b>
<b>1996</b>	16,2%	39,4%		19,1%	2,9%	<b>16,2%</b>
<b>1997</b>	8,3%	31,4%		16,4%	4,9%	<b>13,9%</b>
<b>1998</b>	17,7%	14,2%		4,4%	6,6%	<b>8,0%</b>
<b>1999</b>	2,0%	17,1%				<b>4,1%</b>
<b>2000</b>	8,9%	7,0%	4,0%			<b>6,9%</b>
<b>2001</b>	2,7%	5,1%	1,9%			<b>2,6%</b>
<b>Summe</b>	<b>4,3%</b>	<b>14,9%</b>	<b>2,2%</b>	<b>10,7%</b>	<b>5,4%</b>	<b>6,7%</b>

(bestätigte Fälle mit Schlafkrankheit)

(Tabelle 11)

### **3.1.8. Verstorbene Patienten und Sterblichkeitsrate im Stadium I und II**

Von 1995 bis 2001 sind insgesamt 511 Patienten an der Schlafkrankheit, an den Nebenwirkungen der Therapie oder an Begleiterkrankungen verstorben (Tab.12 und 13). Von 1995 bis 2000 sind 5 Patienten von 3338 behandelten Patienten im Stadium I (0,15%) und 463 Patienten von 8612 behandelten Patienten im Stadium II (5,4%) verstorben (Tab.9 und 13). Damit befanden sich 1,1% der verstorbenen Patienten im Stadium I und 98,9% im Stadium II. Von den 43 im Jahre 2001 verstorbenen Patienten sind mir keine Daten zur Unterteilung in Stadium I und II bekannt.

Die Sterblichkeitsrate stellt das Verhältnis der gestorbenen Patienten (ob unter der Schlafkrankheitsbehandlung, aus natürlicher oder sonstiger Ursache verstorben bleibt unberücksichtigt) zu den behandelten Patienten dar. Tendenziell lässt sich von 1995 bis 2000 eine nahezu konstante Sterblichkeitsrate (1995 „Ausreißer“ im Stadium II) von durchschnittlich 0,1% (0% - 0,3%) im Stadium I und 5,4% (4,2% - 11,5%) im Stadium II erkennen. Beide Stadien zusammengenommen sind im Durchschnitt 3,8% (2,7% - 7,5%) der behandelten Patienten verstorben. Hier lässt sich tendenziell eine

Abnahme der Sterblichkeitsrate erkennen. Von 1995 bis 2001 ist eine Abnahme auf 2,9% (1996 noch 4,3%) zu beobachten (Grafik 8). Zwischen den einzelnen Standorten sind jedoch erhebliche Unterschiede in der Sterblichkeitsrate, v.a. im Stadium II, zu verzeichnen (Tab.14).

Jahr	Uige	Lukala	Negage	Quitexe	M'Banza Kongo	alle Orte	
1995	6					6	1,2%
1996	23	19		32	13	87	17,0%
1997	21	42		36	15	114	22,3%
1998	34	54		23	38	149	29,2%
1999	36	19				55	10,8%
2000	32	17	8			57	11,2%
2001	19	7	17			43	8,4%
<b>Summe</b>	<b>171</b>	<b>158</b>	<b>25</b>	<b>91</b>	<b>66</b>	<b>511</b>	<b>100%</b>
	<b>33,5%</b>	<b>30,9%</b>	<b>4,9%</b>	<b>17,8%</b>	<b>12,9%</b>		

(absolute Zahl verstorbener Patienten (regional))

(Tabelle 12)

Jahr	Stadium I		Stadium II		Summe	
	abs. Zahl	Sterbl.rate	abs. Zahl	Sterbl.rate	abs. Zahl	Sterbl.rate
1995	0	0,0%	6	11,5%	6	7,5%
1996	1	0,2%	86	5,6%	87	4,3%
1997	2	0,3%	112	4,2%	114	3,4%
1998	1	0,1%	148	6,6%	149	4,9%
1999	1	0,1%	54	4,2%	55	2,7%
2000	0	0,0%	57	6,6%	57	3,8%
2001	keine Daten		keine Daten		43	2,9%
<b>Summe</b>	<b>5</b>	<b>0,1%</b>	<b>463</b>	<b>5,4%</b>	<b>511</b>	<b>3,8%</b>
	<b>1,1%</b>		<b>98,9%</b>		<b>468</b>	

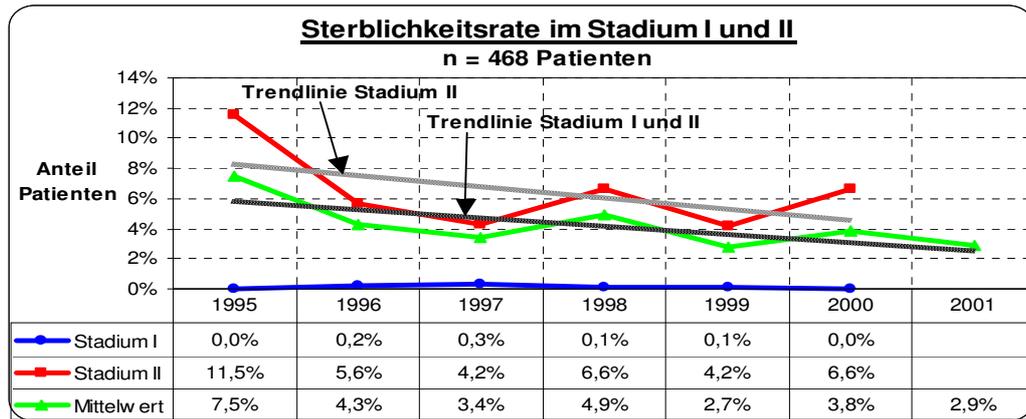
(absolute Zahl verstorbener Patienten (gesamt) und Sterblichkeitsrate)

(Tabelle 13)

Jahr	Uige			Lucala			Negage			Quitexe			M'Banza Kongo			alle Orte		
	Sterblichkeitsrate			Sterblichkeitsrate			Sterblichkeitsrate			Sterblichkeitsrate			Sterblichkeitsrate			Sterblichkeitsrate		
	St. I	St. II	MW	St. I	St. II	MW	St. I	St. II	MW									
1995	0,0%	11,5%	7,5%												0,0%	11,5%	7,5%	
1996	0,9%	6,3%	5,0%	0,0%	5,1%	4,1%				0,0%	4,5%	3,4%	0,0%	14,9%	9,6%	0,2%	5,6%	4,3%
1997	0,0%	4,8%	4,6%	0,9%	4,1%	3,5%				0,0%	3,6%	2,7%	0,0%	6,6%	4,1%	0,3%	4,2%	3,4%
1998	0,0%	8,2%	7,9%	0,6%	6,3%	5,4%				0,0%	3,0%	2,4%	0,0%	17,8%	6,1%	0,1%	6,6%	4,9%
1999	0,5%	4,0%	3,3%	0,0%	4,6%	2,0%										0,1%	4,2%	2,7%
2000	0,0%	6,4%	3,8%	0,0%	7,3%	4,1%	0,0%	6,4%	3,1%							0,0%	6,6%	3,8%
2001	keine Daten		2,8%	keine Daten		2,2%	keine Daten		3,5%							keine Daten		2,9%
<b>Durchschnitt</b>	<b>0,3%</b>	<b>5,6%</b>	<b>4,3%</b>	<b>0,3%</b>	<b>5,2%</b>	<b>3,7%</b>	<b>0,0%</b>	<b>6,4%</b>	<b>3,4%</b>	<b>0,0%</b>	<b>3,6%</b>	<b>2,8%</b>	<b>0,0%</b>	<b>12,5%</b>	<b>5,9%</b>	<b>0,1%</b>	<b>5,4%</b>	<b>3,8%</b>

(Sterblichkeitsrate Stadium I, Stadium II, Mittelwert (regional))

(Tabelle 14)



(verstorbene Patienten im Stadium I und II)

(Grafik 8)

### **3.1.9. Resistente Fälle und entwickelte Enzephalopathie nach Melarsoprol-Gabe**

Im Jahre 2001 sind (den mir vorliegenden Labordaten zufolge) bei 3 Patienten Resistenzen in der Behandlung der Schlafkrankheit gegenüber dem eingesetzten Medikament aufgetreten; von der Gesamtzahl der mit Melarsoprol behandelten Patienten in diesen Orten liegen mir keine Daten vor.

<b>Resistente Fälle 2001</b>	<b>Lukala: 0</b>	<b>Negage: 0</b>	<b>Uige: 3</b>
------------------------------	------------------	------------------	----------------

(Tabelle 15)

In den Jahren 2000 und 2001 haben insgesamt 85 Patienten eine Enzephalopathie nach der Melarsoprol-Therapie entwickelt. Literaturangaben zufolge entwickeln 5 - 14% der mit Melarsoprol behandelten Patienten eine akute toxische Enzephalopathie. Diese Daten können für das Jahr 2000 für die Standorte Lukala und Negage bestätigt werden (unberücksichtigt bleiben evtl. Behandelte aus dem Jahre 1999). Für das Jahr 2001 liegen mir keine Behandlungsdaten für das Stadium II mit Melarsoprol vor. Die Wahrscheinlichkeit für *Trypanosomen* im Liquor und damit das Risiko einer Melarsoprol-vermittelten Enzephalopathie steigt mit der Zellzahl im Liquor (v.a. >100 Zellen/ $\mu$ l Liquor) <sup>(47)</sup>.

<b>Jahr</b>	<b>Lukala</b>	<b>Negage</b>	<b>Uige</b>	<b>Summe Patienten</b>
<b>2000</b>	10 (von 232 = 4,3%)	15 (von 125 = 12%)	Keine Daten	25
<b>2001</b>	2	6	52	60

(Enzephalopathie-Fälle nach Melarsoprol-Gabe)

(Tabelle 16)

### **3.1.10. Vektorkontrollmaßnahme Tsetse-Fliegen-Fallen**

Durch das Aufhängen von Tsetse-Fliegen-Fallen an exponierten Orten in Endemiegebieten als Vektorkontrollmaßnahme konnten seit Beginn der Fertigung 1999 rund 3000

Fallen aufgestellt und dadurch eine beträchtliche Zahl an Tsetse-Fliegen gefangen und getötet werden. In dem Gebiet um Lukala wird die Tsetse-Fliegen-Population regelmäßig überwacht. Dazu wurden die Fliegenfallenpyramiden an ihrer Spitze mit kleinen kerosingefüllten Plastikschrälchen bestückt, in die die Fliegen fallen und verenden. Wö- chentlich können auf diese Weise die Fliegen durch örtliche ANGOTRIP-Mitarbeiter ge- sammelt, gezählt und anschließend protokolliert werden (im Durchschnitt sind 47 Flie- gen pro Monat gezählt worden, an Wasserlöchern und Flussufern war der Ertrag mit durchschnittlich 100 Fliegen in einzelnen Fallen und Monaten am höchsten).

### Vektorkontrolle im Distrikt Lukala

Platzierung der Fallen im Distrikt Lukala	Durchschnittliche Tsetse-Fliegenzahl pro Falle in einem Monat
Fischereiplätze	42
Offenes Gelände	30
Badeplätze	28
Wasserplätze	25
Teiche / Weiher	20
Brücken	10
Dörfer	9

(durchschnittliche Fliegenfallen-Erträge)

(Tabelle 17)

## 3.2. Teil II

### 3.2.1. Daten der Erstuntersuchungen

#### 3.2.1.1. Erstuntersuchung und Stadieneinteilung

Es liegen mir Daten von 924 Patienten zur Erstuntersuchung vor (Zeitraum: 12.07.2000 bis 18.02.2002).

Zu Stadium I: 54 Patienten weisen 0 Zellen, 2 Patienten 2 Zellen, 76 Patienten 3 Zellen, 23 Patienten 4 Zellen und 44 Patienten 5 Zellen im Liquor auf.

Zu Stadium II a: Am häufigsten werden 6, 7, 10, 12, 15, 17 und 18 Zellen im Liquor gefunden.

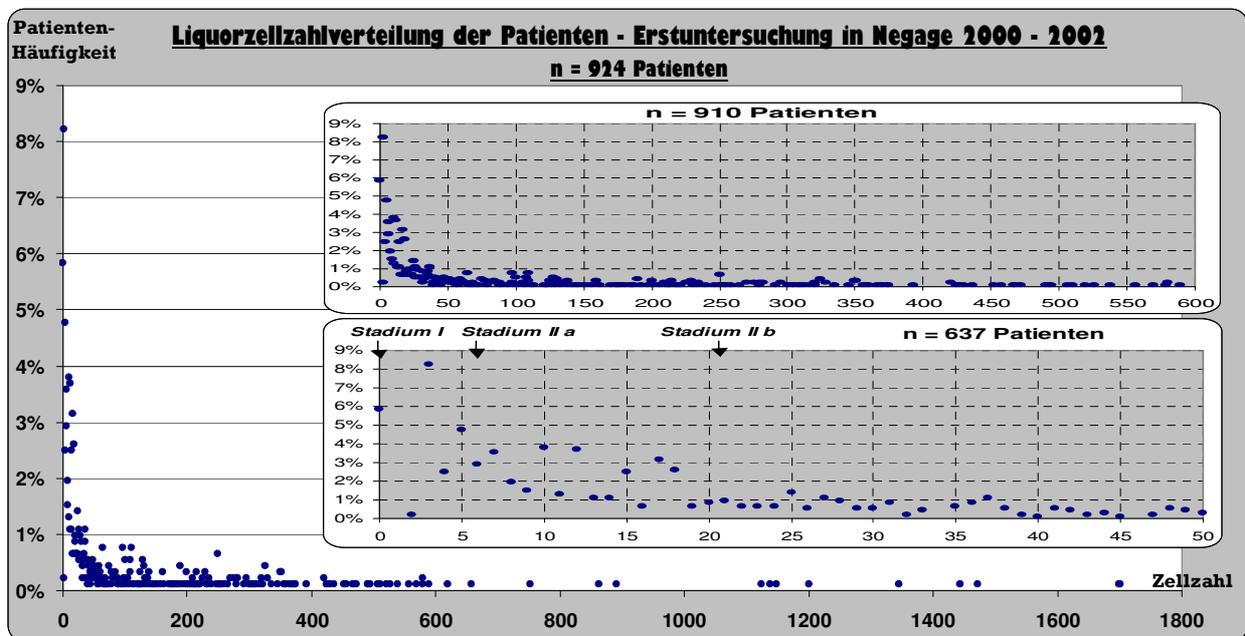
Zu Stadium II b: Am häufigsten werden 21, 25, 27, 28 und 37 Zellen im Liquor gefun- den. Nur bei 2 Patienten (mit 493 und 579 Zellen) können sowohl im Blut und Lymphknoten, als auch im Liquor *Trypanosomen* nachgewie- sen werden.

		Anzahl Patienten			
		Stadium I	Stadium II a	Stadium II b	Gesamt
Geschlecht	männlich	84	118	204	406
	weiblich	115	171	232	518
	Durchschnittsalter (Median) in Jahren	29,4 (27)	27,1 (26)	27,9 (26)	28,0 (26)
cATT-Untersuchung	nicht durchgeführt	0	0	1	1
	Reaktionsstärke +	91	116	82	289
	Reaktionsstärke ++	102	163	305	570
	Reaktionsstärke +++	6	10	48	64
Blut-Untersuchung	nicht durchgeführt	21	51	203	275
	Blut ohne Trypanosomen	170	211	193	574
	Blut mit Trypanosomen	8	27	40	75
Lymphknoten-Untersuchung	nicht durchgeführt	0	0	0	0
	keine vergrößerten Lymphknoten	139	184	185	508
	vergrößerte LK ohne Trypanosomen	40	47	81	168
	vergrößerte LK mit Trypanosomen	20	58	170	248
Liquor-Untersuchung	nicht durchgeführt	54	6	8	68
	Liquor ohne Trypanosomen	144	282	262	688
	Liquor mit Trypanosomen	1	1	166	168
Titer-Bestimmung	nicht durchgeführt	26	77	199	302
	Titer 1:8	78	87	56	221
	Titer 1:16	57	64	85	206
	Titer 1:32	38	61	96	195
Liquorzellzahlen (Leukozyten)	0	54	0	0	54
	1-5	145	0	0	145
	6-20	0	289	0	289
	21-50	0	0	149	149
	51-100	0	0	84	84
	101-200	0	0	78	78
	201-400	0	0	86	86
	401-1000	0	0	30	30
	>1000	0	0	9	9
Alter der Patienten (in Jahren)	0-4	6	12	11	29
	5-9	10	17	26	53
	10-14	27	39	42	108
	15-19	23	42	62	127
	20-24	25	25	65	115
	25-29	17	38	44	99
	30-34	18	28	50	96
	35-39	16	22	35	73
	40-44	16	28	33	77
	45-49	17	13	26	56
	50-54	8	9	23	40
	55-59	4	3	10	17
	60-64	6	9	6	21
	65-69	1	4	1	6
	>=70	5	0	2	7
<b>Gesamt</b>		<b>199</b>	<b>289</b>	<b>436</b>	<b>924</b>

(Daten der Erstuntersuchung Negage)

(Tabelle 18)

In der Gesamtübersicht der graphischen Zellzahlverteilung (Zahl der Leukozyten im Liquorpunktat, Grafik 9) ist eine deutlich erkennbare Kumulation der Zellen im Liquor zwischen 0 und 600 (910 Patienten, 98,5%) zu erkennen. wobei prozentual die meisten Patienten Zellen im Liquor zwischen 0 und 50 aufweisen (637 Patienten, 68,9%). Nur noch 31,1% der 924 Patienten (287 Patienten) haben >50 Zellen im Liquor. Ein Häufigkeitsmaximum befindet sich im Bereich 3 - 20 Zellen (432 Patienten, 46,8%). Weniger als 5% der Patienten weisen >400 Zellen im Liquor auf. Die höchste gemessene Zellzahl war 1701 Leukozyten pro µl Liquor. Damit befinden sich 199 Patienten (21,5%) im Stadium I, 289 Patienten (31,3%) im Stadium II a und 436 Patienten (47,2%) im Stadium II b der Schlafkrankheit (Tab.19).



(Liquorzellzahlverteilung der Patienten-Erstuntersuchung Negage)

(Grafik 9)

0 – 5 Zellen (Stadium I)	199 Patienten	21,5%
6 – 20 Zellen (Stadium II a)	289 Patienten	31,3%
> 20 Zellen (Stadium II b)	436 Patienten	47,2% davon
• 21 – 50 Zellen	149 Patienten	16,1%
• 51 – 100 Zellen	84 Patienten	9,1%
• 101 – 200 Zellen	78 Patienten	8,4%
• 201 – 400 Zellen	86 Patienten	9,3%
• 401 – 1000 Zellen	30 Patienten	3,2%
• > 1000 Zellen	9 Patienten	1,0%
Gesamt	924 Patienten	

(Liquorzellzahlverteilung der Patienten-Erstuntersuchung Negage)

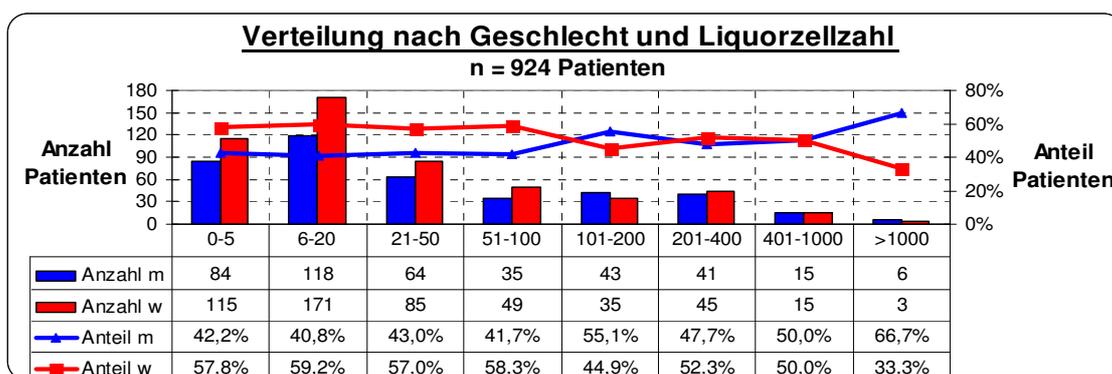
(Tabelle 19)

### 3.2.1.2. Verteilung nach Geschlecht und Liquorzellzahl

Die weiblichen Patienten machen einen Anteil von 56% (518 Patientinnen) aus, der Anteil der männlichen Patienten beträgt 44% (406 Patienten).

Im Zellzahlbereich bis 100 Zellen im Liquor überwiegen prozentual die weiblichen Patienten, bei höheren Zellzahlen im Liquor ist das Verhältnis zwischen den Geschlechtern eher ausgeglichen, bei Leukozytenzahlen im Liquor >1000 überwiegen die männlichen Patienten im Verhältnis 2:1 (Grafik 10).

Auf dem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  ( $p = 0,05$ ) unterscheidet sich die Zellzahlverteilung der Frauen gegenüber den Männern statistisch signifikant (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Nullhypothese  $H_0: P(\text{Zellzahl}_w > \text{Zellzahl}_m) = 0,5$ ; Alternativhypothese  $H_1: P(\text{Zellzahl}_w > \text{Zellzahl}_m) \neq 0,5 \rightarrow H_0$  kann auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  abgelehnt werden)<sup>(73)</sup>.



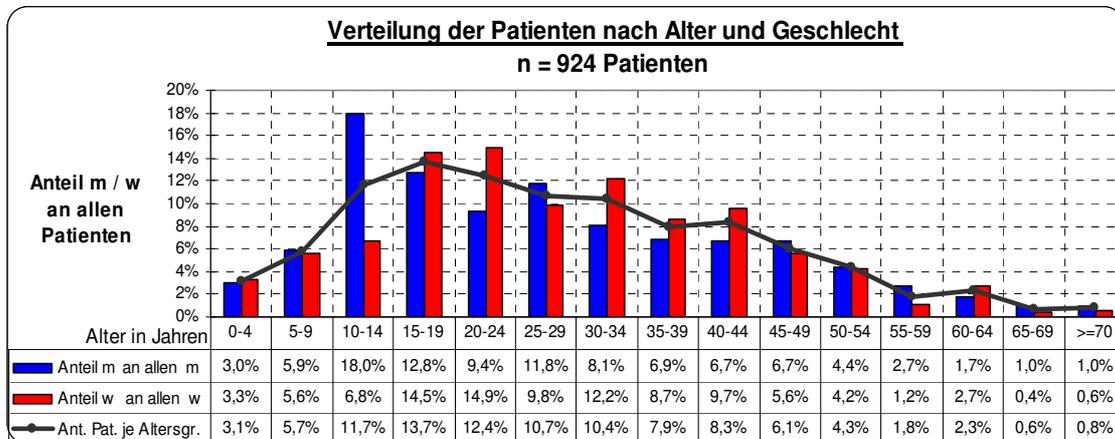
(Verteilung nach Geschlecht und Liquorzellzahl)

(Grafik 10)

### 3.2.1.3. Verteilung nach Alter und Geschlecht

Der Großteil der Patienten beider Geschlechter ist zwischen 10 und 44 Jahre alt (695 Patienten, 75,2%). Der größte Anteil der männlichen Patienten liegt in der Altersgruppe 10 - 14 Jahren und überwiegt in dieser Altersgruppe deutlich den Anteil weiblicher Patienten. Der größte Anteil der weiblichen Patienten liegt in der Altersgruppe 15 - 19 und 20 - 24 Jahren und überwiegt in dieser Altersgruppe deutlich den Anteil männlicher Patienten. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Zahl der Patienten in beiden Geschlechtern annähernd gleichartig ab, zwischen dem 15. und 54. Lebensjahr überwiegt häufig der Anteil der weiblichen Patienten, der Anteil der männlichen Patienten liegt bei den über 55-jährigen Patienten (mit Ausnahme der 60 - 64-Jährigen) leicht über dem Anteil der weiblichen Patienten. Es lässt sich feststellen, dass im Vergleich der beiden

Geschlechter die Kurve der männlichen Patienten leicht nach links zu jüngeren Alter hin verschoben ist (Grafik 11).



(Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht)

(Grafik 11)

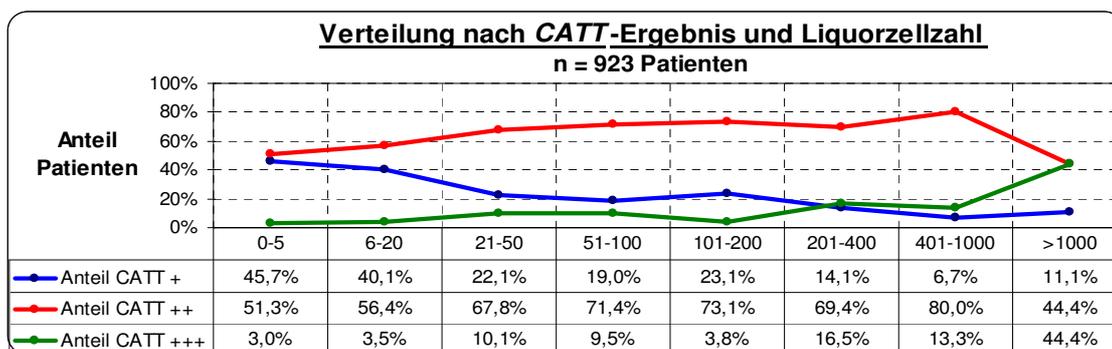
### **3.2.1.4. Verteilung nach Alter und Liquorzellzahl**

Die Altersverteilung entspricht einer linksverschobenen Verteilungskurve mit einem Maximum bei 15 - 19 Jahren (127 Patienten, 13,7%, Grafik 11). Die Kurven der Zellzahlverteilung je Altersgruppe sind annähernd parallel. In fast allen Altersgruppen haben prozentual die meisten Patienten zwischen 6 und 20 Zellen (Stadium II a).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Liquorzellzahlverteilung unabhängig vom Alter der Patienten ist. Der Mittelwert des Alters aller 924 Patienten ist 28,0 Jahre (Median 26 Jahre).

### **3.2.1.5. Verteilung nach CATT-Ergebnis und Liquorzellzahl**

Von einem Patienten liegt mir kein CATT-Ergebnis vor. Die CATT-Ergebnisse werden nach ihrer Agglutinationsstärke visuell in CATT +, CATT ++ und CATT +++ eingestuft. Mit zunehmender Liquorzellzahl nimmt der Anteil der CATT ++ (570 Patienten, 61,8%) und CATT +++ (64 Patienten, 6,9%) -Ergebnisse deutlich zu, wobei der deutlichste Anstieg bei den CATT +++ -Patienten mit >200 Zellen festzustellen ist. Gleichzeitig nimmt der Anteil der CATT + -Ergebnisse (289 Patienten, 31,3%) mit steigender Zellzahl im Liquor erheblich ab. Je höher die Zellzahl, desto wahrscheinlicher ist ein CATT ++ und CATT +++ -Ergebnis, je niedriger die Zellzahl, desto wahrscheinlicher ist ein CATT + oder CATT ++ -Ergebnis (Grafik 12).

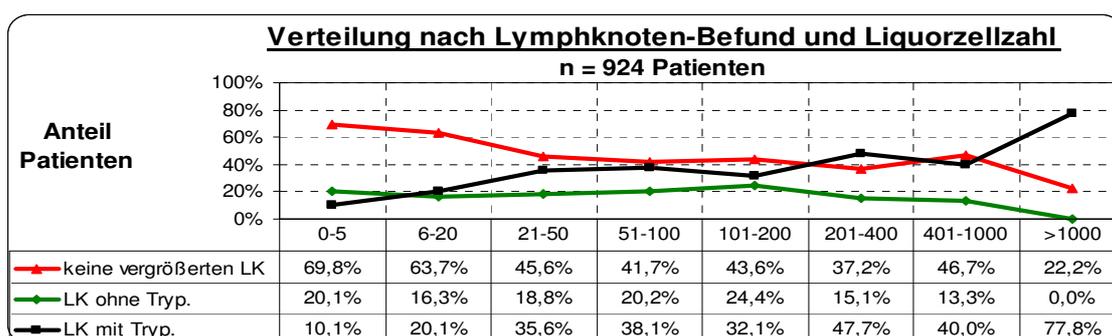


(Verteilung nach CATT-Ergebnis und Liquorzellzahl)

(Grafik 12)

### **3.2.1.6. Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Liquorzellzahl**

Bei 55% der untersuchten Patienten (508 Patienten) sind keine vergrößerten Lymphknoten gefunden worden; mit zunehmender Zellzahl nimmt der Anteil dieser Patienten ab. Der Anteil der Patienten, bei denen zwar vergrößerte Lymphknoten, aber keine Erreger gefunden wurden (168 Patienten, 18,2%), ist im Zellbereich 0 bis 200 Zellen fast gleichbleibend, bei höheren Zellzahlen im Liquor ist der Anteil rückläufig. Der Anteil Patienten mit vergrößerten Lymphknoten und Erregernachweis (248 Patienten, 26,8%) nimmt mit steigender Zellzahl deutlich zu. Bis in den Zellzahlbereich 200 überwiegen die Patienten ohne vergrößerte Lymphknoten, im Bereich 200 - 1000 Zellen sind in etwa gleiche Anteile Patienten mit pos. Befund und ohne vergrößerte Lymphknoten zu finden. Von den Patienten mit >1000 Zellen haben 7 Patienten (77,8%) einen „positiven“ Lymphknotenbefund, bei 2 Patienten waren keine vergrößerten Lymphknoten tastbar (Grafik 13).



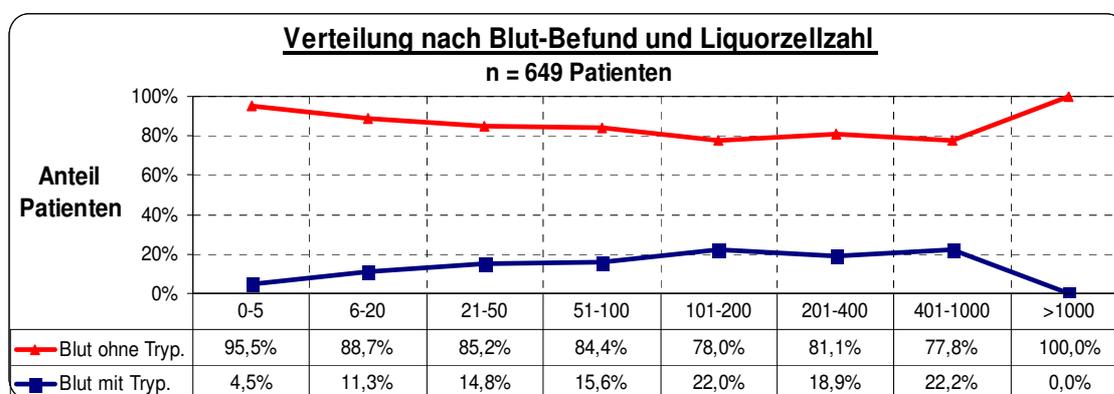
(Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Liquorzellzahl)

(Grafik 13)

### **3.2.1.7. Verteilung nach Blut-Befund und Liquorzellzahl**

Je nach Verfügbarkeit von elektrischem Strom wurde das Blut zentrifugiert (Mikrozentrifugations-Methode) oder ein Blutausschlag (Dicker Tropfen) durchgeführt.

In der Auswertung beschränke ich mich auf die 649 Patienten (70,2%), von denen ein Ergebnis der Blutuntersuchung vorliegt. Der Anteil Patienten mit Erregernachweis im Blut ist mit zunehmender Zellzahl ansteigend (75 Patienten, 11,6%), während der Anteil Patienten ohne Erregernachweis im Blut (574 Patienten, 88,4%), der über allen Zellzahlbereichen deutlich überwiegt, sinkt. Bei den 9 Patienten (1,4%) mit >1000 Zellen im Liquor sind keine *Trypanosomen* im Blut nachweisbar (Grafik 14). Bei den 75 Patienten, bei denen Erreger im Blut diagnostiziert wurden, können ausschließlich auch Leukozyten im Liquor (zwischen 3 und 579 Zellen), v.a. zwischen 6 und 200 Zellen (74,7% der Patienten), gefunden werden.



(Verteilung nach Blut-Befund und Liquorzellzahl)

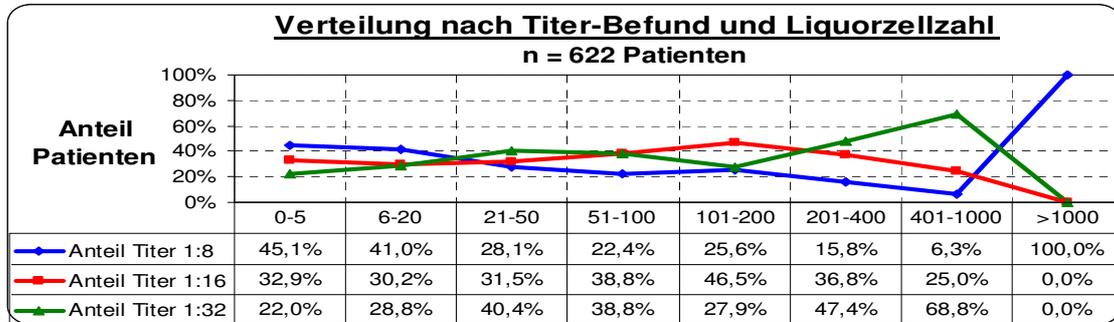
(Grafik 14)

### **3.2.1.8. Verteilung nach Titer-Befund und Liquorzellzahl**

Bei 302 Patienten (32,7%) wurde keine Titer-Bestimmung vorgenommen. Bei 7 der 9 Patienten mit >1000 Zellen ist kein Titerergebnis vorhanden, bei diesen Patienten sind zuvor vergrößerte erregerhaltige Lymphknoten festgestellt worden.

Betrachtet man nur die Ergebnisse der Patienten mit Titerbestimmung (622 Patienten, 67,3%), so lässt sich feststellen: bei niedrigen Zellzahlen im Liquor (0 - 20 Zellen) findet man vorwiegend Ergebnisse mit Titern von 1:8 und 1:16. Im Zellzahlbereich (21 - 100 Zellen) überwiegen Ergebnisse mit Titern 1:16 und 1:32, im Bereich 100 - 200 Zellen überwiegen Titerergebnisse von 1:16, und im Bereich 200 - 1000 Zellen überwiegen Ergebnisse mit einem Titer von 1:32. Bei >1000 Zellen (2 Patienten) findet man nur noch Ergebnisse mit einem Titer von 1:8 (*Trypanosomen* sind nur im Liquor nachzuweisen). Auffallend ist, dass der Anteil an Patienten in den drei Titergruppen nahezu gleich groß ist (zwischen 31% und 35% bzw. 195, 206 und 221 Patienten). Im mittleren Zellzahlbereich (21 - 200 Zellen) lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen

steigender Zellzahl und ansteigendem bzw. abfallendem Titer erkennen. Deutlicher ist ein Zusammenhang bei kleinen Zellzahlen (bis 20 Zellen überwiegend Titer 1:8) und bei großen Zellzahlen im Liquor (>200 - 1000 Zellen überwiegend Titer 1:32) zu erkennen (Grafik 15).



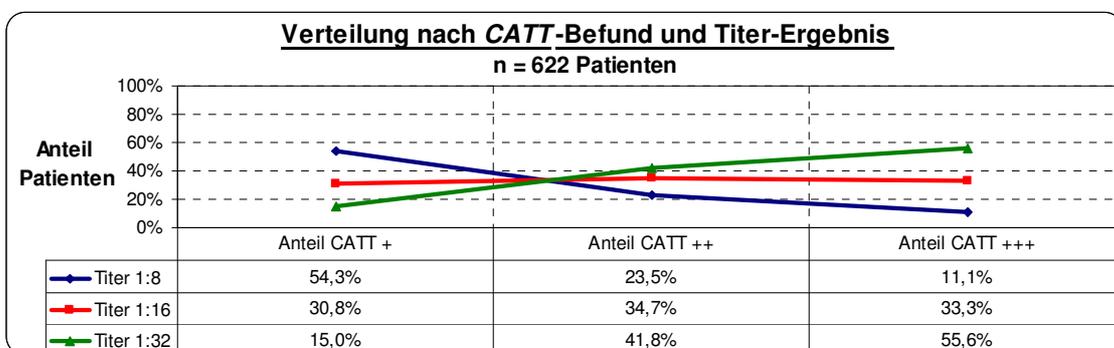
(Verteilung nach Titer-Befund und Liquorzellzahl)

(Grafik 15)

### 3.2.1.9. Verteilung nach CATT-Befund und Titer-Ergebnis

Bei 301 Patienten (32,6%) wurde keine Titerbestimmung durchgeführt, bei einem Patienten wurde keine CATT-Untersuchung vorgenommen.

Bei der Auswertung der Daten habe ich mich auf die 622 Patienten (67,3%) beschränkt, bei denen eine Titerbestimmung der *Trypanosomen* im Blutserum vorgenommen wurde. Mit zunehmender Agglutinationsstärke von CATT + zu CATT +++ nimmt der Anteil des Titer-Befundes 1:16 und 1:32 zu, am deutlichsten wird dies beim Titer 1:32. Der Anteil des Titer-Befundes 1:8 überwiegt bei CATT +, nimmt aber mit zunehmender Agglutinationsstärke zu CATT +++ hin deutlich ab. Je mehr *Trypanosomen*-Antikörper im Blut vorhanden sind (visuelle Agglutination im CATT), desto höher ist auch der festgestellte Parasiten-Titer im Blutserum (Grafik 16).



(Verteilung nach CATT-Befund und Titer-Ergebnis)

(Grafik 16)

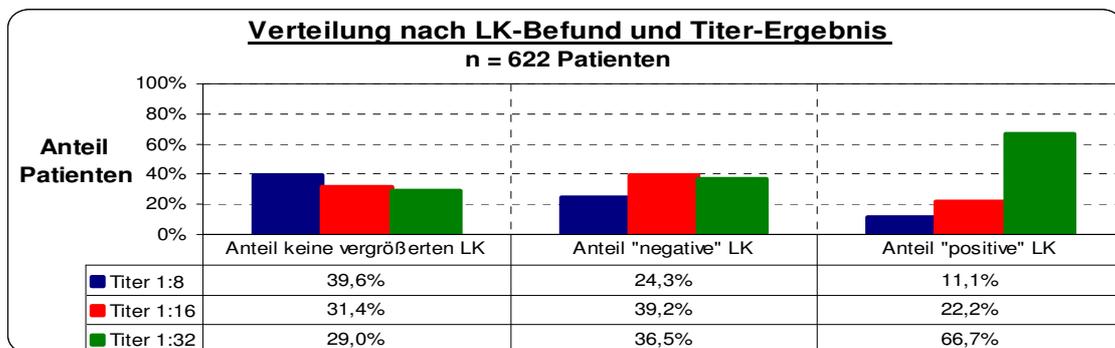
### 3.2.1.10. Verteilung nach Blut-Befund und Titer-Ergebnis

Bei 75 Patienten (8,1%) sind im Blut *Trypanosomen* gefunden worden. Von diesen konnte bei 9 Patienten (12,0%) einheitlich ein Titer von 1:32 bestimmt werden. Bei den übrigen 66 Patienten (88,0%) ist trotz Erregernachweis im Blut keine Titerbestimmung vorgenommen worden.

### 3.2.1.11. Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Titer-Ergebnis

Bei 302 Patienten (32,7%) wurde keine Titerbestimmung durchgeführt.

Bei der Auswertung der Daten habe ich mich auf die 622 Patienten beschränkt, bei denen eine Titerbestimmung vorgenommen wurde. 465 Patienten (74,8%) mit Titer weisen keine vergrößerten Lymphknoten auf, 148 Patienten (23,8%) weisen erregerefreie vergrößerte Lymphknoten auf, und nur bei 9 Patienten (1,4%) konnten *Trypanosomen* in vergrößerten Lymphknoten nachgewiesen werden (zu  $\frac{2}{3}$  ein Titer von 1:32). Bei 239 Patienten (38,4% der untersuchten Patienten bzw. 96,4% der Patienten mit vergrößerten erregerehaltigen Lymphknoten) wurde trotz „positiver“ Lymphknoten keine Titerbestimmung vorgenommen. Die Zahl der Patienten mit nicht-nachweisbarer Lymphknotenvergrößerung überwiegt deutlich gegenüber der Patientenzahl mit vergrößerten Lymphknoten (465 Patienten bzw. 74,8% vs. 157 Patienten bzw. 25,2%). Der Anteil Patienten mit „negativem“ Lymphknoten-Befund überwiegt wiederum deutlich gegenüber dem Anteil Patienten mit „positivem“ Lymphknoten-Befund (148 Patienten bzw. 23,8% vs. 9 Patienten bzw. 1,4%). Bei den Patienten mit nicht-nachweisbarer Lymphknotenvergrößerung wurde überwiegend ein Titer von 1:8 festgestellt. Bei den Patienten mit vergrößerten, aber „negativen“ Lymphknoten wurde zu fast gleichen Anteilen ein Titer von 1:16 und 1:32 ermittelt, und bei den Patienten mit tastbaren „positiven“ Lymphknoten wurde deutlich überwiegend ein Titer von 1:32 beobachtet (Grafik 17).

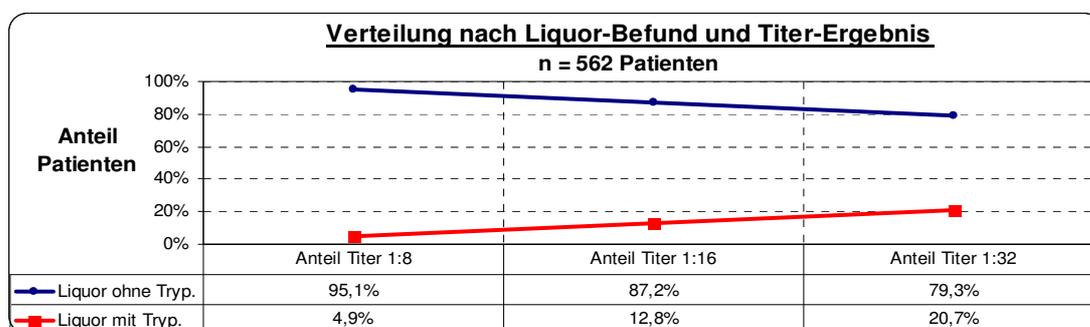


(Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Titer-Ergebnis)

(Grafik 17)

### 3.2.1.12. Verteilung nach Trypanosomen-Befund im Liquor und Titer-Ergebnis

Bei 68 Patienten (7,4%) wurde keine Liquoruntersuchung durchgeführt, bei 302 Patienten (32,7%) keine Titerbestimmung (bei 8 Patienten (0,9%) wurden beide Untersuchungen nicht durchgeführt). Die Auswertung meiner Daten beziehen sich nur auf die 562 Patienten (60,8%), bei denen beide Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Anzahl der Patienten mit „negativem“ Liquorbefund überwiegt deutlich gegenüber dem Anteil der Patienten mit „positivem“ Liquorbefund (492 Patienten bzw. 87,5% vs. 70 Patienten bzw. 12,5%). Mit zunehmendem Titer (1:8 zu 1:32) nimmt der Anteil der Patienten mit „positivem“ Liquor-Befund zu, der Anteil Patienten mit „negativem“ Liquor-Befund entsprechend ab. Mit zunehmendem Titer verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der Befunde mit *Trypanosomen*-Nachweis im Liquor (Grafik 18).



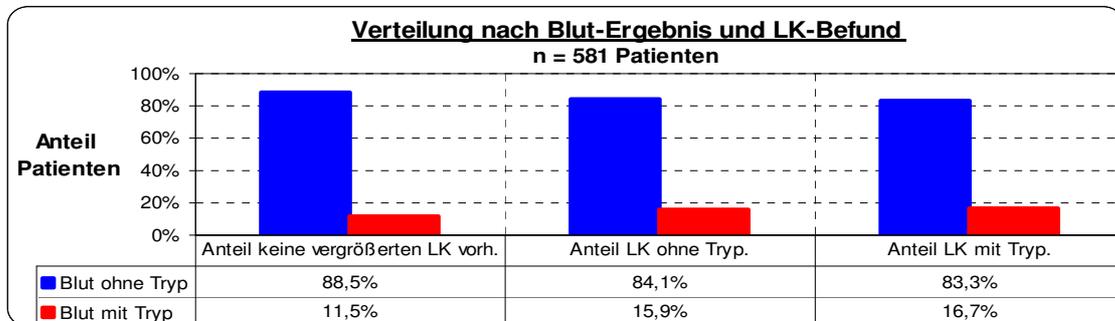
(Verteilung nach *Trypanosomen*-Befund im Liquor und Titer-Ergebnis)

(Grafik 18)

### 3.2.1.13. Verteilung nach Blut-Ergebnis und Lymphknoten-Befund

Bei 343 Patienten (37,1%) wurde keine Blutuntersuchung durchgeführt, daher bezieht sich die Auswertung meiner Daten nur auf die 581 Patienten (62,9%), bei denen eine Blutuntersuchung durchgeführt wurde. Bei 416 Patienten sind vergrößerte Lymphknoten getastet worden, bei 248 Patienten (59,6%) konnten zusätzlich *Trypanosomen* im Lymphknotenaspirat nachgewiesen werden. Der Anteil Patienten mit „negativem“ Blutbefund überwiegt deutlich gegenüber dem Anteil Patienten mit „positivem“ Blutbefund (507 Patienten bzw. 87,3% vs. 74 Patienten bzw. 12,7%). In beiden Patientengruppen bleiben die Anteile der Patienten mit „positivem“ bzw. „negativem“ Befund nahezu konstant (geringfügiger Anstieg des Patientenanteils mit „positivem“ Blutbefund hin zu „positivem“ Lymphknotenbefund und entsprechender Abfall des Patientenanteils bei „negativem“ Blutbefund), d.h. es besteht nahezu kein Zusammenhang zwischen Blut- und Lymphknotenbefund. Nur bei 4 der 74 Patienten (5,4%) mit Erregernachweis im

Blut hat man auch erregerehaltige Lymphknoten gefunden. Auch bei „negativem“ Lymphknoten-Befund können im Blut Erreger nachgewiesen werden (und umgekehrt) (Grafik 19).



(Verteilung nach Blut-Ergebnis und Lymphknoten-Befund) (Grafik 19)

### **3.2.1.14. Verteilung nach CATT-Ergebnis und Trypanosomen-Befund im Liquor**

Bei einem Patienten wurde keine CATT-Untersuchung vorgenommen, bei 68 Patienten keine Liquoruntersuchung auf Trypanosomen. Deshalb beziehe ich mich in der Auswertung auf die 855 Patienten, bei denen beide Untersuchungen durchgeführt wurden. 20 Patienten (7,6%) weisen bei einem CATT + -Ergebnis bereits Erreger im Liquor auf. Mit zunehmender Reaktionsantwort von CATT + zu CATT +++ steigt der Anteil der Patienten mit Erregern im Liquor deutlich an (von 7,6% auf 41,9%), während der Anteil der Patienten ohne Trypanosomen im Liquor entsprechend sinkt (von 92,4% auf 58,1%).

### **3.2.1.15. Verteilung nach CATT-Befund und Lymphknoten-Ergebnis**

Bei einem Patienten wurde keine CATT-Untersuchung vorgenommen. Von den 923 Patienten weisen 32 Patienten (11,1%) bei einem CATT + -Ergebnis bereits Erreger im Lymphknoten auf, 51 Patienten (17,6%) haben nur vergrößerte Lymphknoten und 206 Patienten (71,3%) weisen keine tastbar vergrößerten Lymphknoten auf. Mit zunehmender Reaktionsantwort von CATT + zu CATT +++ steigt der Anteil der Patienten mit Erregern im Lymphknoten deutlich an (von 11,1% auf 68,8%), während der Anteil der Patienten mit vergrößerten Lymphknoten ohne Erreger bei CATT + und CATT ++ (19,8%) fast gleich groß ist und bei CATT +++ auf 6,3% sinkt. Der Anteil der Patienten ohne tastbar vergrößerte Lymphknoten sinkt deutlich von CATT + zu CATT +++ von 71,3% auf 25,0%.

### **3.2.1.16. Verteilung nach CATT-Befund und Blut-Ergebnis**

Bei einem Patienten wurde keine *CATT*-Untersuchung vorgenommen, bei 275 Patienten keine Blutuntersuchung auf *Trypanosomen*. Deshalb beziehe ich mich in der Auswertung auf die 649 Patienten, bei denen beide Untersuchungen durchgeführt wurden. 17 Patienten (6,9%) weisen bei einem *CATT* + -Ergebnis bereits Erreger im Blut auf. Mit zunehmender Reaktionsantwort von *CATT* + zu *CATT* +++ steigt der Anteil der Patienten mit Erregern im Blut deutlich an (von 6,9% auf 46,2%), wobei ein sehr starker Anstieg von *CATT* ++ zu *CATT* +++ (von 12,2% auf 46,2%) zu beobachten ist. Der Anteil der Patienten ohne *Trypanosomen* im Blut sinkt entsprechend von 93,1% auf 53,8%.

### **3.2.1.17. Verteilung nach Trypanosomen-Befund im Liquor und Blut-Ergebnis**

Bei 275 Patienten wurde keine Blut-Untersuchung vorgenommen, bei 68 Patienten keine Liquoruntersuchung auf *Trypanosomen*. Deshalb beziehe ich mich in der Auswertung auf die 591 Patienten, bei denen beide Untersuchungen durchgeführt wurden. 60 Patienten (11,6%) weisen bereits Erreger im Liquor auf, obwohl im Blut keine *Trypanosomen* gefunden werden können. Da nur bei 73 Patienten (12,4%) Erreger im Blut nachgewiesen werden können, ist der Anteil der Patienten, die sowohl Erreger im Blut, als auch im Liquor aufweisen, gering (18 Patienten, 24,7%). Der Anteil der Patienten ohne *Trypanosomen* im Liquor sinkt entsprechend von 88,4% bei den Patienten ohne Erreger im Blut auf 75,3% bei den Patienten mit Erregern im Blut.

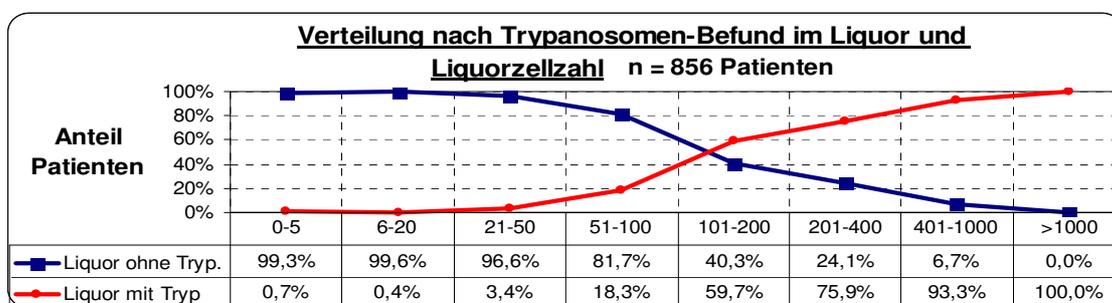
### **3.2.1.18. Verteilung nach Trypanosomen-Befund im Liquor und Lymphknoten-Befund**

Bei 68 Patienten wurde keine Liquoruntersuchung auf *Trypanosomen* durchgeführt. Bei 55 der 856 Patienten (12,0%) können bereits Erreger im Liquor gefunden werden, obwohl keine vergrößerten Lymphknoten getastet werden können. Der Anteil der Patienten mit Erregern im Liquor und vergrößerten Lymphknoten beträgt 19,5% (erregerfreie Lymphknoten) bzw. 34,2% (erregerhaltige Lymphknoten). Der Anteil der Patienten ohne *Trypanosomen* im Liquor sinkt entsprechend von 88,0% bei den Patienten ohne vergrößerte Lymphknoten auf 80,5% bei den Patienten ohne Erreger, aber vergrößerten Lymphknoten, bzw. 65,8% bei den Patienten mit Erregern in vergrößerten Lymphknoten.

### 3.2.1.19. Verteilung nach Trypanosomen-Befund im Liquor und Liquorzellzahl

Bei 68 Patienten (7,4%) wurde keine Liquoruntersuchung durchgeführt, daher bezieht sich die Auswertung meiner Daten nur auf die 856 Patienten (92,6%), bei denen eine Liquoruntersuchung durchgeführt wurde. Bei 688 Patienten (80,4%) waren keine *Trypanosomen* im Liquor nachweisbar, bei 168 Patienten (19,6%) konnten dagegen *Trypanosomen* nachgewiesen werden. Mit steigender Liquorzellzahl nimmt der Patientenanteil mit „negativem“ *Trypanosomen*-Befund stark ab, gleichzeitig nimmt der Anteil der „positiven“ Befunde stark zu. Ab >100 Zellen pro  $\mu\text{l}$  Liquor überwiegt der Anteil der Patienten mit „positivem“ *Trypanosomen*-Befund. Im Bereich 0 - 20 Zellen sind selten Erreger im Liquor zu finden (nur bei 2 Patienten), ab >400 Zellen fast ausschließlich (94,9%). Bei allen 9 Patienten mit >1000 Zellen im Liquor können auch Erreger im Liquor nachgewiesen werden. Nur bei 2 der 924 Patienten (0,2%) können sowohl im Blut und Lymphknoten, als auch im Liquor *Trypanosomen* nachgewiesen werden (bei Liquorzellzahlen von 493 und 579).

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen *Trypanosomen*-Befund und Liquorzellzahl ist aus der Grafik 20 ersichtlich: je höher die Liquorzellzahl, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von *Trypanosomen* im Liquor.



(Verteilung nach *Trypanosomen*-Befund im Liquor und Liquorzellzahl)

(Grafik 20)

### 3.2.1.20. Doppelzentrifugation des Liquors

Von Juli 2000 bis Ende September 2000 sind Daten zur Anwendung der Methode der doppelten Liquor-Zentrifugation vorhanden. Ab Oktober 2000 liegen mir diesbezüglich keine Untersuchungsdaten mehr vor. Deshalb beziehe ich mich in der Auswertung dieser Methode nur auf den Zeitraum 12.07.2000 bis 30.09.2000. Bei 146 Patienten ist in diesem Zeitraum die Schlafkrankheit diagnostiziert worden: bei 78 Patienten ist keine Doppelzentrifugation durchgeführt worden (bis auf einen Patienten im Stadium II a be-

finden sich diese Patienten alle im Stadium II b mit z.T. schon Erregernachweis durch einfache Liquoruntersuchung). Bei 68 Patienten ist eine Doppelzentrifugation durchgeführt worden, davon bei 67 Patienten mit „negativem“ Ergebnis in der Liquorpunktion: bei 21 Patienten im Stadium I, bei 40 Patienten im Stadium II a und bei 6 Patienten im Stadium II b. Bei einem Patienten mit 10 Zellen im Liquor, also Stadium II a, sind Erreger im Liquor nach doppelter Zentrifugation gefunden worden. In allen Fällen, in denen bereits auf „einfache“ Weise im Liquor Erreger gefunden wurden, ist auf eine Doppelzentrifugation verzichtet worden.

### **3.2.2. Kontrolluntersuchungen**

#### **3.2.2.1. Übersicht**

Nach der **Erstuntersuchung** sind von 924 Patienten Daten zur anschließenden Therapie vorhanden: 199 Patienten (21,5%) wurden im Stadium I, 289 Patienten (31,3%) im Stadium II a und 436 Patienten (47,2%) im Stadium II b behandelt. Bei 168 Patienten (18,2%) sind *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden (Tab.20).

	Stadium I	Stadium II a	Stadium II b	pos. Liquor-befund	Patienten-Gesamtzahl	Anteil <i>Trypanosomen</i> -pos.-Befunde
<b>Erstuntersuchung</b>	199	289	436	168	924	18,2%
<b>1. Kontrolle</b>	144	278	402	3	824	0,4%
<b>2. Kontrolle</b>	71	146	220	4	437	0,9%
<b>3. Kontrolle</b>	13	29	65	5	107	4,7%
<b>4. Kontrolle</b>	8	6	21	3	35	8,6%
<b>5. Kontrolle</b>	1	2	6	0	9	0%
<b>6. Kontrolle</b>	-	-	3	0	3	0%
<b>7. Kontrolle</b>	-	-	1	0	1	0%
<b>Gesamt</b>	<b>436</b>	<b>750</b>	<b>1154</b>	<b>183</b>	<b>2340</b>	<b>7,8%</b>

(Daten der Kontrolluntersuchungen Negage)

(Tabelle 20)

Zur **1. Kontrolle** sind von 824 Patienten Daten vorhanden: 144 Patienten (17,5%) im Stadium I, 278 Patienten (33,7%) im Stadium II a, 402 Patienten (48,8) im Stadium II b. Bei 3 Patienten (0,4%) sind *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden.

Zur **2. Kontrolle** liegen mir von 437 Patienten Daten vor: 71 Patienten (16,2%) im Stadium I, 146 Patienten (33,4%) im Stadium II a, 220 Patienten (50,3%) im Stadium II b. Bei 4 Patienten (0,9%) sind *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden.

Zur **3. Kontrolle** sind von 107 Patienten Daten vorhanden: 13 Patienten (12,1%) im Stadium I, 29 Patienten (27,1%) im Stadium II a, 65 Patienten (60,7%) im Stadium II b. Bei 5 Patienten (4,7%) sind *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden.

Zur **4. Kontrolle** liegen mir von 35 Patienten Daten vor: 8 Patienten (22,9%) im Stadium I, 6 Patienten (17,1%) im Stadium II a, 21 Patienten (60,0%) im Stadium II b. Bei 3 Patienten (8,6%) sind *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden.

Zur **5. Kontrolle** sind von 9 Patienten Daten vorhanden: 1 Patienten (11,1%) im Stadium I, 2 Patienten (22,2%) im Stadium II a, 6 Patienten (66,7%) im Stadium II b. Bei keinem Patienten (0%) sind *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden.

Zur **6. Kontrolle** liegen mir von 3 Patienten im Stadium II b Daten vor. Bei keinem Patienten (0%) sind *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden.

Zur **7. Kontrolle** sind von einem Patienten im Stadium II b Daten vorhanden ohne Nachweis von *Trypanosomen* im Liquor.

Insgesamt liegen mir somit 2340 Patientendatensätze vor, bei 183 Datensätzen (7,8%) traten im Liquor *Trypanosomen* auf.

### **3.2.2.2. Stadium I**

Kontrolluntersuchungen nach 1 - 6 Monaten, 7 - 12 Monaten und 13 - 24 Monaten

Von 199 Patienten der Erstuntersuchung sind zur **1. Kontrolle** von 144 Patienten (72,4%) Daten vorhanden: 138 Patienten (95,8%) weisen keine Zellen im Liquor mehr auf. 23 Patienten ohne Zellen und ein Patient mit 18 Zellen im Liquor haben vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen*, kein Patient weist einen „positiven“ Lymphknoten- oder Blut-Befund auf. 6 Patienten (4,2%) weisen Zellen auf (1 x 1, 1 x 5, 1 x 18, 1 x 31, 1 x 32 Zellen); bei der Erstuntersuchung haben sie 0, 3 bzw. 5 Zellen im Liquor, wobei sich der Befund bei 4 Patienten verschlechtert (Zellzahlzunahme) und bei je 1 Patienten verbessert hat bzw. unverändert geblieben ist. Bei allen Patienten mit Erregernachweis im Blut oder Lymphknoten können nun keine Erreger mehr nachgewiesen werden. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 32,2 Tagen (Median 15 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 1. Kontrolluntersuchung (Streubreite 0 – 261 Tage).

Zur **2. Kontrolle** sind von den 144 Patienten der 1. Kontrolluntersuchung von 71 Patienten (49,3%) Daten vorhanden: 65 Patienten (91,5%) weisen keine Zellen im Liquor auf, bei 5 Patienten (7,0%) können jetzt Zellen im Liquor gefunden werden (3 x 1, 1 x 4, 1 x 220 Zellen), obwohl bei der 1. Kontrolle keine Zellen im Liquor nachweisbar waren (bei der Erstuntersuchung zwischen 3 und 5 Zellen), 1 Patient mit 31 Zellen in

der 1. Kontrolle (0 Zellen bei der Erstuntersuchung) weist jetzt noch 10 Zellen im Liquor auf. Bei 1 Patienten mit 220 Zellen (bei Erstuntersuchung 4 Zellen bzw. bei der 1. Kontrolle 0 Zellen) sind nach 113 Tagen seit Erstuntersuchung neu *Trypanosomen* im Liquor gefunden worden, aber keine vergrößerten Lymphknoten oder Erreger im Blut. 11 Patienten (15,5%) weisen vergrößerte Lymphknoten auf ohne *Trypanosomen*-Nachweis (davon 1 Patient mit einer Zelle). Bei keinem Patienten konnten Erreger im Blut festgestellt werden. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 219,1 Tagen (Median 201 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 2. Kontrolluntersuchung (Streubreite 104 – 612 Tage).

Zur 3. Kontrolle liegen mir von den 71 Patienten der 2. Kontrolluntersuchung von 13 Patienten (18,3%) Daten vor: 8 Patienten (61,5%) haben keine Zellen im Liquor, 5 Patienten (38,5%) weisen Zellen auf (1 x 7, 1 x 37, 1 x 387, 1 x 493, 1 x 986 Zellen). Der Patient mit 220 Zellen in der 2. Kontrolle weist nun nur noch 7 Zellen bei erregerfreiem Liquor auf, der Patient mit 10 Zellen in der 2. Kontrolle hat nun wieder 387 Zellen im Liquor. Bei den 3 anderen Patienten sind neu Zellen im Liquor aufgetreten (bei der Erstuntersuchung 3 bzw. 4 Zellen). *Trypanosomen* im Liquor haben nun die 2 Patienten mit 493 und 986 Zellen. 5 Patienten (38,5%) weisen vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen* auf (2 Patienten mit 0 und 3 Patienten mit 7, 37 bzw. 493 Zellen im Liquor), das Blut ist bei allen Patienten erregerfrei. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 354,3 Tagen (Median 369 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 3. Kontrolluntersuchung (Streubreite 129 – 522 Tage).

Zur 4. Kontrolle sind von den 13 Patienten der 3. Kontrolluntersuchung von 8 Patienten (61,5%) Daten vorhanden: bei 5 Patienten (62,5%) waren keine Zellen nachweisbar, 3 Patienten (37,5%) weisen Zellen auf (1 x 41, 1 x 32, 1 x 89 Zellen). Der Patient mit 7 Zellen in der 3. Kontrolluntersuchung (220 Zellen in der 2. Kontrolle) weist nun 32 Zellen, der Patient mit 37 Zellen in der 3. Kontrolle weist 89 Zellen und der Patient mit 493 Zellen in der 3. Kontrolle weist nun nur noch 41 Zellen auf. Von dem Patienten mit 986 Zellen in der 3. Kontrolle liegen mir in den folgenden Kontrolluntersuchungen keine Daten mehr vor. Somit ist bei 2 Patienten wieder eine Zellzahlvermehrung aufgetreten. 3 Patienten (37,5%) weisen vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen* auf (1 Patient mit 32 Zellen, 2 Patienten ohne Zellen). Bei keinem Patienten waren *Trypanosomen* im Blut, Lymphknoten oder Liquor nachweisbar. Im Durchschnitt kommen die Patien-

ten nach 443,9 Tagen (Median 387 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 4. Kontrolluntersuchung (Streubreite 211 – 686 Tage).

Zur 5. Kontrolle sind von den vormals 8 Patienten der 4. Kontrolluntersuchung noch von 1 Patienten (12,5%) mit 100 Zellen (in Vorkontrollen 493 bzw. 41 Zellen) und vergrößerten Lymphknoten ohne Erregernachweis Daten vorhanden. Im Liquor sind keine *Trypanosomen* nachweisbar. Damit ist bei diesem Patienten wiederum eine Zellzahlerhöhung aufgetreten. Er sind seit der Erstuntersuchung 451 Tage vergangen.

Für die 6. Kontrolle und 7. Kontrolle liegen mir keine Patientendaten mehr vor.

Zusammenfassung: Bei 3 Patienten lassen sich trotz „negativer“ Erstuntersuchung in den folgenden Kontrolluntersuchungen Leukozyten im Liquor (zwischen 5 und 387 Zellen) nachweisen, bei 8 Patienten können trotz „negativer“ 1. bzw. 2. Kontrolluntersuchung in den folgenden Kontrollen erneut Zellen im Liquor (zwischen 1 und 986 Zellen) mit teilweise auch *Trypanosomen*-Nachweis im Liquor (bei 220, 493 und 986 Zellen) nachgewiesen werden. 130 der 199 Patienten (65,3%) (soweit mir Kontrolldaten vorliegen) weisen ab der 1. Kontrolle keine Zellzahlen im Liquor mehr auf. 5 der 199 Patienten (2,5%) sind in einem Zeitraum zwischen 4 Monaten und 1½ Jahren ins Stadium II b der Schlafkrankheit gekommen.

### **3.2.2.3. Stadium II a**

Kontrolluntersuchungen nach 1 - 6 Monaten, 7 - 12 Monaten und 13 - 24 Monaten

Von 289 Patienten der Erstuntersuchung liegen mir zur 1. Kontrolle von 278 Patienten (96,2%) Daten vor: 275 Patienten (98,9%) weisen keine Zellen mehr im Liquor auf, 61 Patienten (21,9%) ohne Zellen und 1 Patient mit 1 Zelle im Liquor haben vergrößerte Lymphknoten, ohne dass *Trypanosomen* nachgewiesen werden können. 3 Patienten (1,1%) weisen Zellen im Liquor auf (2 x 1, 1 x 3 Zellen), die bei der Erstuntersuchung 10, 12 bzw. 6 Zellen aufwiesen. Bei alle Patienten mit Erregernachweis im Lymphknoten (58 Patienten), im Blut (26 Patienten) bzw. im Liquor (1 Patient) bei der Erstuntersuchung können keine Erreger mehr nachgewiesen werden. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 27,1 Tagen (Median 14 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 1. Kontrolluntersuchung (Streubreite 0 – 372 Tage).

Zur 2. Kontrolle sind von den 278 Patienten der 1. Kontrolluntersuchung von 146 Patienten (52,5%) Daten vorhanden: 138 Patienten (49,6%) weisen keine Zellen im Liquor auf, u.a. auch die drei Patienten mit 1 - 3 Zellen im Liquor bei der 1. Kontrolle. 8 Patienten (5,5%) zeigen jetzt Zellen im Liquor (1 x 1, 4 x 3, 1 x 5, 1 x 304, 1 x 1500 Zellen), obwohl bei der 1. Kontrolle keine Zellen im Liquor nachweisbar waren (bei der Erstuntersuchung zwischen 8 und 17 Zellen). Bei 1 Patienten mit 1500 Zellen im Liquor, bei der Erstuntersuchung 9 Zellen und Erreger im Lymphknoten, können jetzt auch *Trypanosomen* im Liquor, aber keine mehr im Lymphknoten oder im Blut, nachgewiesen werden. Keine Patienten weisen Erreger im Blut oder im Lymphknoten auf. 38 Patienten (26,0%) haben vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen*-Nachweis (36 Patienten ohne Zellen und je 1 Patient mit 1 bzw. 1500 Zellen). Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 215,6 Tagen (Median 197 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 2. Kontrolluntersuchung (Streuung 12 – 543 Tage).

Zur 3. Kontrolle liegen mir von den 146 Patienten der 2. Kontrolluntersuchung von 29 Patienten (19,9%) Daten vor: 25 Patienten (86,2%) haben keine Zellen im Liquor, 4 Patienten (13,8%) weisen nun Zellen auf (1 x 6, 1 x 62, 1 x 515, 1 x 840 Zellen), bei der Erstuntersuchung 6, 8 bzw. 19 Zellen). Der Patient mit 1500 Zellen und *Trypanosomen* im Liquor in der 2. Kontrolluntersuchung weist nun keine Zellen im Liquor mehr auf. Von dem Patienten mit 304 Zellen in der 2. Kontrolle liegen mir keine weiteren Kontrolldaten vor. 2 Patienten mit 515 bzw. 840 Zellen weisen jetzt *Trypanosomen* im Liquor auf (bei der Erstuntersuchung 19 Zellen im Liquor und Erreger im Lymphknoten bzw. 8 Zellen im Liquor ohne Erregernachweis im Lymphknoten). 9 Patienten (31,0%) haben vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen*-Nachweis (8 Patienten ohne Zellen und 1 Patient mit 515 Zellen im Liquor). Bei keinem Patienten können im Blut *Trypanosomen* nachgewiesen werden. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 334,0 Tagen (Median 343 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 3. Kontrolluntersuchung (Streuung 91 – 649 Tage).

Zur 4. Kontrolle sind von den 29 Patienten der 3. Kontrolluntersuchung von 6 Patienten (20,7%) Daten vorhanden: 3 Patienten (50,0%) weisen keine Zellen im Liquor auf, 3 Patienten (50,0%) weisen Zellen auf (1 x 3, 1 x 186, 1 x 334 Zellen). Der Patient mit 62 Zellen in der 3. Kontrolle (keine Zellen in der 1. und 2. Kontrolle) weist nun 3 Zellen, der Patient mit 1500 Zellen in der 2. Kontrolle (0 Zellen in der 3. Kontrolle) weist

nun wieder 334 Zellen auf, von den Patienten mit 515 bzw. 840 Zellen und Erregern im Liquor in der 3. Kontrolluntersuchung liegen mir keine weiteren Daten in Folgekontrollen vor. Bei dem Patienten mit 186 Zellen im Liquor können 595 Tagen nach der Erstuntersuchung auch *Trypanosomen* im Liquor, aber nicht im Blut und Lymphknoten, nachgewiesen werden. In den drei Vorkontrollen hatte er 0 Zellen im Liquor und bei der Erstuntersuchung 10 Zellen (mit Erregernachweis im Lymphknoten). 4 Patienten (66,7%) weisen vergrößerte Lymphknoten ohne Nachweis von *Trypanosomen* auf (2 Patienten mit 0 Zellen und 2 Patienten mit 186 bzw. 334 Zellen). Keine Patienten weisen *Trypanosomen* im Lymphknoten und Blut auf. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 410,0 Tagen (Median 428 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 4. Kontrolluntersuchung (Streubreite 199 – 595 Tage).

Zur 5. Kontrolle liegen mir von den vormals 6 Patienten der 4. Kontrolluntersuchung noch von 2 Patienten (33,3%) Daten vor: Bei dem Patienten mit 334 Zellen in der 4. Kontrolluntersuchung (1500 Zellen in der 2. Kontrolle, keine Zellen in der 3. Kontrolle) lassen sich nun keine Zellen mehr im Liquor, jedoch noch immer vergrößerte erregerefreie Lymphknoten, nachweisen. Bei dem Patienten mit 62 Zellen bzw. 3 Zellen in den Vorkontrollen können auch jetzt (90 Tage später) noch 3 Zellen nachgewiesen werden. Von dem Patienten mit 186 Zellen und *Trypanosomen* im Liquor in der 4. Kontrolle (bei 0 Zellen in den Vorkontrollen) liegen mir keine weiteren Daten vor. Bei beiden Patienten können keine *Trypanosomen* im Blut, Lymphknoten und Liquor nachgewiesen werden. Die 2 Patienten kommen nach 279 Tagen bzw. 463 Tagen (Mittelwert 371,0 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 5. Kontrolluntersuchung.

Für die 6. Kontrolle und 7. Kontrolle liegen mir keine Patientendaten mehr vor.

Zusammenfassung: Bei 13 Patienten lassen sich trotz „negativer“ 1. Kontrolle in den folgenden Kontrolluntersuchungen erneut Zellen (zwischen 1 und 1500 Zellen), mit z.T. Nachweis von *Trypanosomen* (bei 186, 515, 840 und 1500 Zellen), im Liquor nachweisen. 262 der 289 Patienten (90,7%) (soweit mir Kontrolldaten vorliegen) weisen ab der 1. Kontrolluntersuchung keine Leukozyten im Liquor mehr auf. 9 Patienten (3,1%) befinden sich nach der 1. bzw. 2. Kontrolle im Stadium I und 6 Patienten (2,1%) sind in einem Zeitraum zwischen 1 Monat und 1 ¾ Jahren ins Stadium II b gekommen.

#### **3.2.2.4. Stadium II b**

Kontrolluntersuchungen nach 1 - 3 Monaten, 4 - 6 Monaten, 7 - 9 Monaten, 10 - 12 Monaten, 13 - 18 Monaten und 19 - 24 Monaten

Aufgrund der großen Patientenzahl im Stadium II b greife ich zur Darstellung der Kontrolluntersuchungen beispielhaft einige Daten der Patienten heraus, die entweder sehr hohe Zellzahlen im Liquor aufweisen oder bei denen *Trypanosomen* im Lymphknoten, Blut oder Liquor nachgewiesen werden können.

Von 436 Patienten der Erstuntersuchung liegen mir zur 1. Kontrolle von 402 Patienten (92,2%) Daten vor: 41 Patienten (10,2%) weisen keine Zellen im Liquor mehr auf (nach im Durchschnitt 26 Tagen seit Erstuntersuchung), 361 Patienten (89,8%) haben Zellzahlen im Liquor zwischen 1 und 2007: 93 Patienten haben 1 - 5 Zellen, 135 Patienten haben 6 - 20 Zellen, 77 Patienten haben 21 - 50 Zellen, 25 Patienten haben 51 - 100 Zellen, 17 Patienten haben 101 - 200 Zellen, 9 Patienten haben 201 - 400 Zellen, 3 Patienten haben 401 - 1000 Zellen und 2 Patienten haben mehr als 1000 Zellen im Liquor. 159 Patienten (39,6%) haben vergrößerte Lymphknoten, ohne dass *Trypanosomen* nachgewiesen werden können. Bei 3 Patienten (mit 235, 393 und 1570 Zellen) können *Trypanosomen* im Liquor und bei letzterem Patienten auch im Blut nachgewiesen werden. Alle drei Patienten wiesen auch bei Erstuntersuchung *Trypanosomen* im Liquor auf, letzterer Patient auch im Lymphknoten. Bei Erstuntersuchung konnten noch bei 170 Patienten *Trypanosomen* im Lymphknoten, bei 40 Patienten im Blut und bei 166 Patienten im Liquor nachgewiesen werden. Von 9 den Patienten mit >1000 Zellen im Liquor bei der Erstuntersuchung weist nun nur noch 1 Patient eine so hohe Zellzahl (1570 Zellen) auf, von 1 Patienten liegen mir keine weiteren Untersuchungsdaten vor, und bei den übrigen 7 Patienten können zwischen 0 Zellen (3 Patienten) und 102 Zellen im Liquor nachgewiesen werden. Bei 1 weiteren Patienten können jetzt mit 2007 Leukozyten im Liquor (bei der Erstuntersuchung nur 200 Zellen im Liquor, dafür *Trypanosomen* im Blut) hohe Zellzahlen nachgewiesen werden. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 25,5 Tagen (Median 15 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 1. Kontrolluntersuchung (Streubreite 0 – 381 Tage).

Zur 2. Kontrolle sind von den 402 Patienten der 1. Kontrolluntersuchung von 220 Patienten (54,7%) Daten vorhanden: 38 Patienten (17,3%) weisen keine Zellen im Liquor mehr auf, 182 Patienten (82,7%) haben Zellzahlen im Liquor zwischen 1 und 408: 49 Patienten haben 1 - 5 Zellen, 73 Patienten haben 6 - 20 Zellen, 36 Patienten haben 21 - 50 Zellen, 8 Patienten haben 51 - 100 Zellen, 11 Patienten haben 101 - 200 Zellen, 4 Patienten haben 201 - 400 Zellen, 1 Patient hat 408 (401 - 1000) Zellen und kein Patient hat mehr als 1000 Zellen im Liquor. 106 Patienten (48,2%) haben vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen*-Nachweis. Bei keinem Patienten können im Blut *Trypanosomen* nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten (mit 279 und 325 Zellen) können im Liquor *Trypanosomen* gefunden werden, wovon ersterer Patient bereits bei Erstuntersuchung mit 280 Zellen *Trypanosomen* im Liquor und Lymphknoten aufwies; bei der 1. Kontrolluntersuchung ließen sich weder Erreger noch Zellen im Liquor nachweisen, so dass sich der Zellzahlbefund jetzt (11 Monate nach der 1. Kontrolle) wieder deutlich verschlechtert hat. Auch beim Patienten mit 325 Zellen hat sich der Befund seit Erstuntersuchung vor einem ½ Jahr (36 Zellen, kein Erregernachweis im Liquor) erheblich verschlechtert. Die Patienten mit Nachweis von *Trypanosomen* im Liquor sowie der Patient mit 2007 Zellen in der 1. Kontrolluntersuchung weisen nun deutlich weniger Leukozyten im Liquor auf (13, 15, 21 bzw. 25 Zellen). Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 172,6 Tagen (Median 143,5 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 2. Kontrolluntersuchung (Streubreite 13 – 612 Tage).

Zur 3. Kontrolle liegen mir von den 220 Patienten der 2. Kontrolluntersuchung von 65 Patienten (29,5%) Daten vor: 13 Patienten (20,0%) weisen keine Zellen im Liquor mehr auf, 52 Patienten (80,0%) haben Zellzahlen im Liquor zwischen 1 und 357: 16 Patienten haben 1 - 5 Zellen, 22 Patienten haben 6 - 20 Zellen, 8 Patienten haben 21 - 50 Zellen, 3 Patienten haben 51 - 100 Zellen, 1 Patient hat 140 (101 - 200) Zellen, 2 Patienten haben 201 - 400 Zellen und kein Patient hat über 400 Zellen im Liquor. 31 Patienten (47,7%) haben vergrößerte Lymphknoten, ohne dass *Trypanosomen* nachgewiesen werden können. Bei keinem Patienten können Erreger im Blut diagnostiziert werden. Bei 1 Patienten (mit 326 Zellen) können *Trypanosomen* im Liquor gefunden werden; bereits bei Erstuntersuchung wies dieser Patient 350 Zellen und *Trypanosomen* im Liquor auf und hatte bei den Vorkontrollen 0 bzw. 3 Zellen ohne Nachweis von Erregern. Damit hat sich der Befund dieses Patienten nach 7 ½ Monaten wieder deutlich

verschlechtert. Von den Patienten mit *Trypanosomen* im Liquor in den Vorkontrollen sind nur noch von dem Patienten mit 279 Zellen in der 2. Kontrolluntersuchung Daten vorhanden: er hat jetzt 13 Tage später 80 Zellen im Liquor ohne Nachweis von Erregern. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 231,1 Tagen (Median 220 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 3. Kontrolluntersuchung (Streubreite 108 – 533 Tage).

Zur 4. Kontrolle sind von den 65 Patienten der 3. Kontrolluntersuchung von 21 Patienten (32,3%) Daten vorhanden: 5 Patienten (23,8%) weisen keine Zellen im Liquor mehr auf, 16 Patienten (76,2%) haben Zellzahlen im Liquor zwischen 1 und 420: 5 Patienten haben 1 - 5 Zellen, 5 Patienten haben 6 - 20 Zellen, 2 Patienten haben 21 - 50 Zellen, 2 Patienten haben 51 - 100 Zellen, kein Patient hat zwischen 101 und 200 Zellen, 1 Patient hat 321 (201 - 400) Zellen, 1 Patient hat 420 (401 - 1000) Zellen und kein Patient hat mehr als 1000 Zellen im Liquor. 8 Patienten (38,1%) haben vergrößerte Lymphknoten ohne Nachweis von *Trypanosomen*. Bei allen Patienten mit 0 Zellen im Liquor können keine vergrößerten Lymphknoten mehr getastet werden. Bei keinem Patienten können im Blut Erreger gefunden werden. Bei 2 Patienten (mit 321 und 420 Zellen) können im Liquor *Trypanosomen* nachgewiesen werden. Beide Patienten wiesen bereits zur Erstuntersuchung hohe Zellzahlen mit *Trypanosomen* im Liquor, letzterer Patient auch im Blut und Lymphknoten, auf. In der 1. - 3. Kontrolluntersuchung wurden bei ersterem Patienten Zellzahlen von 4 bzw. 0, bei letzterem von 18, 56 bzw. 8 gefunden, so dass sich jetzt (etwa 1 Jahr nach der Erstuntersuchung bzw. 4 und 5 Monate nach der 3. Kontrolle) ein erheblicher Zellzahlanstieg mit erneutem Nachweis von Erregern beobachten lässt. Die Liquorzellzahlen der Patienten mit Erregern im Liquor aus der 2. und 3. Kontrolluntersuchung sind weiter rückläufig (21 bzw. 10 Zellen). Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 361,5 Tagen (Median 359 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 4. Kontrolluntersuchung (Streubreite 199 – 580 Tage).

Zur 5. Kontrolle liegen mir von den 21 Patienten der 4. Kontrolluntersuchung von 6 Patienten (28,6%) Daten vor: 1 Patient (16,7%) ohne Zellen im Liquor und 5 Patienten (83,3%) weisen Zellen im Liquor auf (1 x 1, 1 x 2, 1 x 5, 1 x 6, 1 x 37 Zellen). 2 Patienten (33,3%) weisen vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen* auf (1 Patient mit 0 und 1 Patient mit 5 Zellen im Liquor). Bei keinem Patienten können im Blut oder im Liquor *Trypanosomen* nachgewiesen werden. Die Zellzahlen der Patienten mit *Trypanosomen* im Liquor in der 3. und 4. Kontrolluntersuchung sind weiter deutlich

rückläufig (2 bzw. 37 Zellen). Von dem Patienten mit 420 Zellen und Erregern im Liquor in der 4. Kontrolle liegen mir keine weiteren Daten in Folgekontrollen vor. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 456,3 Tagen (Median 407,5 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 5. Kontrolluntersuchung (Streubreite 368 – 610 Tage).

Zur 6. Kontrolle sind von den 6 Patienten der 5. Kontrolluntersuchung von 3 Patienten (50,0%) Daten vorhanden: 2 Patienten (66,7%) haben keine Zellen im Liquor und 1 Patient (33,3%) weist 80 Zellen auf (dieser Patient hatte in der 4. Kontrolle 321 Zellen und *Trypanosomen* im Liquor). 1 Patient (33,3%) ohne Zellen im Liquor weist vergrößerte Lymphknoten ohne *Trypanosomen* auf. Bei keinem Patienten sind *Trypanosomen* im Blut oder Liquor nachweisbar. Im Durchschnitt kommen die Patienten nach 488,7 Tagen (Median 497 Tage) seit der Erstuntersuchung zur 6. Kontrolluntersuchung (Streubreite 458 – 511 Tage).

Zur 7. Kontrolle liegen mir von den 3 Patienten der 6. Kontrolluntersuchung noch von 1 Patienten (33,3%) Daten vor: Er weist keine Zellen mehr im Liquor auf. (Zur 1. Kontrolle 30 Tage nach Erstuntersuchung ist die Zellzahl von 212 auf 4 zurückgegangen. In den beiden Folgekontrollen (nach 119 und 224 Tagen) konnten keine Zellen mehr im Liquor nachgewiesen werden, 1 Jahr nach Erstuntersuchung jedoch wieder 321 Zellen und auch *Trypanosomen* im Liquor. 12 Tage später konnten nur noch 37 Zellen und 3 Monate später wieder 80 Zellen ohne Erreger im Liquor nachgewiesen werden. Zur 7. Kontrolle (über 1 ½ Jahre nach Erstuntersuchung) sind keine Zellen mehr im Liquor nachweisbar. Es können auch keine vergrößerten Lymphknoten und keine *Trypanosomen* im Blut, Lymphknoten oder Liquor nachgewiesen werden. Seit der Erstuntersuchung sind 580 Tage vergangen.

Zusammenfassung: Man erkennt an den oben genannten Zahlen, dass die 436 Patienten zur Erstuntersuchung (Stadium II b) am häufigsten Zellzahlen im Liquor zwischen 21 und 50 (149 Patienten) und 201 - 400 (86 Patienten) aufweisen. Nur 8,5% der Patienten (37 Patienten) haben im Liquor mehr als 400 Zellen.

Bei allen Kontrolluntersuchungen ist der Anteil der Zellen im Liquor deutlich hin zu niedrigeren Zellzahlen verschoben. Bereits 41 der 402 Patienten (10,2%) weisen bei der 1. Kontrolluntersuchung nach durchschnittlich 15 Tagen seit Therapiebeginn keine Zellzahlen mehr auf, obwohl sie bei der Erstuntersuchung noch hohe Zellzahlen (zwischen

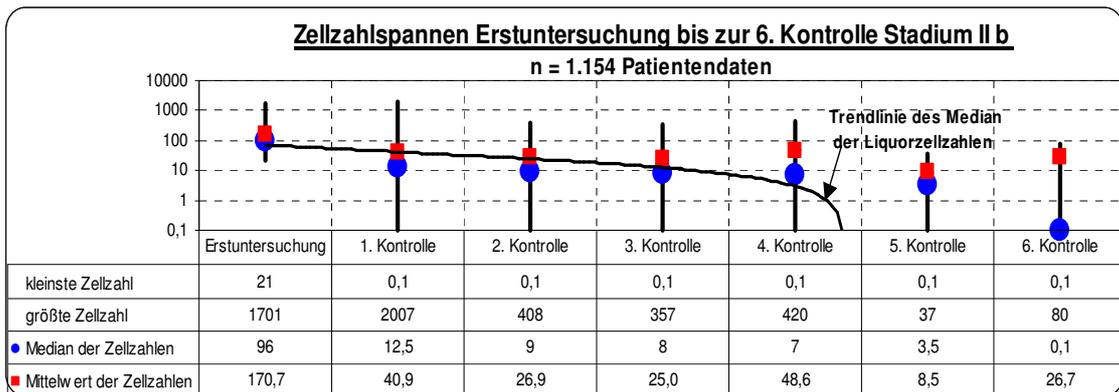
21 und 1445 Zellen) aufwiesen. Dabei weisen in allen Kontrolluntersuchungen die meisten Patienten Zellzahlen zwischen 1 und 20 auf. Nur noch 7 Patienten (1,0%) der zu den Kontrolluntersuchungen erschienenen Patienten weisen mehr als 400 Zellen im Liquor (zwischen 408 und 2007 Zellen) auf. Alle Kontrolluntersuchungen zusammengekommen (n = 718 Patientendatensätze) weisen 101 Patienten (14,1%) keine Zellen im Liquor mehr auf, 166 Patienten (23,1%) 1 - 5 Zellen, 236 Patienten (32,9%) 6 - 20 Zellen, 124 Patienten (17,3%) 21 - 50 Zellen, 39 Patienten (5,4%) 51 - 100 Zellen, 29 Patienten (4,0%) 101 - 200 Zellen, 16 Patienten (2,2%) 201 - 400 Zellen, 5 Patienten (0,7%) 401 - 1000 Zellen und 2 Patienten (0,3%) mehr als 1000 Zellen.

Da in den Kontrolluntersuchungen der Patienten im Stadium II b bei Erstuntersuchung nur diejenigen Patienten erfasst werden, die zur Nachuntersuchung erscheinen (sich krank fühlen, erneut aufgesucht werden, gute Compliance haben, nicht gestorben sind), betrachte ich eine Stichprobe aller 436 erstuntersuchten Patienten:

Von 21 Patienten (4,8%) liegen mir über einen Zeitraum von 4 Kontrollen Datensätze vor. Weisen 57,2% der Patienten bei Erstuntersuchung Zellzahlen im Liquor zwischen 21 und 100 auf, so sind es nach der 1. Kontrolluntersuchung nur noch 9,6%, nach folgenden 3 Kontrollen noch 19,0% bzw. 28,6%. Dafür beträgt der Anteil der „geheilten“ Patienten (keine Zellen mehr im Liquor) bereits nach der 1. Kontrolluntersuchung (im Mittel nach 21,5 Tagen) 14,3% und derer mit 1 - 5 Zellen/ $\mu$ l Liquor 28,6% bzw. 47,6% mit 6 - 20 Zellen/ $\mu$ l Liquor, so dass sich bereits 90,5% der behandelten Patienten (19 Patienten) nicht mehr im Stadium II b befinden. Nach der 2. Kontrolle (im Mittel nach 122,5 Tagen) befinden sich noch 61,8% (13 Patienten) außerhalb des Stadiums II b, davon weisen 5 Patienten (23,8%) 0 Zellen auf. Nur noch 9,6% der Patienten weisen Zellen im Liquor  $>101$  auf (42,9% bei Erstuntersuchung). Bei der 3. (im Mittel nach 226,4 Tagen) und 4. Kontrolluntersuchung (im Mittel nach 361,5 Tagen  $\approx$  1 Jahr) sind keine wesentlichen Befundunterschiede bzgl. der Zellzahlen im Liquor nach der 2. Kontrolle zu beobachten.

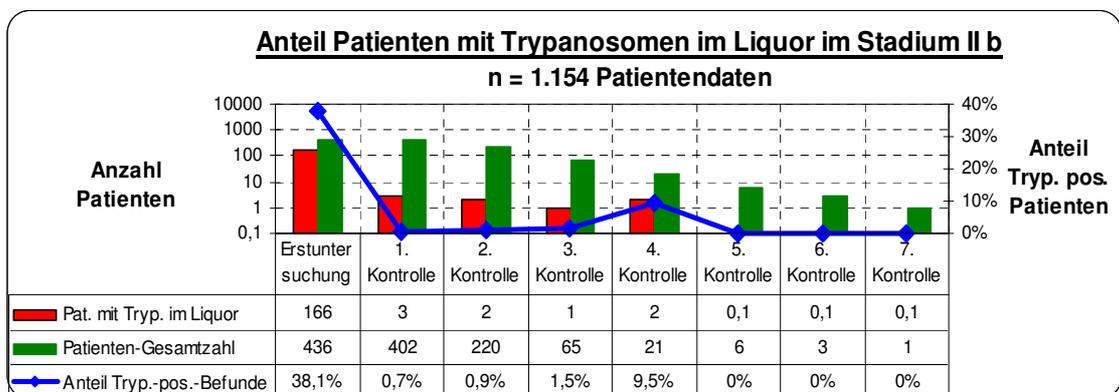
Mit der Anzahl der Kontrolluntersuchungen werden die Liquorzellzahlspannen (kleinste Zellzahl bis größte Zellzahl) zunehmend kleiner und auch der größte gemessene Wert für die auftretenden Zellzahlen wird mit zunehmender Kontrolluntersuchung kleiner. Die Median- und Mittelwerte für die Zellzahlen im Liquor tendieren mit zunehmender Kontrolluntersuchung hin zu kleinen Zellzahlen und damit zu einer Besserung des

Krankheitsstadiums (Grafik 21). Bereits ab der 1. Kontrolluntersuchung befindet sich der Medianwert der Zellzahlen im Bereich des Stadiums II a, der Mittelwert bewegt sich im Stadium II b tendenziell hin zur unteren Grenze (Grafik 23). Auch die Zahl der Patienten, bei denen im Liquor *Trypanosomen* gefunden werden können, nimmt mit zunehmender Kontrolluntersuchung stark ab (da logarithmische Darstellung steht 0,1 für Liquorzellzahl 0) (Grafik 21 und 22).



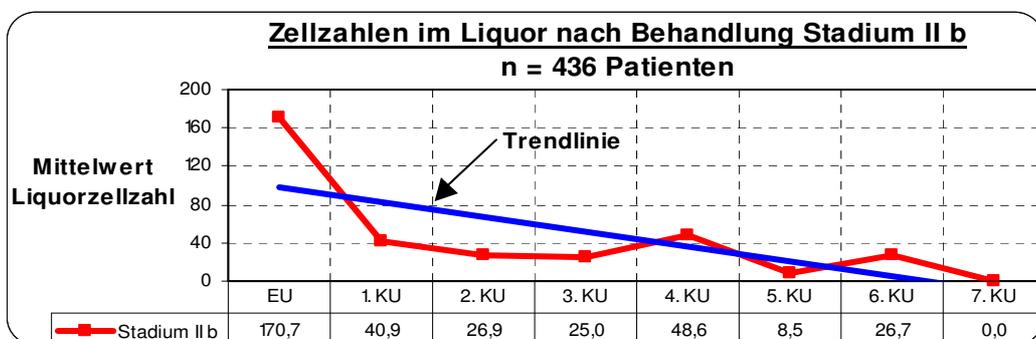
(Zellzahlspannen Erstuntersuchung Stadium II b)

(Grafik 21)



(Patienten mit *Trypanosomen* im Liquor im Stadium II b)

(Grafik 22)



(Liquorzellzahlen nach Therapie Stadium II b

EU = Erstuntersuchung , KU = Kontrolluntersuchung)

(Grafik 23)

## **4. Diskussion**

Die *Trypanosomen* zählen zu den am besten untersuchten Organismen. In aufwendiger und teurer Grundlagenforschung werden sowohl molekulare, biochemische und immunologische Phänomene in Trypanosomenkulturen erforscht, als auch neue Wirkstoffe und Medikamente gegen den Erreger der Schlafkrankheit entwickelt. Auf der anderen Seite wird aber kaum Energie in die effektive und patientenorientierte Bekämpfung der Schlafkrankheit investiert. Die klinische und epidemiologische Forschung, die zu spürbaren Verbesserungen in Diagnostik, Therapie und Kontrolle der Schlafkrankheit führen könnte, ist zunehmend unterrepräsentiert <sup>(78)</sup>; die Aussichten auf einen baldigen Erfolg im Kampf gegen die Schlafkrankheit stehen eher schlecht, zumal betroffene afrikanische Länder weitestgehend unfähig sind, durch politisch-instabile innerstaatliche Verhältnisse oder mangelnde finanzielle Ressourcen effektive Kontrollprogramme aufzubauen und eine wirksame Erreger- und Vektorbekämpfung zu bewerkstelligen.

Angesichts des Mangels an klinischer Forschung für Afrika, die direkt den Patienten in Angola zugute kommt, ist eine medizinische Wissenschaft für Afrika zwingend notwendig <sup>(56)</sup>. Es ist geplant, in unmittelbarer Nähe zu dem bestehenden Behandlungszentrum in Uige ein Forschungszentrum zu etablieren und so einen wissenschaftlichen Zweig von ANGOTRIP aufzubauen. Dieses soll von der guten Ausbildung und Qualität der Arbeit des dortigen ANGOTRIP-Personals mitprofitieren. Es ist an der Zeit, die Forschungsaktivitäten in der klinischen Medizin, Epidemiologie und Grundlagenforschung mit den bestehenden Aktivitäten von ANGOTRIP zu verbinden und die durch die örtlichen Teams erhobenen Daten und gemachten Erfahrungen, sowie ihr Wissen über die Schlafkrankheit klinisch wirksam zu nutzen. Somit könnten wichtige Fragen zum Fortschritt der Diagnostik, Behandlung und Kontrolle der Schlafkrankheit und zum Patienten-Management direkt vor Ort aus den Labordaten beantwortet werden, die nicht nur für Angola, sondern für den gesamten afrikanischen Kontinent wichtig sind. Nicht zuletzt kann durch Integration des Projekts in die internationale Forschung das ANGOTRIP-Personal auch zukünftig für ihre so wichtige Arbeit motiviert und weiter trainiert und ausgebildet werden. Um den Stand des Projekts auf dem bisherigen hohen Niveau zu halten und sein Ansehen in Angola und ganz Afrika stetig zu verbessern, müssen auch die bestehenden Behandlungszentren in Uige, Lukala und Negage in Zukunft weiterhin

fortwährend von außen mit finanzieller und personeller Hilfe unterstützt, die Aktive Fallsuche und Vektorkontrolle – soweit möglich – aufrechterhalten und ausgeweitet werden <sup>(6, 12)</sup>. Da ANGOTRIP nicht die einzige Organisation zur Bekämpfung der Schlafkrankheit in Angola ist, sollte nach Möglichkeit in naher Zukunft dieses Projekt an die Nationale Kontrollbehörde in Angola übergehen und *Caritas de Angola* mit anderen Hilfsorganisationen kooperieren, um sich in den Aktivitäten zu ergänzen und das Wirkungsspektrum sowohl inhaltlich als auch geographisch ausweiten zu können.

Die hohe Zahl von 191.578 untersuchten Patienten in sechs Jahren seit Bestehen der Projektarbeit verdeutlicht die Wichtigkeit des Projekts für das Land und die hohe Aktivität der Projektmitarbeiter; aufgrund der hohen Anzahl an gewonnenen Untersuchungsdaten lassen sich gut Ergebnisse ableiten, die auf die gesamte Schlafkrankheitssituation in Angola übertragen werden können.

Durch Aufgabe der beiden Behandlungszentren in Quitexe und M'Banza Kongo im Jahr 1998 sind wichtige Aktivitätszentren für ANGOTRIP weggefallen, die nun von umliegenden Zentren (Uige, Lukala und Negage) erfüllt werden müssen. Die Zahlen diagnostizierter und behandelter Patienten in den geschlossenen Standorten lassen eine gute Akzeptanz und Erreichbarkeit vermuten. In der Zukunft wird der neue Standort in Negage zu einem wichtigen Zentrum in der Provinz Uige werden. Durch Wegfall des nördlichen Behandlungszentrums in M'Banza Kongo muss die Station Uige ihre Aktive Fallsuche-Kampagnen vermehrt in dieser nördlichen Region betreiben, um die dortige Bevölkerung wieder zu erreichen.

In den fünf Jahren der Projektarbeit hat das Behandlungszentrum in Lukala zahlreiche gute epidemiologische Daten erheben können. Gegebenenfalls sollten interne Fortbildungsmaßnahmen bzw. eine intensiviertere Ausbildung aller ANGOTRIP-Mitarbeiter erfolgen. Die Bedeutung eines praktischen und didaktischen Trainings für Gesundheitspersonal sowie eine adäquate Laborausstattung beschreiben auch Simarro et al. <sup>(79)</sup>.

Auffallend ist, dass in Lukala ein deutlich höherer Anteil an Patienten (44,5%) als *CATT*-pos. identifiziert wurde als in den übrigen Behandlungszentren (15,0%) (Tab.5). Entsprechend wurden auch mehr Patienten als schlafkrank diagnostiziert. Jedoch lag der PPV des *CATT* auch in Lukala nicht über dem Durchschnitt der anderen Behandlungszentren (Tab.10). An diesen Daten wird ersichtlich, dass Lukala in einem Fokus für Schlafkrankheit liegt.

77,6% (10.046 Patienten) der 12.948 diagnostizierten Patienten im Zeitraum 1995 bis 2001 waren zum Diagnosezeitpunkt bereits im Stadium II, bzw. 22,4% (2902 Patienten) im Stadium I der Schlafkrankheit. Die genannten Werte für das Stadium I und II sind nur als Durchschnittswerte aus Aktiver und Passiver Fallsuche zu verstehen. Es ist jedoch anzunehmen, dass der prozentuale Anteil der Patienten, die im Stadium II diagnostiziert wurden, oftmals beträchtlich niedriger war, wenn die Patienten im Rahmen der Aktiven Fallsuche in den Dörfern aufgespürt worden sind, bzw. wesentlich höher lag, wenn Patienten erst aufgrund offensichtlicher Krankheitssymptome oder auf Initiative ihrer Familienangehörigen hin in die Behandlungszentren gekommen sind (Passive Fallsuche); zu gleichen Ergebnissen kommt auch die Studie von Ruiz et al. <sup>(80)</sup>.

Die erneuten Kriegsunruhen wirkten sich sowohl auf die Zahl der diagnostizierten, als auch auf die Zahl der behandelten Patienten aus. Mit Aufnahme der AF konnte seit 1998 der Anteil der behandelten Patienten im Stadium I gesteigert werden, und der Anteil der behandelten Patienten im Stadium II war rückläufig (Grafik 7); ein Übergang in das Stadium II konnte zunehmend vermieden werden, was den Erfolg der AF unterstreicht. Obwohl der Anteil diagnostizierter Patienten im Stadium I nicht ebenso stark angestiegen ist wie der Anteil behandelter Patienten im Stadium I (Grafik 6), kann die AF dennoch als Erfolg gewertet werden, da durch den direkten Kontakt des Behandlungsteams von ANGOTRIP mit den Patienten im Stadium I vermehrt Aufklärungsarbeit geleistet und die Patienten zum Beginn einer Behandlung motiviert werden konnten. Wichtig ist, auch die Bevölkerung selbst in die Bekämpfung der Schlafkrankheit einzu beziehen und ihnen die Wichtigkeit der Projektarbeit zu verdeutlichen und zu zeigen, dass der Tod eines Bekannten, Freundes oder Nachbarn weder unvermeidbar noch unerklärlich ist <sup>(34)</sup>.

Mit einem PPV zwischen 27,2% und 50,0% (Mittelwert 32,9%) hat der *CATT* keinen sehr zuverlässigen Vorhersagewert auf das Vorliegen einer westafrikanischen Schlafkrankheit, d.h. bei maximal nur jedem zweiten *CATT*-pos. Patienten lag tatsächlich die Schlafkrankheit vor (50% und mehr falsch-„positive“ Ergebnisse, Tab.10). Häufig sind es andere Parasiten (z.B. *Trypanosoma congolense*) oder frühere Infektionen, die zu einem falsch-„positiven“ *CATT*-Ergebnis führen. Pepin stellt fest, dass bei AF der PPV wesentlich geringer als bei PF ist, weil bei PF nur Patienten mit bereits aufgetretenen Symptomen untersucht werden <sup>(30)</sup>.

Dagegen ist die Sensitivität des *CATT* hoch, d.h. nahezu alle Patienten mit Schlafkrankheit werden auch erkannt. Eine Aussage über falsch-„negative“ Testergebnisse und über den Negativen Vorhersagewert ist nicht möglich, da *CATT*-neg.-getestete Menschen ohne Symptome auf Schlafkrankheit nicht weiter untersucht worden sind. Aber ein *CATT*-negatives Testergebnis schließt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Schlafkrankheit aus. Der Einsatz des *CATT* als Screening-Methode ist grundsätzlich gerechtfertigt, da keine kranken Patienten übersehen werden. Fälschlicherweise als *CATT*-positiv bestimmte Patienten können leicht durch weitere Laboruntersuchungen (Blutausstrich, Lymphknoten-Aspiration, Liquor-Untersuchung) identifiziert werden.

In Studien wurde der bisher meist verwendete *CATT* mit *wb-LATEX* (Karten-Agglutinationstest ähnlich dem *CATT*) verglichen, in allen Fällen war die Spezifität von *wb-LATEX* höher als von *CATT*. Der Gebrauch von *LATEX* führte zur Verminderung der Arbeitsbelastung und dadurch zu einer Kostenreduzierung. Das Ablesen der Testergebnisse ist bei *wb-LATEX* leichter als bei *CATT* <sup>(81)</sup>. In einer in der Zentralafrikanischen Republik und Côte d'Ivoire durchgeführten Studie wurden *CATT*, *micro-CATT* und *wb-LATEX* hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität verglichen. *LATEX* war signifikant weniger sensitiv aber wesentlich spezifischer als die anderen Testverfahren. Der *micro-CATT* ist weniger sensitiv als der *CATT* aber genauso spezifisch. Die Autoren folgern, dass der *CATT* effizient Schlafkrankheitspatienten in West- und Zentralafrika entdeckt; solange keine billigere und einfachere Technik verfügbar ist, bleibt er das Mittel der Wahl. Der *wb-LATEX* kann für hochspezifische Tests in Westafrika eingesetzt werden, beim Einsatz in Zentralafrika ist eine geringere Sensitivität beobachtet worden, die auf Unterschiede in der dort vorherrschenden Antigen-Komposition zurückzuführen ist <sup>(17)</sup>. Durch Anwendung molekularbiologischer Techniken wie der in-situ-Hybridisierung eines DNA-Einzelstrangs des Parasiten mit einem Stück gentechnisch hergestellter einsträngiger Parasiten-DNA (Primer) können durch Amplifikation dieser für *Trypanosomen* charakteristischen DNA-Sequenz bis zu einer physikalisch messbaren Größenordnung (Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)) einzelne Parasiten über ihre Erbsubstanz in wenigen Millilitern Blut nachgewiesen werden (Nachweisgrenze liegt bei etwa einem Femtogramm ( $10^{-15}$  g) Parasiten). Zum Teil ist dadurch die Diagnosestellung der Erkrankung 4 - 6 Monate vor dem Nachweis von Parasiten möglich <sup>(82)</sup>. Um die Empfindlichkeit von Screening-Tests zu steigern, wurden außerdem Studien durchgeführt und

Proben gesammelt, um so eine PCR-Technik zu entwickeln <sup>(25, 83)</sup>. Jedoch ist diese Nachweismethode zu teuer und anspruchsvoll, um sie in einem armen Land wie Angola durchzuführen, wo Verfahren gebraucht werden, die den Bedürfnissen und Fähigkeiten einfacher Laboratorien (Tropenlabor) angepasst sind <sup>(8)</sup>. In Zusammenarbeit mit dem ICCT und der Abteilung für Parasitologie der Universität Heidelberg wurde im Jahre 2000 eine Studie gestartet, um moderne diagnostische Techniken, basierend auf der DNA-Analyse, zum Feldgebrauch zu entwickeln <sup>(84)</sup>. Ob diese neuen Testverfahren auch in Angola (bei ANGOTRIP) effizient eingesetzt werden können, muss in weiterführenden Studien geklärt werden.

Die auffallend hohe Sterblichkeitsrate von 11,5% im Stadium II in Uige (Jahr 1995, Tab.14) erklärt sich aus der Tatsache, dass zu diesem Zeitpunkt kein Arzt verfügbar war. Die Schlafkrankheit im Stadium I und die Behandlung mit Pentamidin im Stadium I führen in der Regel nicht zum Tod. Wahrscheinlich kommen bei den im Stadium I verstorbenen Patienten andere Todesursachen als die Schlafkrankheit oder Medikamententoxizität infrage. Höhere Todesraten in Uige als in anderen Orten (Lukala und Quitexe) in den Jahren 1996 bis 1998 lassen sich darauf zurückführen, dass zwar in Quitexe viele Patienten behandelt, aber alle schwerkranken Patienten (v.a. die im Stadium II befindlichen) aus Quitexe nach Uige verlegt und dort unter ärztlicher Aufsicht therapiert wurden. So erklärt sich auch die auffallend niedrige Todesrate im Stadium II in Quitexe 1996 bis 1998 (zwischen 3,0% und 4,5% gegenüber 4,1% - 8,2% in Lukala und Uige). Die verhältnismäßig hohe Todesrate in M'Banza Kongo (zwischen 6,6% und 17,8%) ist auf die hohe Rate an Resistenzfällen von  $\approx 20\%$ , z.Zt. sogar bis zu 40%, zurückzuführen. Als mögliche Ursache für die hohe Resistenzrate vermutet man veränderte bzw. mutierte Trypanosomenstämme, die auf das gängige Medikament Melarsoprol nicht mehr ansprechen <sup>(85)</sup>. Burri und Keiser <sup>(86)</sup> führten im Behandlungszentrum M'Banza Kongo Untersuchungen an 22 Patienten (11 Therapie-Versager, 11 Rezidive) durch. Es konnten allerdings keine Unterschiede in pharmakokinetischen Parametern und bezüglich der Medikamenten-Wirkspiegel im Plasma zwischen beiden Untersuchungsgruppen festgestellt werden, so dass pharmakokinetische Einflüsse als Grund für die hohe Melarsoprol-Versagerquote in M'Banza Kongo ihrer Meinung nach ausgeschlossen werden können.

Als mögliche Gründe für die Melarsoprol-Versager (30 Tage nach Abschluss der Behandlung „positiver“ Blut-, Lymphknoten- und Liquorbefund) werden vermutet:

- Melarsoprol-resistente *Trypanosomen*
- Pharmakologische Unterschiede im Ansprechen des Melarsoprols bei der Bevölkerung
- Reinfektionen mit dem Erreger
- Mutierte Gene und damit genetisch-veränderte Trypanosomenstämme

Die Senkung der Sterblichkeitsrate (Grafik 8) kann der Leistung und Ausbildung des ANGOTRIP-Personals und der Vereinheitlichung des Behandlungsschemas in den Behandlungszentren zugeschrieben werden. Dr. Stich äußerte bei einer Besprechung: „In vergleichbaren Projekten anderer Organisationen oder in anderen Ländern sind wesentlich mehr Patienten an der Schlafkrankheit verstorben als im ANGOTRIP-Projekt.“

643 Patienten (69,3%), die zwischen Juli 2000 und Februar 2002 in Negage untersucht wurden, sind zwischen 15 und 49 Jahre alt. Ähnliche Ergebnisse (66%) erzielte auch eine Studie (1996 - 2000) in Kinshasa (Dem. Rep. Kongo) <sup>(33)</sup>. Es lässt sich ein hoher Anteil weiblicher Patienten im Alter zwischen 15 und 44 Jahren feststellen. Als mögliche Ursachen der unterschiedlichen Geschlechtsverteilung innerhalb der Altersgruppen kommt die Rollenverteilung infrage <sup>(8)</sup>. Frauen scheinen in vielen Gebieten ein höheres Infektionsrisiko zu besitzen als Männer, geschlechtsspezifische Tätigkeiten könnten eine entscheidende Rolle spielen: so ist es die Aufgabe der Frauen und Töchter, den Männern gegen Mittag das Essen auf die Felder zu bringen. Dafür müssen sie in der Regel Wege durch Buschland und Wälder entlang von Flüssen und Seen, also bevorzugte Aufenthaltsorte der Tsetse-Fliege, zurücklegen. Dagegen brechen die Männer bereits vor Sonnenaufgang zu ihrer Arbeit auf und entgehen damit weitgehend den Attacken der tagaktiven Insekten (was die besondere Gefährdung der Frauen am Tage erklären könnte). Da das Zubereiten der Nahrung, z.B. Yamswurzel, ebenfalls eine frauenspezifische Tätigkeit ist und beim Kochen viel Kohlendioxid, ein sehr wirkungsvoller Anlockstoff für die Tsetse-Fliege, entweicht, besteht hierin ein weiteres erhöhtes Infektionsrisiko für die Frauen. Jungen spielen häufiger an der Wasserstelle (ein bevorzugter Aufenthaltsort der Tsetse-Fliegen) als Mädchen (hoher Anteil männlicher Patienten im Alter zwischen 5 und 14 Jahren). Die Tatsache, dass Männer in jungem bis mittlerem

Lebensalter zum Kriegsdienst eingezogen werden, könnte ebenso erklären, dass der Frauenanteil bei den 15 – 44-jährigen Patienten überwiegt. In einer Studie von Pepin et al. <sup>(87)</sup> im Zeitraum 1982 - 2000 in der Dem. Rep. Kongo hatten Frauen ebenfalls eine höhere Inzidenz für *T. b. gambiense*-Infektionen als Männer. Der Autor vermutet, dass die Ursachen in der selektiven Migration (Auswanderung von Männern aus Endemiegebieten) und evtl. in einer höheren Exposition bei Frauen begründet sind. Bei Frauen war allerdings die Erkrankung nicht so weit fortgeschritten wie bei Männern; er führt dies zurück auf ein ausgeprägteres Gesundheitsbewusstsein bei den Frauen. Nach Auswertung meiner Daten lässt sich ein statistisch signifikanter ( $p = 0,05$ ) Unterschied in der Liquorzellzahlverteilung zwischen den Geschlechtern sichern (Frauen weisen signifikant häufiger Zellzahlen bis  $100/\mu\text{l}$  Liquor auf, Grafik 10). Im Gegensatz dazu wurde in einer anderen in Angola durchgeführten Studie <sup>(80)</sup> kein signifikanter Unterschied bei der Prävalenz der Erkrankung bei Männern und Frauen festgestellt, typische Tätigkeiten der jeweiligen Geschlechter scheinen nach Meinung der Autoren keinen Einfluss auf das Infektionsrisiko zu haben. Eine noch intensivere Aufklärung der Bevölkerung im Rahmen der AF über mögliche Gefahrenquellen bzw. Infektionsrisiken (Kochen bzw. Nahrungszubereitung, Baden, Waschen und Spielen an Gewässern) könnte die Zahl an Neuinfizierten minimieren helfen.

Das visuell ermittelte *CATT*-Ergebnis lässt bei *CATT ++* keinen verwertbaren Rückschluss auf die Höhe der Liquorzellzahl (und damit auf das Stadium) zu, obwohl die Wahrscheinlichkeit für ein *CATT ++* -Ergebnis mit steigender Zellzahl zunimmt. Hingegen lässt ein *CATT +* - oder *CATT +++* -Ergebnis durchaus einen Rückschluss auf die Höhe der Liquorzellzahl, und damit auf das zu erwartende Krankheitsstadium, zu. Ein Patient mit *CATT +* -Ergebnis befindet sich mit hoher Wahrscheinlichkeit im Stadium I oder II a (71,6% der *CATT +* -Patienten), mit *CATT +++* -Ergebnis im Stadium II b (75,0% der *CATT +++* -Patienten). Die visuelle Einschätzung der Agglutinationsstärke im *CATT* hat wenig Konsequenzen auf die weitere Behandlung der Patienten, da bei jedem *CATT*-pos. Ergebnis eine nachfolgende Blut-, Lymphknoten- und Liquoruntersuchung erfolgt. Interessant in diesem Zusammenhang wäre die Fragestellung, wie „positiv“ der *CATT* bei Patienten ausfällt, die als „positiv“ getestet wurden, bei denen aber letztendlich aufgrund weiterer Laboruntersuchungen keine Schlafkrankheit diagnostiziert wurde (immerhin  $\approx 50\%$  der *CATT*-pos.-Patienten, Tab.10). Bei nicht

erhöhter Zellzahl (0 Leukozyten) im Liquor, nicht vergrößerten Lymphknoten und ohne Erregernachweis im Blut, Lymphknoten und Liquor treten bei 19 Patienten ein *CATT* + -, bei 21 Patienten ein *CATT* ++ - und bei 1 Patienten ein *CATT* +++ - Ergebnis auf. Die Fragestellung nach dem *CATT*-Ergebnis falsch-„positiv“ getesteter Patienten lässt sich aber wegen fehlender umfangreicher Daten nicht umfassend beantworten.

Der Lymphknoten-Befund ist ein sehr unsicheres diagnostisches Zeichen bzw. als Frühzeichen einer Schlafkrankheit nur bedingt verwertbar, so auch Pepin <sup>(30)</sup>; v.a. im Stadium II b ist der Anteil der Patienten mit erregerehaltigen Lymphknoten ähnlich hoch wie der Anteil der Patienten ohne tastbar vergrößerte Lymphknoten. Die Annahme, dass sich die *Trypanosomen* bei hohen Zellzahlen wieder aus den Lymphknoten zurückziehen <sup>(50)</sup>, kann durch meine Ergebnisse nicht bestätigt werden (Grafik 13).

Die serologische Blutuntersuchung ist als diagnostisches Mittel ebenso nur unzureichend, da ein Erregernachweis über alle Zellzahlbereiche nur bei rund 12% der untersuchten Patienten gelungen ist. Eine mögliche Erklärung für den nur sehr geringen Patientenanteil mit „positiven“ Blutergebnissen, v.a. bei den Patienten mit >1000 Zellen, wäre, dass sich bei hohen Liquorzellzahlen die Erreger wieder aus dem Blut zurückziehen und dann v.a. im Liquor und im Lymphknoten zu finden sind (siehe Grafik 13 und 20). Bei 275 Patienten (29,8%) ist keine Blutuntersuchung auf *Trypanosomen* durchgeführt worden. Es lässt sich vermuten, dass bei offensichtlicher Schlafkrankheit keine Blutuntersuchung mehr durchgeführt wurde.

Gleiches gilt für die Titer-Bestimmung der Erreger im Blutserum. Es ist festzustellen, dass ausschließlich ein Titer von 1:32 gemessen wird, sobald *Trypanosomen* im Blut gefunden werden. Allerdings ist die Zahl der Patienten, bei denen bei „positivem“ Blutbefund eine Titerbestimmung durchgeführt wurde (75 Patienten), zu niedrig, um allgemein gültige Aussagen zu der Untersuchung treffen zu können. Der Vergleich der festgestellten Titerergebnisse zu den ermittelten Zellzahlen zeigt einen ungewöhnlichen Verlauf bei Zellzahlen >1000/µl Liquor (Titer 1:8). Ursache dafür könnte ein bisher ungeklärter Pathomechanismus sein, der bei einer massiven Zellüberschwemmung zu dieser Reaktion im Serum führt. Allerdings sind Ergebnisse von 2 Patienten nicht verallgemeinerbar und somit nicht aussagekräftig für eine größere Patientenpopulation.

Das derzeit wichtigste Kriterium zur Ermittlung des Krankheitsstadiums stellt die Bestimmung der Leukozytenzahl und der Erregernachweis im Liquor dar. Früher und z.T. auch derzeit noch werden Patienten bis 5 Zellen/ $\mu$ l Liquor gemäß Stadium I mit Pentamidin behandelt, sofern keine Erreger im Liquor gefunden werden<sup>(43)</sup>. Bei höheren Zellzahlen oder Erregernachweis im Liquor erfolgt die Behandlung gemäß Stadium II mit Melarsoprol. Eine Studie aus dem Jahr 2002<sup>(80)</sup> verwendet zur Stadieneinteilung eine Zellzahlgrenze für Stadium I von  $\leq 10$  Zellen/ $\mu$ l Liquor (ohne *Trypanosomen*-Nachweis) und setzt damit bereits die bestehende Grenze, ab der Stadium II anzunehmen ist, hoch. Dies hat zur Folge, dass mehr Patienten mit dem verträglicheren und ambulant verabreichbaren Medikament Pentamidin behandelt werden können; das spart Kosten sowohl für Medikamente als auch für Krankenhausaufenthalte und führt zum gleichen Behandlungserfolg. Im ANGOTRIP-Projekt wurde die Grenze, bis zu der eine Behandlung mit Pentamidin erfolgen kann (hier Stadium I und II a ohne Erreger im Liquor), bereits auf 20 Zellen/ $\mu$ l Liquor erhöht.

Definitionsgemäß liegt das enzephalitische Stadium (hier Stadium II b) beim Auftreten von *Trypanosomen* im Liquor vor. Die Ergebnisse der ANGOTRIP-Studie zeigen, dass nur 3,4% der Patienten mit 21 - 50 Zellen im Liquor (definitionsgemäß schon Stadium II b) tatsächlich Erreger im Liquor aufweisen. Eine Behandlung der Patienten ausschließlich nach dem Kriterium der Liquorzellzahl wäre somit nicht angeraten, da sie bei einem Großteil (91,3%) der Patienten mit 21 - 100 Zellen zu einer falschen und damit nebenwirkungsreichen und primär nicht indizierten Therapie führen würde. Nur 38,8% der Patienten mit  $>20$  Zellen im Liquor wiesen auch *Trypanosomen* im Liquor auf. Setzt man die Grenze für Stadium II b z.B. bei 100 Zellen, so weisen schon 73,4% der Patienten *Trypanosomen* im Liquor auf.

Die aktuellen Parameter zur Stadieneinteilung sind die Bestimmung der Liquorzellzahl, der Gesamtproteinkonzentration und der Nachweis von *Trypanosomen* im Liquor. Der Umgang mit den ermittelten Werten wird kontrovers diskutiert<sup>(51)</sup>, die Parameter werden häufig als nicht spezifisch und sensitiv genug beschrieben<sup>(88)</sup>. Es ist fraglich, ob eine Erhöhung der Grenze der Liquorzellzahl, ab der die Behandlung gemäß Stadium II mit Melarsoprol erfolgen sollte, den gewünschten Erfolg bringen würde. Pepin vermutet, dass der Übergang der Schlafkrankheit in das enzephalitische Stadium wesentlich früher beginnt, als allgemein angenommen wird. Patienten ohne neurologische Sym-

ptome mit nur leicht erhöhten Zellzahlen (6 - 50 Leukozyten/ $\mu$ l Liquor) konnten nach einer Behandlung mit Pentamidin meist nicht geheilt werden <sup>(30)</sup>.

Ein neuer Parameter zur Stadieneinteilung könnte die Suche nach intrathekalen IgM-Synthesen sein, die ein hervorragender Marker für die neuroentzündliche Immunantwort im ZNS von Schlafkrankheitspatienten ist. Die Methode ist ohne weiteres jedoch nicht unter Feldbedingungen durchführbar <sup>(88, 89)</sup>. Zur Bestimmung der intrathekalen IgM-Synthese im Liquor wurde der *LATEX/IgM-Test* (sensitiver semiquantitativer Karten-Agglutinationstest) entwickelt, seine Sensitivität liegt bei 89,4% und seine Spezifität bei 92,7%. Der Test ist einfach, schnell und selbst bei hohen Umgebungstemperaturen noch durchführbar. Patienten mit einem hohen *LATEX/IgM*-Endtiter weisen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine intrathekale IgM-Synthese und damit einen Befall des ZNS auf. Entsprechend sollte eine Behandlung gemäß Stadium II erfolgen <sup>(90)</sup>. Weitere Charakteristika des Immunprozesses im enzephalitischen Stadium sind Antikörper gegen Neurofilamente und Galaktozerebroside im Liquor und Serum <sup>(44, 45)</sup>. Weitere Studien sind notwendig, um die Erkenntnisse zu sichern und einheitliche Vorgehensweisen in der Diagnostik und Therapie festzulegen.

Pepin und Milord <sup>(47)</sup> folgerten 1991 aus ihren Ergebnissen, dass sichtbare *Trypanosomen* im Liquor bei einfacher Untersuchung ein guter Indikator für eine hohe Konzentration an Erregern im Liquor, und damit für ein fortgeschrittenes Stadium, sei. Durch Doppelzentrifugation könnten wahrscheinlich noch wesentlich mehr Patienten mit *Trypanosomen* im Liquor identifiziert werden. Die Auswertung meiner Ergebnisse zeigte, dass nur in einem Patientenfall durch die Doppelzentrifugation nach zunächst erfolglosem Erregernachweis im Liquor doch noch *Trypanosomen* gefunden werden konnten. Diese Methode liefert gegenüber der „einfachen“ Liquoruntersuchung keinen besseren Erregernachweis, d.h. es werden bei einer gewöhnlichen Liquoruntersuchung keine *Trypanosomen* übersehen. Dies war möglicherweise der Grund, weshalb schon recht bald (nach 2½ Monaten des Beginns der Patientenuntersuchung in Negage) diese Untersuchungsmethode wieder aufgegeben wurde (vielleicht auch aus Kostengründen). Damit konnte die Vermutung von Pepin und Milord <sup>(47)</sup> durch die Untersuchungen von ANGOTRIP nicht bestätigt werden.

Nach Auswertung der Kontrolluntersuchungen können 65% der Patienten im Stadium I als erfolgreich therapiert gelten (weder Erreger im Blut, Lymphknoten und Liquor, noch Leukozyten im Liquor). Bei 5 Patienten sind deutliche Zellzahlanstiege mit Erregern im Liquor (bei 3 Patienten) festgestellt worden. Damit sind diese Patienten nach 113, 292, 406, 463 bzw. 522 Tagen wahrscheinlich rückfällig geworden bzw. haben das Stadium II b erreicht und sich damit deutlich im Krankheitsstadium verschlechtert. Auch eine Reinfektion ist möglich. Patienten mit hohen Zellzahlen in den Kontrolluntersuchungen befanden sich bei Erstuntersuchung möglicherweise bereits im Stadium II b, konnten aber vielleicht aufgrund eines fieberfreien Intervalls nicht als solche identifiziert werden und sind somit nur nach dem Stadium I behandelt worden. Später konnte sich das Stadium II b dann voll manifestieren mit entsprechend hohen Zellzahlen und *Trypanosomen* im Liquor. Im Stadium II a können 90,7% der Patienten als erfolgreich therapiert gelten, wahrscheinlich haben 6 Patienten nach 26, 79, 285, 354, 358 bzw. 595 Tagen ein Rezidiv oder eine Reinfektion erlitten bzw. sind in das Stadium II b gekommen. Zellzahlbestimmungen von z.B. 1500 Zellen bei einer Kontrolluntersuchung, 0 Zellen bei der Folgekontrolle 12 Tage später und 334 Zellen nach 108 Tagen können jedoch auch auf eine Fehlmessung hindeuten. Wiesen zu Beginn der Behandlung (Erstuntersuchung) noch 34,2% der Patienten im Stadium II b Zellen im Liquor zwischen 21 und 50 auf, so sind es nach den Kontrolluntersuchungen nur noch 17,3%. Der Großteil der Patienten befindet sich nach der Therapie im Stadium I und II a (56,0%). Bereits 10,2% der Patienten weisen bei der 1. Kontrolle keine Zellen im Liquor mehr auf. Wiesen bei Erstuntersuchung noch 9,0% der Patienten >400 Zellen (2,1% >1000 Zellen) im Liquor auf, so waren es nach den Kontrolluntersuchungen nur noch 1,0% (0,3% >1000 Zellen) der Patienten. Bereits nach einem Monat der Behandlung sind Erfolge bzgl. der Zellzahlreduktion im Liquor zu verzeichnen, die sich nach der 2. Kontrolle nicht mehr wesentlich verändern (zwischen 60 und 70% der Patienten haben 0 bis 20 Zellen, 20 - 30% der Patienten haben 21 - 100 Zellen und nur noch 10% der Patienten haben >100 Zellen im Liquor (einige Patienten mit hohen Zellzahlen und z.T. *Trypanosomen* im Liquor)). Diese Ergebnisse werte ich als einen Hinweis auf den Therapieerfolg.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist es noch nicht möglich, Erfolge und Auswirkungen der Vektorkontrollmaßnahme „Tsetse-Fliegen-Falle“ innerhalb des ganzen Schlafkrankheitskontrollprojekts zu beurteilen. Dafür ist der Beobachtungszeitraum (seit 1999) noch zu

kurz <sup>(12)</sup>. Unbestritten ist aber wohl, dass die Tsetse-Fliegen-Fallen einen Einfluss auf die Häufigkeit der Schlafkrankheitsübertragung in den betroffenen Gebieten haben. Im Rahmen eines Regierungsprojekts zur Schlafkrankheits- und Vektorkontrolle P.L.A.T. in Côte d'Ivoire (Elfenbeinküste) haben Experten in jahrelangen Versuchen beobachtet, dass die Schlafkrankheit am wirksamsten bekämpft werden kann, wenn man Fliegenfallen an den Brutstätten aufstellt. Dies ist umweltfreundlich und effektiv; es konnte eine Verringerung der Fliegenpopulation von 90 - 95% beobachtet werden <sup>(49)</sup>.

Nicht zuletzt hat der Bekanntheitsgrad des ANGOTRIP-Projekts in der Bevölkerung durch die Fallen, die an wichtigen Wasserplätzen in der Nähe vieler Dörfer in den Provinzen von Uige und Kuanza Norte aufgehängt sind, deutlich zugenommen. Die Fallen werden von der örtlichen Bevölkerung gut akzeptiert und fungieren für ANGOTRIP als Logo und Aushängeschild der Projektaktivitäten, wodurch das Anliegen der Organisation in den örtlichen Gemeinden verbreitet wurde.

Die Idee einer Kartierung möglicher Fokuszentren des Vektors durch den Einsatz satellitengestützter Überwachungstechnik wurde durch zwei Zoologen der Universität Oxford (David Rogers und Stephen Randolph) geboren. Dabei werden Satellitendaten über die Vegetation und Ökologie eines bestimmten Gebietes analysiert und aus den über einen längeren Zeitraum gewonnenen Daten zukünftige „Bevölkerungsbewegungen“ der Tsetse-Fliege, und damit Daten über die Übertragung von *Trypanosomen*, abgeleitet. Mit dieser Methode könnten jene Gebiete lokalisiert werden, in denen die Menschen einem hohen Risiko der Infektion mit *Trypanosomen* ausgesetzt sind. Mit ökologisch verträglichen Methoden wie der Tsetse-Fliegen-Falle, anstatt großflächiger Sprühaktionen, könnte der Vektor dann lokal wirksam bekämpft werden <sup>(8)</sup>.

Die Erfahrungen mit dem ANGOTRIP-Projekt deuten auf einen Zusammenhang hin zwischen dem Bürgerkrieg und dem Anstieg des Schlafkrankheitsvorkommens im Land. Sie lassen erkennen, dass Schlafkrankheits-Kontrolle auch unter sehr schwierigen äußeren Umständen durchführbar ist <sup>(6)</sup>. Die Erfahrungen des Projekts könnten an ähnliche Entwicklungsprogramme weitergegeben werden. Am Beispiel der Schlafkrankheit in Angola zeigt sich, wie eine Krankheit ohne staatliche Überwachung die Überhand gewinnt und sich endemisch über eine Region oder ein Land ausbreitet. Jede neue Unruhe im Land wirft ein solches Projekt zurück, bremst Projektaktivitäten und bewirkt eine

Verzögerung der humanitären Hilfe und damit eine wirksame Bekämpfung der Schlafkrankheit. Nur wenn für die mobilen Teams Sicherheit im Land gewährleistet werden kann, kann sich die Aktive Fallsuche, die „Schlüsselaktivität“ innerhalb des gesamten Projekts, weiter etablieren und in ihren Aktivitäten noch ausgedehnt werden. Nach dem Friedensabkommen zwischen den Rebellen und der Regierung in Angola im November 2002 haben sich die politischen Verhältnisse im Land weitgehend stabilisiert, und es ist zum Teil wieder möglich, Regionen zu erreichen, die während des Bürgerkriegs nicht versorgt werden konnten <sup>(91)</sup>. Es ist anzunehmen, dass sich die Zahl der untersuchten und behandelten Patienten noch erheblich steigern ließe, wenn dauerhafter Frieden im Land eine Ausweitung der Projektaktivitäten auch in andere von Schlafkrankheit betroffene Gebiete Angolas zuließe. Ein freier Zugang zum Gesundheitssystem im Land könnte vielen betroffenen Menschen die Möglichkeit zu einer rechtzeitigen und adäquaten Therapie eröffnen. Eine Fortsetzung der humanitären Arbeit in der Bekämpfung der Schlafkrankheit ist zwingend erforderlich.

Es hat sich deutlich gezeigt, dass nicht humanitäre Erwägungen und wissenschaftlicher Fortschritt die Verfügbarkeit von Medikamenten bestimmen, sondern allein marktwirtschaftliche Überlegungen für die Produktion wichtiger Medikamente verantwortlich sind. Eine „Forschungslandschaft Afrika“ existiert (noch) nicht, und so wird auch die tropenmedizinische Arzneimittelforschung aus Rentabilitätsgründen häufig eingestellt. Zur Veranschaulichung der Situation ein Beispiel, veröffentlicht im Stern 17/2001 <sup>(14)</sup>: „Unter den 1223 Medikamenten, die zwischen 1975 und 1997 entwickelt wurden, waren nur 13 geeignet für den Einsatz gegen tropische Krankheiten. Nur vier waren das Ergebnis von Versuchen der pharmazeutischen Industrie, Menschen zu heilen. Aber nach keinem dieser vier Präparate war gezielt gesucht worden.“ Es besteht ein großer Bedarf, sowohl die Diagnostik der Schlafkrankheit zu verbessern, als auch nach neuen patientenverträglichen Wirkstoffen, eingeschlossen die Prüfung von Medikamentenkombinationen bereits vorhandener Wirkstoffe <sup>(71)</sup>, zu suchen und moderne Strategien der Krankheits- und Vektorkontrolle, was z.T. mit den Tsetse-Fliegen-Fallen schon geschehen ist, zu entwickeln. In naher Zukunft muss für Melarsoprol eine Alternative gefunden werden, nicht zuletzt um das Vorkommen hoher Quoten von Therapie-Versagern zu vermeiden (wie z.B. in Nord-Angola, wo zwischen 20 - 40% Therapie-Versager aufgetreten sind <sup>(85)</sup>). Ein neues Medikament sollte nicht toxisch sein, die Blut-Hirn-

schränke mit wirksamer Liquorkonzentration passieren, es sollte leicht zu produzieren, einfach im Gebrauch und preiswert sein. Heute scheint Megazol (ein Nitro-Imidazol-Derivat) das einzige Produkt zu sein, das in präklinischer Entwicklung jedes dieser Ziele erreichen könnte<sup>(44, 92)</sup> und eine mögliche Alternative zu Melarsoprol darstellt<sup>(93)</sup>.

Mit dem Finanzbeitrag von Aventis zur Bekämpfung der lebensbedrohlichen Schlafkrankheit im südlichen Afrika ist ein erster Schritt in eine humanitäre Richtung getan worden. Was nach der Fusion von Aventis mit Sanofi-Synthélabo Ende April 2004<sup>(70)</sup> aus diesem Vorhaben wird, bleibt abzuwarten. Einer Initiative der Gates-Foundation ist es zu verdanken, dass die Entwicklung eines neuen, oral verfügbaren Medikaments auf Diamidin-Basis (DB 289) möglich wurde, das sich derzeit in der klinischen Erprobung befindet<sup>(56)</sup>. Schon Rudolf Virchow stellte einst fest: „Gegend Elend und Seuche kann nur der Umsturz helfen, der zu Wohlstand führt“<sup>(29)</sup>.

## **5. Zusammenfassung und Ausblick**

Meine Daten und Ergebnisse basieren auf den Aufzeichnungen der ersten sieben Jahre eines Schlafkrankheitskontrollprogramms in Nordangola, betreut und finanziert durch eine nicht-staatliche Organisation. Obwohl die Caritas nicht notwendigerweise eine professionelle Organisation auf medizinischem Gebiet ist, um sich einer so komplexen Krankheit wie der Schlafkrankheit in Diagnostik, Therapie und Kontrolle infizierter Patienten anzunehmen, hat das Projekt ANGOTRIP innerhalb der letzten Jahre seit Beginn der Aktivitäten trotz widriger Rahmenbedingungen durch den wieder aufgeflammten Bürgerkrieg einige erstaunliche Erfolge zu verzeichnen und eine hohe Qualität erreicht. Auf medizinisch-technischem Gebiet ist ein ausgezeichneter Stand mit dem, was an derzeitigem Personal und finanziellen Mitteln verfügbar ist, erreicht worden<sup>(12)</sup>.

Heute sind geschätzten Zahlen zufolge 60 Mio. Menschen in 36 afrikanischen Ländern von einer Infektion mit *Trypanosomen* bedroht, aber nur knapp 4 Mio. Menschen befinden sich tatsächlich unter professioneller und anhaltender Überwachung. Jährlich werden ca. 40.000 Neuerkrankungen, fast ausnahmslos *Trypanosoma brucei gambiense*-Infektionen, der WHO gemeldet. Langsam beginnen auch afrikanische Gesundheitspolitiker zu begreifen, welche immense Bedrohung die Schlafkrankheit für ihr Volk darstellt. So ist die angolische Regierung (ICCT) heute mit der Bekämpfung der Schlaf-

krankheit beauftragt und hat bereits mit Unterstützung zahlreicher nicht-staatlicher Organisationen umfassende Richtlinien im Kampf gegen die Schlafkrankheit erlassen. Seitdem die WHO das „Programm zur Überwachung und Kontrolle der Afrikanischen Trypanosomiasis“<sup>(94)</sup> aufgestellt hat, wird auf internationaler Ebene als Gemeinschaftsprojekt aktiv gegen die Schlafkrankheit vorgegangen. So können v.a. in ländlichen Gebieten die Aktivitäten verschiedener Hilfsorganisationen (*Caritas de Angola* ist nur eine unter vielen) koordiniert und eine sinnvolle Zusammenarbeit gewährleistet werden. Wegen schlechter Infrastruktur und bisher schwieriger politischer Verhältnisse sind viele betroffene Gebiete nahezu unzugänglich für gezielte epidemiologische Überwachungen (gewesen), so dass genaue Fallzahlen nicht erhoben werden können und die übermittelten Zahlen gut verzehnfacht werden sollten<sup>(10)</sup>.

Die Aktive Fallsuche ist ein sehr wichtiges und effizientes Instrument des Schlafkrankheits-Kontrollprogramms, auch wenn sie beträchtliche Geldmittel der ohnehin knappen Ressourcen verschlingt und mancherorts die Aktivitäten der mobilen Teams erheblich eingeschränkt werden.

ANGOTRIP kann in Angola für die ca. 4 Mio. von Schlafkrankheit betroffenen Menschen (ein Drittel der Einwohner des Landes) nur einen sehr kleinen Beitrag leisten ( $\approx 5\%$ ).

„Seit Beginn des Projekts 1995 hat ANGOTRIP mehr Patienten behandelt als die meisten anderen Schlafkrankheitskontrollprogramme in Afrika“<sup>(95)</sup>.

So konnten innerhalb des Projektzeitraumes 1995 bis 2001 unter meist ungünstigen und gefährlichen äußeren Umständen

- 191.578 Patienten auf Schlafkrankheit hin untersucht werden
- bei 12.948 Patienten eine Schlafkrankheit diagnostiziert werden
- 13.426 Patienten auf Schlafkrankheit hin behandelt werden

Der Anteil der Aktiven Fallsuche an der Gesamtzahl untersuchter Patienten beträgt 61,2%, der Anteil der Passiven Fallsuche beträgt 38,8%.

Literaturangaben zufolge sterben unter der Behandlung 6 - 12% der Patienten. In den ANGOTRIP-Behandlungszentren lag die Sterblichkeitsrate in allen Behandlungszentren zusammengenommen deutlich unter diesen Durchschnittswerten, zwischen 2,7% (1999) und 4,9% (1998), nur Stadium II zwischen 4,2% und 6,6%.

Ein Erregernachweis in vergrößerten Lymphknoten gelang nur in rund 27% der Fälle, im Blutausschrieb bei rund 12% der in Negage untersuchten Patienten. Damit liefern bei-

de Untersuchungsverfahren als diagnostische Frühzeichen nur unzureichende Ergebnisse. Im Liquor können *Trypanosomen* mit einmaliger Zentrifugation zuverlässig nachgewiesen werden; je höher die Zellzahl, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von Erregern.

Mit zunehmender Kontrolluntersuchung konnte die Liquor-Leukozytenzahl der Patienten deutlich reduziert und damit eine (in einigen Fällen auch nur vorübergehende) Heilung erzielt werden.

Eine Kontrolle der Schlafkrankheit kann erreicht werden, wenn Frieden, Ordnung und eine Basisinfrastruktur wieder aufgebaut werden können und unter der Voraussetzung, dass adäquate Mittel zur Verfügung stehen <sup>(20)</sup>.

Aktivitäten wie die des ANGOTRIP-Programms können jedoch allenfalls einen kleinen Beitrag zur Lösung des Gesamtproblems leisten, das die Schlafkrankheit für die angolanische Bevölkerung darstellt. Die Eindämmung der Schlafkrankheit ist nicht nur eine medizinisch-ethische, sondern auch eine politische und soziale Aufgabe mit humanitärer Herausforderung, der wir uns alle stellen müssen – nicht nur die Menschen im fernen Kontinent Afrika.

## **6. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	-	Abbildung
AF	-	Aktive Fallsuche
Ag	-	Antigen
Ak	-	Antikörper
AIDS	-	Acquired Immunodeficiency Syndrome
CATT	-	Card Agglutination Test for <i>Trypanosomiasis</i>
DDT	-	Dichlordiphenyltrichloräthan
DNA	-	Desoxyribonucleinacid
ELISA	-	Enzyme-linked immunosorbent assay
G.	-	Glossina
ICCT	-	Instituto de Combate e Controlo das Tripanossomias
Ig	-	Immunglobulin
i.m.	-	intramuskulär

i.v.	-	intravenös
m-AECT	-	miniature Anion Exchange Centrifugation Technique
MHC	-	Mikro-hematocrit-centrifugation
MPLA	-	Movimento Popular de Libertação de Angola
MSF	-	Médecins Sans Frontières
neg.	-	negativ
PATTEC	-	Pan-African Tse-Tse Trypanosomiasis Eradication Campaign
PCR	-	Polymerase Chain Reaction
PF	-	Passive Fallsuche
pos.	-	positiv
PPV	-	Positive Predictive Value
QBC	-	Quantitative Buffy Coat
RES	-	Retikulo-Endotheliales System
Tab.	-	Tabelle
T. b. brucei	-	<i>Trypanosoma brucei brucei</i>
T. b. gambiense	-	<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
T. b. rhodesiense	-	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
TNF	-	Tumor-Nekrose-Faktor
UNICEF	-	U.N. Children's Fund
UNITA	-	União Nacional para a Independência Total de Angola
UNO	-	United Nations Organization
vs.	-	versus
VSG	-	Variant Specific Glycoproteins
WHO	-	World Health Organization
ZNS	-	Zentralnervensystem

## **7. Verzeichnis der Abbildungen, Bilder, Diagramme, Grafiken und Tabellen**

### **Abbildungen**

Abbildung 1 und 2: Standorte der Behandlungszentren von ANGOTRIP in Nord-Angola

Abbildung 3: Verbreitung der afrikanischen Schlafkrankheit

### **Bilder**

Bild 1 und 2: Eingang zum Behandlungszentrum und Labor in Uige

Bild 3 und 4: ANGOTRIP-Mitarbeiter bei der Aktiven Fallsuche

Bild 5 und 6: Produktion und fertige Tsetse-Fliegen-Falle

Bild 7, 8 und 9: Blutbefund, Winterbottom-Zeichen, meningoenzephalitisches Stadium

Bild 10 und 11: ANGOTRIP-Einsatzfahrzeug mit Logo,  
Medikament Eflornithin (Ornidyl®)

Bild 12, 13, 14 und 15: Straßenszene und Camp in Angola

### **Diagramme**

Diagramm 1: Stadieneinteilung nach Untersuchungsbefund

### **Grafiken**

Grafik 1: Von der WHO gemeldete Fallzahlen neu registrierter Patienten mit Schlafkrankheit in Afrika seit 1926

Grafik 2: Entwicklung der Schlafkrankheit in Angola von 1949 bis 2000

Grafik 3: untersuchte Bevölkerung 1995 bis 2001

Grafik 4: untersuchte Bevölkerung mit Aktiver und Passiver Fallsuche

Grafik 5: Aktivitäten AF, PF und CATT in Lukala

Grafik 6: diagnostizierte Patienten im Stadium I und II

Grafik 7: behandelte Patienten im Stadium I und II

Grafik 8: verstorbene Patienten im Stadium I und II

Grafik 9: Liquorzellzahlverteilung der Patienten-Erstuntersuchung Negage

Grafik 10: Verteilung nach Geschlecht und Liquorzellzahl

Grafik 11: Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht  
Grafik 12: Verteilung nach *CATT*-Ergebnis und Liquorzellzahl  
Grafik 13: Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Liquorzellzahl  
Grafik 14: Verteilung nach Blut-Befund und Liquorzellzahl  
Grafik 15: Verteilung nach Titer-Befund und Liquorzellzahl  
Grafik 16: Verteilung nach *CATT*-Befund und Titer-Ergebnis  
Grafik 17: Verteilung nach Lymphknoten-Befund und Titer-Ergebnis  
Grafik 18: Verteilung nach *Trypanosomen*-Befund im Liquor und Titer-Ergebnis  
Grafik 19: Verteilung nach Blut-Ergebnis und Lymphknoten-Befund  
Grafik 20: Verteilung nach *Trypanosomen*-Befund im Liquor und Liquorzellzahl  
Grafik 21: Zellzahlspannen Erstuntersuchung Stadium II b  
Grafik 22: Patienten mit *Trypanosomen* im Liquor im Stadium II b  
Grafik 23: Liquorzellzahlen nach Therapie Stadium II b

## **Tabellen**

Tabelle 1: untersuchte Bevölkerung 1995 bis 2001  
Tabelle 2 und 3: untersuchte Bevölkerung mit Aktiver und Passiver Fallsuche  
Tabelle 4 a, b: *CATT*-positiv- und -negativ getestete Bevölkerung  
Tabelle 5: Aktivitäten AF, PF und *CATT* in Lukala  
Tabelle 6 und 7: diagnostizierte Patienten im Stadium I und II  
Tabelle 8 und 9: behandelte Patienten im Stadium I und II  
Tabelle 10: positiver Vorhersagewert PPV des *CATT*  
Tabelle 11: bestätigte Fälle mit Schlafkrankheit  
Tabelle 12: absolute Zahl verstorbener Patienten (regional)  
Tabelle 13: absolute Zahl verstorbener Patienten (gesamt) und Sterblichkeitsrate  
Tabelle 14: Sterblichkeitsrate Stadium I, Stadium II, Mittelwert  
Tabelle 15: resistente Patientenfälle nach Melarsoprol-Gabe  
Tabelle 16: Enzephalopathie-Fälle nach Melarsoprol-Gabe  
Tabelle 17: durchschnittliche Fliegenfallen-Erträge im Distrikt Lukala  
Tabelle 18: Daten der Erstuntersuchung Negage 2000 - 2002  
Tabelle 19: Liquorzellzahlverteilung der Patienten-Erstuntersuchung Negage  
Tabelle 20: Daten der Kontrolluntersuchungen Negage 2000 – 2002

## Anhang

Zitate in Albert Schweitzers Buch „Zwischen Wasser und Urwald“<sup>(36)</sup> über das Wesen, den Erreger und den Überträger der westafrikanischen Schlafkrankheit:

„Mit der Sonne waren die Tse-Tse-Fliegen aufgetaucht. [...] Mit ihnen verglichen sind die schlimmsten Moskitos harmlose Geschöpfe [...] Um sich Blut zu verschaffen, sticht die Tse-Tse durch die dicksten Tuche. Dabei ist sie äußerst vorsichtig und schlau und weicht der schlagenden Hand geschickt aus. [...] Vorsichtig wie sie ist, vermeidet sie es, sich auf einen hellen Grund, auf dem sie gut sichtbar würde, niederzulassen. Darum sind weiße Kleider der beste Schutz gegen sie. [...]

Das Leiden beginnt mit unregelmäßigen, bald stärkeren, bald leichteren Fiebern. Diese können monatelang kommen und gehen, ohne daß der Mensch sich eigentlich krank fühlt. Es gibt Patienten, die fast aus dem gesunden Zustand ins Schlafen kommen. Gewöhnlich aber treten im Verlaufe der Fieberperiode schwere Kopfschmerzen auf. [...] Auch quälende Schlaflosigkeit geht dem Schlafstadium voraus. Es gibt auch Kranke, die in diesem Stadium geisteskrank werden. Manche verfallen der Melancholie, andere der Tobsucht. [...] Auch rheumatische Schmerzen treten in der Regel neben dem Fieber auf. [...] Sehr oft bemerken die Kranken einen beängstigenden Schwund des Gedächtnisses. Nicht selten ist dies das erste Symptom ihrer Krankheit, das ihrer Umgebung auffällt. Mit der Zeit, manchmal erst zwei oder drei Jahre nach den ersten Fiebern, setzt das Schlafen ein. Zuerst ist es gewöhnlich nur ein größeres Schlafbedürfnis. Der Kranke nickt ein, wenn er irgendwo ruhig sitzt oder wenn er eben gegessen hat. [...] Zuletzt wird der Schlaf immer fester und geht endlich in Koma über. Die Kranken liegen dann gefühl- und teilnahmslos da, lassen Wasser und Kot abgehen, ohne es zu bemerken, und magern immer mehr ab. Vom Liegen werden der Rücken und die Seiten von immer weiter um sich greifenden Geschwüren bedeckt. Die Knie sind an den Hals gezogen. Das Bild ist entsetzlich. Der erlösende Tod lässt oft lange auf sich warten. Zuweilen tritt sogar länger anhaltende Besserung auf. [...]

Atoxyl ist ein sehr gefährliches Medikament. [...] Die Lösung [...] kann Erblindung durch Schädigung der Sehnerven hervorrufen. Das liegt nicht an zu großen Dosen. Kleine sind oft gefährlicher als große. Außerdem führen sie zu nichts. Fängt man mit zu kleinen Dosen an, um zu erproben, wie der Patient das Mittel verträgt, so gewöhnen

sich die Trypanosomen an dasselbe. Sie werden, wie man sagt, „atoxylfest“ und trotzen dann auch den stärksten Dosen. [...]

In einer Gegend, wo Schlafkrankheit in Frage kommt, ist die Konsultation also sehr kompliziert, weil bei jedem Fieber, bei jedem anhaltenden Kopfschmerz, bei jeder dauernden Schlaflosigkeit und bei allen rheumatischen Schmerzen das Mikroskop zu Rate gezogen werden muß. Und das Unglück will noch, daß die Untersuchung des Blutes auf Trypanosomen nicht einfach, sondern äußerst zeitraubend ist. Es ist nämlich sehr selten, daß diese [...] Parasiten in größerer Zahl im Blute vorhanden sind. [...] Gewöhnlich kann man auch da, wo die Krankheit sicher vorliegt, mehrere Tropfen Blut nacheinander durchsuchen, bis man endlich ein Trypanosom entdeckt. Dabei müssen für das richtige Durchmustern eines Blutstropfens mindestens zehn Minuten angesetzt werden. Habe ich also eine Stunde über dem Blute eines verdächtigen Patienten gesessen und vier oder fünf Tropfen untersucht, ohne etwas zu finden, so darf ich nicht sagen, daß keine Schlafkrankheit vorliegt, sondern ich muß nun ein noch langwierigeres Verfahren anwenden. Dies besteht darin, daß ich ihm zehn Kubikzentimeter Blut aus einer Vene des Armes entnehme und es nach bestimmten Regeln eine Stunde lang zentrifugiere, wobei ich die obersten Schichten immer abgieße, um dann die letzten Tropfen, in denen sich die Trypanosomen der ganzen zehn Kubikzentimeter niedergeschlagen haben sollen, unter das Mikroskop zu bringen. Ist auch jetzt das Resultat negativ, so darf ich immer noch nicht behaupten, daß Schlafkrankheit nicht vorliege. Sind heute keine Trypanosomen im Blute zu entdecken, so treffe ich sie vielleicht in zehn Tagen darin an, und habe ich sie heute darin entdeckt, so sind in drei Tagen für einige Zeit keine mehr darin zu finden! [...]

Werden wir ihrer [der Schlafkrankheit] Herr werden? Ihre systematische Bekämpfung in diesem weiten Gebiet würde viele Ärzte und viel, viel Geld erfordern... Und wo der Tod schon als Sieger einherschreitet, knausern die europäischen Staaten mit den Mitteln, ihm Einhalt zu tun, [...]"

## **Bilder zum ANGOTRIP-Projekt und zur Schlafkrankheit**

(Quelle: Dr. Stich, Missionsärztliche Klinik, Würzburg)

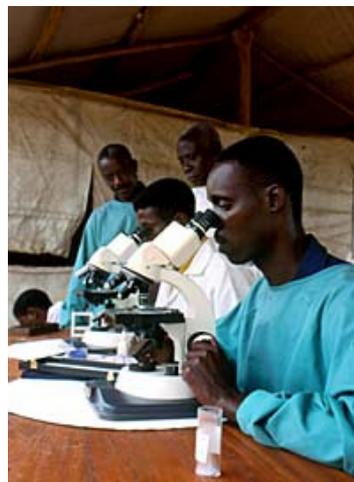
**Eingang zum Behandlungszentrum und Labor in Uige**



(Bild 1 und 2)



**Angotrip-Mitarbeiter bei der Aktiven Fallsuche**



(Bild 3 und 4)

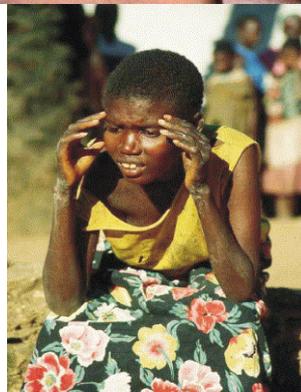
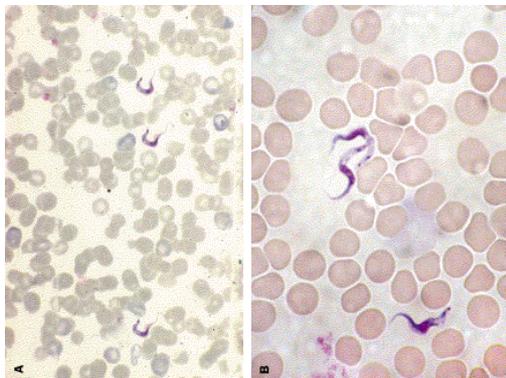


**Produktion und fertige  
Tsetse-Fliegen-Falle**



(Bild 5 und 6)

**Blutbefund, Winterbottom-Zeichen,  
meningoenzephalitisches Stadium**



(Bild 7, 8 und 9)



**Angotrip-Einsatzfahrzeug mit Logo, Medikament Eflornithin (Ornidyl®)**



(Bild 10 und 11)



**Straßenszene und Camp in Angola**



(Quelle: Caritas Angola)

(Bild 12, 13, 14 und 15)

# Literaturverzeichnis

1. Der Fischer Weltalmanach 2002, Angola, Fischer Taschenbuch Verlag 2001:71-74
2. Stich A (1996), **ANGOTRIP - Programm zur Bekämpfung der Schlafkrankheit in Angola: Reisebericht des Projektbesuches 02. bis 12. Juli 1996**, Missionsärztliches Institut Würzburg: 1-28
3. Stich A (1999), **ANGOTRIP - Travel Report: 31.10. - 9.11.1999**, Missionsärztliches Institut Würzburg: 1-7
4. Caritas International (2001/2002), **Kurzinfos über die Situation in Angola**, <http://www.caritas-international.de>
5. Informationen des Auswärtigen Amtes (2003), **Sicherheitshinweise, Reisehinweise, Projekte humanitärer Hilfe in Angola**, Auswärtiges Amt, Berlin, 17. Dezember 2003, <http://www.auswaertiges-amt.de/www/de/laenderinfos>
6. Abel PM, Kiala G, Lôa V, Behrend M, Musolf J, Fleischmann H, Théophile J, Krishna S, Stich A (2002), **Progress on Sleeping Sickness Control in Angola**, Missionsärztliches Institut Würzburg: 1-21
7. **Ein Projekt von vielen... Wiederaufbau des Gesundheitszentrums in Tomboco, Erzdiözese Luanda Angola**, Steyler Mission Sankt Augustin, 2001
8. Schadewaldt H, Feldmeier H (1994), **Die Rückkehr der Seuchen: Ist die Medizin machtlos?**, vgs Köln: 213-240
9. Jannin J, Simarro PP, Louis FJ (2003), **The concept of neglected disease**, Med Trop (Mars). 2003; 63 (3): 219-221
10. Informationen der WHO (2001), **African Trypanosomiasis or Sleeping Sickness**, Fact Sheets N° 259 March 2001, <http://www.WHO.int/inf-fs/en/fact259.html>
11. Stich A, Firmenich P (2001), **Afrikanische Schlafkrankheit: Die Karriere eines Medikaments**, Deutsches Ärzteblatt, 2001; 98 (26): B 1489-1491
12. Stich A, Fleischmann, H (2002), **ANGOTRIP - A Progress Report on a Sleeping Sickness Control Project in Angola**, Missionsärztliches Institut Würzburg: 1-21
13. von Aretin K, Hömke R (2001), **Die Weltgesundheitsorganisation und Aventis kündigen gross angelegte Initiative zur Bekämpfung der Schlafkrankheit an**, Pressemitteilungen der Pharmafirma Aventis vom 03. Mai 2001, <http://www.pharma.aventis.de/global>
14. Gill AA (2001), **Sorry, euch zu helfen lohnt sich nicht**, Stern 17/2001: 98-108
15. Diesfeld HJ, Krause G (1997), **Praktische Tropen- und Reisemedizin**, 1. Auflage 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart: 60-61
16. Informationen der WHO (2001), **World Health Organization and Aventis announce a major initiative to step up efforts against Sleeping Sickness**, Press Release WHO/23, 3 May 2001, <http://www.WHO.int/inf-pr-2001/en/pr2001-23.html>

17. Truc P, Lejon V, Magnus E, Jamonneau V, Nanguouma A, Verloo D, Penchenier L, Büscher P (2002), **Evaluation of the micro-CATT, CATT/Trypanosoma brucei gambiense, and LATEX/T.b.gambiense methods for serodiagnosis and surveillance of human African trypanosomiasis in West and Central Africa**, Bull World Health Organ. 2002; 80 (11): 882-886
18. Langbein L, **Wer nicht zahlen kann, muss sterben**, Die Alternative, UG/ÖGB, Wien 04/2001, <http://www.ug-oegb.at/alternat>
19. Informationen der WHO (2001), **Geographical distribution**, Communicable Disease Surveillance and Response (CSR), <http://www.WHO.int/emc/diseases/trypano/trypano.html>
20. Kager PA (2002), **The return of sleeping sickness in an epidemic form: international action for drugs**, Ned Tijdschr Geneeskd. 2002 Dec 28; 146 (52): 2527-2530
21. Smith DH, Pepin J, Stich AH (1998), **Human African trypanosomiasis: an emerging public health crisis**, Br Med Bull 1998; 54 (2): 341-355
22. **WHO- und Aventis-Projekt gegen Trypanosomiasis**, Wirtschaft und Handel 19-2001, GOVI-Verlag, <http://www.pharmazeutische-zeitung.de>
23. Stanghellini A, Josenando T (2001), **The situation of sleeping sickness in Angola: a calamity**, Trop Med Int Health. 2001 May; 6 (5): 330-334
24. Stich A (2000), **Die Rückkehr der Schlafkrankheit nach Angola: Aktuelle klinische und epidemiologische Daten aus einem Schlafkrankheitskontrollprojekt**, Missionsärztliches Institut Würzburg: 1-10
25. Fleischmann H (2000), **Field Report Angola: 30 March to 10 April 2000**, Missionsärztliches Institut Würzburg: 1-11
26. **Sixty Die From Sleeping Sickness in Angola**, Panafrican News Agency, November 1, 2000, <http://allAfrica.com/stories>
27. Verbreitungskarte Trypanosomiasis, <http://www.bueger.de/prima/maps/schlafkrankheit.htm>
28. Stich A (2001), **Principles of Medicine in Africa: Sleeping Sickness**, 3 rd Edition, Missionsärztliches Institut Würzburg: 1-28
29. Stich A (2003), Vorlesung zum Thema Schlafkrankheit im Armauer-Hansen-Institut Würzburg
30. Pépin J (2000), **African Trypanosomiasis**, Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infections Diseases, Eighth Edition, G. Thomas Strickland, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, 93: 643-653
31. Jamonneau V, Barnabe C, Koffi M, Sane B, Cuny G, Solano P (2003), **Identification of Trypanosoma brucei circulating in a sleeping sickness focus in Cote d'Ivoire: assessment of genotype selection by the isolation method.**, Infect Genet Evol. 2003 Jul; 3 (2): 143-149
32. Pepin J, Meda HA (2001), **The epidemiology and control of human African trypanosomiasis**, Adv Parasitol. 2001; 49: 71-132

33. Ebeja AK, Lutumba P, Molisho D, Kegels G, Miaka mia Bilenge C, Boelaert M (2003), **Sleeping sickness in the region of the town of Kinshasa : a retrospective analysis during the surveillance period 1996-2000**, Trop Med Int Health. 2003 Oct; 8 (10): 949-955
34. Informationen der WHO (2001), **Brief history of the disease**, Communicable Disease Surveillance and Response (CSR), <http://www.WHO.int/emc/diseases/tryp/trypanodat.html>
35. Louis FJ, Simarro PP, Lucas P (2002), **Sleeping sickness: one hundred years of control strategy evolution**, Bull Soc Pathol Exot. 2002; 95 (5): 331-336
36. Schweitzer A (1995), **Zwischen Wasser und Urwald: Erlebnisse und Beobachtungen eines Arztes im Urwalde Äquatorialafrikas**, Verlag C.H.Beck, München: 43, 72-79
37. Gull K (2003), **Host-parasite interactions and trypanosome morphogenesis: a flagellar pocketful of goodies**, Curr Opin Microbiol. 2003 Aug; 6 (4): 365-370
38. Fleischer K (2001), **Parasiten und die Evolution des Menschen**, Heilung und Heil 2/2001, Missionsärztliches Institut Würzburg: 12-14
39. Donelson JE (2003), **Antigenic variation and the African trypanosome genome**, Acta Trop. 2003 Mar; 85 (3): 391-404
40. **Afrikanische Trypanosomiasis, Schlafkrankheit**, Steckbriefe seltener und „importierter“ Parasiten, Robert Koch Institut, <http://www.rki.de/Infekt/Steckbrief>
41. Informationen der WHO (2001), **African Trypanosomiasis**, Communicable Disease Surveillance and Response (CSR), WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone infectious Diseases, [http://www.WHO.int/emc-documents/surveillance/docs/WHOcscsrisr2001.html/African\\_trypanosomiasis](http://www.WHO.int/emc-documents/surveillance/docs/WHOcscsrisr2001.html/African_trypanosomiasis)
42. Blanchot I, Dabadie A, Tell G, Guiguen C, Faugere B, Plat-Pelle AM, Roussey M (1992), **Recurrent fever episodes in an African child: diagnostic difficulties of trypanosomiasis in France**, Pediatrie 1992; 47 (3): 179-183
43. Blum J, Burri C (2002), **Treatment of late stage sleeping sickness caused by T.b.gambiense: a new approach to the use of an old drug**, Swiss Med WKLY. 2002; 132: 51-56
44. Dumas M (2000), **Sleeping sickness, a reemerging sickness**, Bull Acad Natl Med. 2000; 184 (9): 1867-1882
45. Bouteille B, Millet P, Enanga B, Mezui Me J, Keita M, Jauberteau MO, Georges A, Dumas M (1998), **Human African trypanosomiasis, contributions of experimental models**, Bull Soc Pathol Exot. 1998; 91 (2): 127-132
46. CATTand P (1995), **The scourge of human African trypanosomiasis**, Afr Health. 1995 Jul; 17 (5): 9-11
47. Pepin J, Milord F (1991), **African trypanosomiasis and drug-induced encephalopathy: risk factors and pathogenesis**, Trans R Soc Trop Med Hyg (1991); 85: 222-224

48. Aksoy S, Gibson WC, Lehane MJ (2003), **Interactions between tsetse and trypanosomes with implications for the control of trypanosomiasis**, *Adv Parasitol.* 2003; 53: 1-83
49. **Control of Trypanosomiasis and the Tse-Tse Fly (P.L.A.T.) - Der Schlafkrankheit eine Falle stellen**, Information über das Regierungsprojekt P.L.A.T. in Côte d'Ivoire, <http://expo2000.gtz.de/expo2000/scripts/oneworld>
50. Berkow R, Beers MH, Burs M (1999), **The Merck Manual of Diagnosis and Therapy**, 17<sup>th</sup> Edition, Merck & Co.: 1548-1550
51. Lejon V, Büscher P, Magnus E, Moons A, Wouters I, Van Meirvenne N (1997), **A semi-quantitative ELISA for detection of Trypanosoma brucei gambiense specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients**, *Acta Trop.* 1998 May ; 69 (2): 151-164
52. **Schlafkrankheit in Tansania**, Aktuelle Meldung vom 28. März 2001, <http://www.reisevorsorge.de/Krankheiten>
53. Mendonca MM, Rasica M, van Thiel PP, Richter C, Kager PA, Wismans PJ (2002), **Three patients with African sleeping sickness following a visit to Tanzania**, *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002 Dec 28; 146 (52): 2552-2556
54. Sones KR (2002), **Tsetse control: the next 100 years**, *Trends Parasitol.* 2002 Dec.; 18 (12): 523
55. Louis FJ, Simarro PP, Jannin J (2003), **Status of sleeping sickness in 2003**, *Med Trop (Mars).* 2003; 63 (3): 228-230
56. Stich A, Barrett MP, Krishna S (2003), **Waking up to sleeping sickness**, *Trends Parasitol.* 2003 May; 19 (5): 195-197
57. Docampo R, Moreno SN (2003), **Current chemotherapy of human African trypanosomiasis**, *Parasitol Res.* 2003 Jun; 90 (1): 10-13
58. Magnus E (2001), **CATT/T.b.gambiense: Explanatory note**, Prince Leopold Institute of Tropical Medicine, Antwerpen, België, 2001 Dec: 1-5
59. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA (2001), **The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy**, 31 st Edition, USA: 90, 95-97
60. Maritoux J, Pinel J. (2000), **Essential drugs - Practical Guidelines**, 2 nd edition 2000, MSF: 87, 176, 186, 198
61. Rigal J, Szumilin E (1999), **Guide clinique et thérapeutique**, 4<sup>ème</sup> édition 1999, MSF: 135-137
62. Barrett MP, Burchmore RJ, Stich A, Lazzari JO, Frasch AC, Cazzulo JJ, Krishna S (2003), **The trypanosomiasis**, *Lancet.* 2003 Nov 1; 362(9394): 1469-1480
63. Bray PG, Barrett MP, Ward SA, de Koning HP (2003), **Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: past, present and future**, *Trends Parasitol.* 2003 May; 19 (5): 232-239
64. Nok AJ (2003), **Arsenicals (melarsoprol), pentamidine and suramin in the treatment of human African trypanosomiasis**, *Parasitol Res.* 2003 May; 90 (1): 71-79

65. Welburn SC, Odiit M (2002), **Recent developments in human African trypanosomiasis**, *Curr Opin Infect Dis.* 2002 Oct; 15 (5): 477-484
66. Bouteille B, Oukem O, Bisser S, Dumas M (2003), **Treatment perspectives for human African trypanosomiasis**, *Fundam Clin Pharmacol.* 2003 Apr; 17 (2): 171-181
67. Blum J, Nkunku S, Burri C (2001), **Clinical description of encephalopathic syndromes and risk factors for their occurrence and outcome during melarsoprol treatment of human African trypanosomiasis**, *Trop Med Int Health.* 2001 May; 6 (5): 390-400
68. Burri C, Nkunku S, Merolle A, Smith T, Blum J, Brun R (2000), **Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomised trial**, *Lancet.* 2000 Apr 22; 355 (9213): 1419-1425
69. Burri C, Brun R (2003), **Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis**, *Parasitol Res.* 2003 Jun; 90 (1): 49-52
70. **Pharmafusion - Sanofi steigt bei Aventis ein**, *Deutsches Ärzteblatt*, 30.April 2004; 101 (18): C 972
71. Legros D, Ollivier G, Gastellu-Etchegorry M, Paquet C, Burri C, Jannin J, Büscher P (2002), **Treatment of human African trypanosomiasis – present situation and needs for research and development**, *Lancet Infect Dis.* 2002 Jul; 2 (7): 437-440
72. Abel PM, Kiala G, Lôa V, Behrend M, Musolf J, Fleischmann H, Theophile J, Krishna S, Stich A (2004), **Retaking sleeping sickness control in Angola**, *Trop Med Int Health.* 2004 Jan; 9 (1): 141-148
73. Vollandt R (1997), **Medizinische Statistik für Humanmediziner**, Vorlesungsskript Wintersemester 1997/1998, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena: 107, 149-150
74. Dje NN, Miezan TW, N'guessan P, Brika P, Doua F, Boa F (2002), **Geographic distribution of trypanosomiasis treated in Ivory Coast from 1993 to 2000**, *Bull Soc Pathol Exot.* 2002; 95 (5): 359-361
75. Bailey JW, Smith DH (1994), **The quantitative buffy coat for the diagnosis of trypanosomes**, *Trop Doct.* 1994 Apr; 24 (2): 54-56
76. Ancelle T, Paugam A, Bourlioux F, Merad A, Vigier JP (1997), **Detection of trypanosomes in blood by the Quantitative Buffy Coat (QBC) technique: experimental evaluation**, *Med Trop (Mars).* 1997; 57 (3): 245-248
77. Chappuis F, Pittet A, Bovier PA, Adams K, Godineau V, Hwang SY, Magnus E, Buscher P (2002), **Field evaluation of the CATT/*Trypanosoma brucei gambiense* on blood-impregnated filter papers for diagnosis of human African trypanosomiasis in southern Sudan**, *Trop Med Int Health.* 2002 Nov; 7 (11): 942-948
78. Buguet A, Bouteille B, Cespuglio R, Bisser S, Chapotot F, Bourdon L, Vincendeau P, Radomski MW, Dumas M (2003), **Sleeping sickness: forgotten research?**, *Med Trop (Mars).* 2003; 63 (3): 223-227

79. Simarro PP, Louis FJ, Jannin J (2003), **Sleeping sickness, forgotten illness: what are the consequences in the field?**, *Med Trop (Mars)*. 2003; 63 (3): 231-235
80. Ruiz JA, Simarro PP, Josenando T (2002), **Control of human African trypanosomiasis in the Quiçama focus, Angola**, *Bull World Health Organ*. 2002; (80 (9): 738-745
81. Penchenier L, Grebaut P, Njokou F, Eboo Eyenga V, Buscher P (2003), **Evaluation of LATEX/T.b.gambiense for mass screening of Trypanosoma brucei gambiense sleeping sickness in Central Africa**, *Acta Trop*. 2003 Jan; 85 (1): 31-37
82. Kabiri M, Franco JR, Simarro PP, Ruiz JA, Sarsa M, Steverding D (1999), **Detection of Tripanosoma brucei gambiense in sleeping sickness suspects by PCR amplification of expression-site-associated genes 6 and 7**, *Trop Med Int Health* 1999 Oct; 4 (10): 658-661
83. Tilley A, Welburn SC, Fevre EM, Feil EJ, Hide G (2003), **Trypanosoma brucei : trypanosome strain typing using PCR analysis of mobile genetic elements (MGE-PCR)**, *Exp Parasitol*. 2003 May-Jun; 104 (1-2): 26-32
84. Ruperto Carola 3/2000, **Achillessehne eines Mörders**, Information der Pressestelle der Universität Heidelberg vom 29.12.2000, <http://www.uni-heidelberg.de/presse>
85. Burri C, Keiser J (1999), **Pharmacokinetic variation is not the reason for melarsoprol treatment failures in Northern Angola**, *Swiss Tropical Institute, Basel*:1-20
86. Burri C, Keiser J (2001), **Pharmacokinetic investigations in patients from northern Angola refractory to melarsoprol treatment**, *Trop Med Int Health*. 2001 May; 6 (5): 412-420
87. Pepin J, Mpia B, Iloasebe M (2002), **Trypanosoma brucei gambiense African trypanosomiasis: differences between men and women in severity of disease and response to treatment**, *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002 Jul-Aug; 96 (4): 421-426
88. Lejon V, Buscher P (2002), **Diagnosis of sleeping sickness stage: towards a new approach**, *Bull Soc Pathol Exot*. 2002; 95 (5): 338-340
89. Lejon V, Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Doua F, Dje N, Solano P, Jamonneau V, Wouters I, Buscher P (2003), **Human African trypanosomiasis: quantitative and qualitative assessment of intrathecal immune response**, *Eur J Neurol*. 2003 Nov; 10 (6): 711-719
90. Lejon V, Legros D, Richter M, Ruiz JA, Jamonneau V, Truc P, Doua F, Dje N, N'Siesi FX, Bisser S, Magnus E, Wouters I, Konings J, Vervoort T, Sultan F, Buscher P (2002), **IgM quantification in the cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients by a latex card agglutination test**, *Trop Med Int Health*. 2002 Aug; 7 (8): 685-692
91. Trabert G (2003), **Hilfseinsatz in Angola - Der Tod gehört zum Alltag**, *Deutsches Ärzteblatt*, 2003; 100 (8): C 412
92. Dumas M, Bouteille B (2002), **Human African trypanosomiasis : present and future treatment**, *Bull Soc Pathol Exot*. 2002; 95 (5): 341-344

93. Chauviere G, Bouteille B, Enanga B, de Albuquerque C, Croft SL, Dumas M, Perie J (2003), **Synthesis and biological activity of nitro heterocycles analogous to megazol, a trypanocidal lead**, J Med Chem. 2003 Jan 30; 46 (3): 427-440
94. Informationen der WHO (2001), **The Programme for Surveillance and Control of African Trypanosomiasis**, Communicable Disease Surveillance and Response (CSR), <http://www.WHO.int/emc/diseases/trypanoachieve.html>
95. Stich A (2002), Zitat im Rahmen einer Besprechung über ANGOTRIP im Missions-ärztlichen Institut, Würzburg
96. Stietenroth K (2004), **Die Geister der Vergangenheit - Die Hilfsorganisation „Ärzte ohne Grenzen“ betreibt im Südsudan ein Schlafkrankheitsprojekt**, Deutsches Ärzteblatt, 2004; 101 (25): B1497-1498

An dieser Stelle möchte ich

Herrn **Prof. Dr. Klaus Fleischer**, Chefarzt der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg,

und

Herrn **Dr. August Stich**, Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „Tropenmedizin und Seuchenbekämpfung“ des Missionsärztlichen Instituts in Würzburg,

für die Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung und die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit recht herzlich danken.

# Lebenslauf

## **Persönliche Daten**

Name: Heyder-Musolf  
Vorname: Jens  
Geburtsdatum/-ort: 17.09.1974, Bielefeld  
Anschrift: Ernestinerstraße 35  
98617 Meiningen  
Familienstand: verheiratet

## **Schulbildung**

08/1981 – 06/1985 Grundschole Bielefeld-Wellensiek  
08/1985 – 06/1994 Bavink-Gymnasium, Bielefeld  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## **Zivildienst**

06/1994 – 09/1995 St. Franziskus Hospital in Bielefeld (Pfleqedienst auf einer interdisziplinären Intensivstation)

## **Hochschulbildung**

10/1995 - 09/2000 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena  
10/2000 - 12/2001 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Praktisches Jahr:  
- Innere Medizin (Klinikum Bayreuth)  
- Chirurgie (Klinikum Bayreuth)  
- Anästhesie (Universitätsklinikum Erlangen)

Examina  
08/1997 Ärztliche Vorprüfung  
08/1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
08/2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## Praktische Tätigkeiten

	Famulaturen
02/1998	Innere Medizin im Städt. Klinikum Bielefeld-Mitte
09/1998	Unfallchirurgie im Städt. Klinikum Bielefeld-Mitte
03/1999	Rettungsmedizin im Universitätsklinikum Jena
08/1999	Allgemeinmedizin (Landarztpraxis) in Steinhagen
03/2000	Kinderheilkunde im Kinderzentrum der Krankenanstalten Gilead (Bielefeld)
1997 – 2000	Zahlreiche Tag- und Nachtdienste auf einer anästhesiologischen Intensivstation und in der Neurologie des Universitätsklinikums Jena
01.01.2002 - 30.06.2003	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg
01.07.2003 – 30.04.2004	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie der Universitätsklinik Würzburg
seit 01.05.2004	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Klinikums Meiningen
seit September 2003	Teilnahme am Notarzdienst im Raum Unterfranken (Bayern), im Saale-Orla-Kreis und im Landkreis Meiningen (Thüringen)

## Zusatzqualifikationen

April – Juni 1999	EKG-Kurs mit praktischen Übungen (Universität Jena)
November/Dezember 1999	Doppler- und Duplexsonographiekurs (Universität Jena)
Februar 2000	Unfallchirurgisches Seminar (Klinikum Erfurt)
Juli 2000	Grundkurs Sonographie des Abdomens der DEGUM (Köln)
November 2000	Praxisseminar „Therapie der terminalen Herzinsuffizienz“ des Medizin Forum Bayreuth
Seit Januar 2002	Besuch verschiedener Fortbildungsveranstaltungen im Bereich Anästhesiologie und Intensivmedizin, Schmerztherapie und Tropenmedizin
Oktober/November 2002	Kurse zur Erlangung der Fachkunde im Strahlenschutz (Strahlenschutzstelle Universität Würzburg)
März/April 2003	Kurs zur Erlangung des Fachkundenachweises „Rettungsmedizin“ (DRK-Rettungsschule Goslar)

Meiningen, den 15. Juli 2004

*Jens Heyder-Rusolf*