

**Aus der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik gGmbH
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Julius-Maximilians-Universität-Würzburg)**

Chefarzt: Professor Dr. med. August Stich

**Prävalenz chronischer Hepatitis B und C – Infektionen bei Patienten mit hepatolienaler
Schistosomiasis in Tansania**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von
Judith Hillner
aus Goldiwil (Thun)**

Würzburg 2017



Referent: Professor Dr. med. August Stich
Koreferent: Professor Dr. rer. nat. Klaus Brehm
Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2017

Die Promovendin ist Ärztin.

Für die Menschen in Tansania

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
1.1	Schistosomiasis	- 1 -
1.1.1	Die verschiedenen Spezies und Pathologien	- 3 -
1.1.2	Epidemiologie	- 3 -
1.1.3	Sozialer Kontext und Risikofaktoren	- 3 -
1.1.4	Diagnostik und Therapie.....	- 5 -
1.2	Virale Hepatis – Hepatitis B und C	- 9 -
1.2.1	Hepatitis B	- 8 -
1.2.2	Hepatitis C	- 10 -
1.3	Koinfektion von Schistosomiasis mansoni und Hepatitis B/C	- 12 -
1.3.1	Chronische Leberveränderungen in hepatolienaler Schistosomiasis und die Assoziation zur viralen Hepatitis	- 12 -
1.3.2	Die Interaktion zwischen Schistosomiasis und viraler Hepatitis – Für und Wider.....	- 14 -
1.3.3	Folgen einer Koinfektion, Auswirkung auf die Schwere der Erkrankung...-	15 -
2	Hypothesen und Zielsetzung	
2.1	Hypothesen	- 17 -
2.2	Zielsetzung	- 17 -
3	Material und Methoden	
3.1	Studiendesign	- 18 -

3.2	Studienort – Tansania	- 18 -
3.2.1	Geographische, politische und wirtschaftliche Lage	- 18 -
3.2.2	Gesundheit und medizinische Versorgung.....	- 19 -
3.2.3	Schistosomiasis in Tansania	- 19 -
3.2.4	Hepatitis B und C in Tansania.....	- 20 -
3.2.5	Region und Stadt/Mwanza	- 20 -
3.2.6	Krankenhaus und Universität – das Bugando Medical Center	- 20 -
3.3	Patienten	- 21 -
3.3.1	Einschlusskriterien.....	- 21 -
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	- 21 -
3.3.3	Festlegung der Studienteilnehmerzahl.....	- 22 -
3.4	Ablauf	- 22 -
3.4.1	Aufklärung und Befragung.....	- 22 -
3.4.2	Ultraschalluntersuchung.....	- 23 -
3.4.3	Gewinnung der Proben	- 24 -
3.4.4	Labor vor Ort.....	- 24 -
3.4.4.1	Urinanalyse.....	- 24 -
3.4.4.2	Blutanalyse	- 25 -
3.4.5	Probentransport	- 26 -
3.4.6	Laboruntersuchungen in Deutschland	- 26 -
3.4.6.1	Parasitologie.....	- 26 -
3.4.6.2	Hepatitis Serologie	- 27 -
3.4.6.3	Biochemische Messparameter	- 27 -
3.4.6.4	Schistosomiasis Serologie	- 28 -

3.4.7	Durchführungsplan	- 29 -
3.5	Datenverarbeitung und Statistik	- 30 -
3.6	Ethische Richtlinien.....	- 30 -
4	Ergebnisse	
4.1	Charakterisierung der Ausgangspopulation	- 32 -
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	- 32 -
4.1.2	Klinische Symptomatik, Ergebnisse der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	
4.1.3	Risikofaktoren für eine Infektion mit <i>Schistosoma mansoni</i>	- 33 -
4.1.4	Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B oder C.....	- 34 -
4.2	Untersuchungen in der Ausgangspopulation	- 34 -
4.2.1	Nachweis einer Schistosomeninfektion.....	- 34 -
4.2.2	Nachweis einer Hepatitis B/C Infektion	- 36 -
4.2.3	Nachweis einer Koinfektion von Schistosomiasis und Hepatitis B/C.....	- 36 -
4.3	Identifizierung der Studienteilnehmer und Gruppen	- 38 -
4.4	Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis (Gruppe I).....	- 39 -
4.4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	- 39 -
4.4.2	Risikofaktoren für eine <i>Schistosoma mansoni</i> Infektion	- 39 -
4.4.3	Ergebnisse der Laboruntersuchungen	- 41 -
4.4.4	Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung	- 45 -
4.5	Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und einer Koinfektion mit Hepatitis B/C (Gruppe Ia)	- 55 -
4.5.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	- 55 -
4.5.2	Risikofaktoren für eine Hepatitis B/C Infektion	- 55 -

4.5.3	Ergebnisse der Laboruntersuchungen	- 57 -
4.5.4	Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung	- 63 -
4.6	Patienten mit chronischer Hepatitis B/C Infektion (Gruppe IIa)	- 67 -
4.6.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	- 67 -
4.6.2	Risikofaktoren für eine Infektion mit Schistosomen bzw. Hepatitis B/C .	- 67 -
4.6.3	Ergebnisse der Laboruntersuchungen	- 69 -
4.6.4	Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung	- 71 -
5	Diskussion	
5.1	Reflektion der angewandten Methoden	- 74 -
5.2	Diskussion der Ergebnisse	- 78 -
5.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	- 78 -
5.2.2	Risikofaktorenanalyse.....	- 79 -
5.2.3	Prävalenzen für Schistosomiasis, Hepatitis B/C und einer Koinfektion ...	- 82 -
5.2.4	Ergebnisse der Laboruntersuchungen	- 92 -
5.2.5	Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen	- 101 -
5.3	Fazit	- 112 -
5.3.1	Empfehlungen	- 114 -
6	Zusammenfassung	- 115 -
7	Literaturverzeichnis	- 117 -

Anhang

I)	Karte von Tansania und der Region Mwanza	- 134 -
II)	Herkunftsgebiet der Studienteilnehmer	- 135 -
III)	Prävalenz der Schistosomiasis weltweit	- 136 -
IV)	Informationsbogen und Schriftliche Einverständniserklärung	- 137 -
V)	Schriftliche Einverständniserklärung in Kisuaheli	- 141 -
VI)	Dokumentationsbogen zur SchiCo Studie	- 143 -
VII)	Dokumentation der Ultraschalluntersuchung nach WHO-Protokoll	- 148 -

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
ALP	alkalische Phosphatase
Anti-Hbc AK	Hepatitis B Virus core- Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMC	Bugando Medical Center
BUCHS	Weill Bugando University College of Health Sciences
CAA	circulating anodic antigens (zirkulierende anodische Antigene)
CERC	soluble cercarial antigens (lösliche Zerkarienantigene)
CCA	circulating cathodic antigens (zirkulierende kathodische Antigene)
ChE	Cholinesterase
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HBV	Hepatitis B Virus
HBsAg	Hepatitis B Virus surface antigene
HCV	Hepatitis C Virus
HCV-RNA	Hepatitis C Virus – ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
HIV/AIDS	Humanes Immundefizienz Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrom
IFT	immunofluorescence test
IHAT	indirect haemagglutination test
KI	Konfidenzintervall
MCV	mean corpuscular volume (mittleres Erythrozyteneinzelvolumen)

Mio	Millionen
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PCR	polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
SEA	soluble egg antigen (lösliche Ei-Antigene von <i>Schistosoma mansoni</i>)
SWAP	soluble worm antigen preparation (lösliche Wurmantigene von <i>Sch. mansoni</i>)
Tp	Thrombozytopenie
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Schistosomiasis

1.1.1 Die verschiedenen Spezies und Pathologien

Die Schistosomiasis ist eine parasitäre Erkrankung des Menschen hervorgerufen durch Trematoden der Gattung *Schistosoma*. Erstmals entdeckt von Theodor Bilharz im Jahr 1852 wird die Schistosomiasis auch nach ihrem Entdecker als Bilharziose bezeichnet.

Zu den humanpathogenen Schistosomenarten gehören *Schistosoma mansoni*, *haematobium* sowie *intercalatum*, welche vor allem in Afrika heimisch sind und die in Asien verbreiteten *Schistosoma japonicum* und *mekongi*. Der Mensch ist der Endwirt der Schistosomen, in ihm paaren sich die Männchen und Weibchen der Paaregel und es kommt zur Eiablage. Circa fünfzig Prozent der Eier erreichen via Faeces oder Urin die Umwelt. Im Wasser schlüpfen aus den Eiern Mirazidien, die ihrerseits die Süßwasserschnecken der Gattungen *Biomphalaria* (*S. mansoni*) und *Bulinus* (*S. haematobium*) als Zwischenwirte benutzen, in ihnen heranreifen, sich vermehren und sie als Zerkarien wieder verlassen. Die Zerkarien penetrieren aktiv die Haut des Menschen und wandern über Lymph- und Blutgefäße in die Leber, wo sie sich weiter zu Schistosomulae differenzieren und letztendlich zu ihrem Bestimmungsort, den venösen Gefäßen periintestinal und perivesikal, gelangen (Gryseels *et al.* 2006).

Die Schistosomiasis ist eine intravaskuläre Infestation (im Folgenden konform zur Literatur als Infektion bezeichnet) von Schistosomen in verschiedenen Organsystemen des Menschen. Dabei unterscheidet man zwischen der intestinalen und der urogenitalen Form der Schistosomiasis.

Schistosoma mansoni, *japonicum* und *mekongi* setzen sich in den Venen des Intestinaltraktes fest. Die Eier der Würmer durchdringen die Darmwand und werden auf diesem Weg ausgeschieden. Je nach Stärke und Lokalisation des Befalls wird ein Teil der Eier über die Pfortader in die Leber abgeschwemmt. Dort provozieren sie eine Granulombildung im Gewebe,

Einleitung

welche zu einer Leberfibrose, Pfortaderhochdruck und konsekutiv zur Ausbildung von Umgehungskreisläufen mit Ösophagusvarizen führen kann.

Die urogenitale Schistosomiasis, verursacht durch *Schistosoma hämatobium*, spielt sich in den Blutgefäßen des kleinen Beckens mit Ablage der Eier in Harnblasenwand, Genitalorganen und umgebenden Gewebe ab. Das Spätstadium ist geprägt durch Kalzifikationen der Harnblasenwand, Blasenobstruktion mit Folge der Nierenstauung und möglicher Nierenschädigung sowie mit der Prädisposition zur Entstehung von Karzinomen der Harnblase. Die genitale Schistosomiasis in Frauen und Männern wird als eigenständige Erkrankungsform mit im Hinblick auf das erhöhte Risiko der HIV-Transmission präventionsspezifischen Konsequenzen gewertet (Vennervald and Dunne 2004).

Schistosoma-Infektionen verlaufen oft asymptomatisch oder sind durch unspezifische Symptome schwer von anderen Erkrankungen zu unterscheiden. Die Invasion, Migration und Reifung der Parasiten kann eine Form der akuten Schistosomiasis induzieren, die als Katayama-Syndrom bezeichnet wird. Dieses tritt gehäuft bei dem ersten Kontakt mit den Trematoden auf. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Urtikaria, Schwellung der Leber und Milz, die nach wenigen Wochen von den spezifischen Symptomen der urogenitalen Form Dysurie und Hämaturie sowie der intestinalen Form mit abdominellen Schmerzen und blutigen Durchfällen abgelöst werden.

Wenn die Erkrankung nicht therapiert wird, können die Symptome der chronischen *Schistosomiasis mansoni* Infektion nach ca. 5 bis 15 Jahren auftreten. Die verschiedenen Pathologien werden hauptsächlich durch die immunologische Reaktion des menschlichen Organismus auf die im Körper verbleibenden Schistosomeneier verursacht. In der hepatointestinalen Form der Erkrankung werden die Eier aus dem Darm über mesenteriale Blutgefäße in die Leber geschwemmt, wo sie durch eine granulomatöse Reaktion abgekapselt werden. Bei einer hohen Parasitenlast führt dies zu einer Fibrose des periportalen Gewebes. Zu einer fortgeschrittenen Leberfibrose mit portaler Hypertension kommt es in 10-15% der Infizierten. Diese fortgeschrittene Form heißt hepato lienale Schistosomiasis und ist durch eine

Einleitung

massive Splenomegalie, Ösophagusvarizen mit Varizenblutungen, Aszites und ggf. Leberfunktionsstörungen gekennzeichnet (Bruun 2008).

1.1.2 Epidemiologie

Die Schistosomiasis ist eine bedeutende parasitäre Infektion mit Verbreitung in über 78 Ländern auf vier Kontinenten (siehe Karte zur Epidemiologie der Schistosomiasis im Anhang). 600 Millionen Menschen leben weltweit in Gebieten mit Schistosomiasis, 249 Millionen benötigen nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation eine jährliche Präventiv-Medikation, wovon 93% in Afrika leben (WHO 2012). Hauptendemiegebiete für *Schistosoma mansoni* liegen mit absteigender Prävalenz in Subsahara- und Nord-Afrika, sowie auf der arabischen Halbinsel, in Brasilien, Venezuela, Surinam und auf den karibischen Inseln. *Schistosoma haematobium* findet sich zusätzlich in den Staaten des Mittleren Ostens und Indien. *Schistosoma japonicum* und *mekongi* kommen in China, Laos, Kambodscha, Indonesien und auf den Philippinen vor (WHO 2011). Schätzungen zufolge sind 200 Millionen Menschen weltweit mit Schistosomen infiziert, wovon 20 Millionen schwer an Schistosomiasis erkrankt sind (Chitsulo 2000).

Tansania gehört zu den Ländern mit einer sehr hohen Prävalenz ($\geq 50\%$) an Schistosomiasis (WHO 2010, Distribution of Schistosomiasis worldwide). *Schistosoma mansoni* tritt mit der höchsten Prävalenz an den Ufern des Viktoriasees auf und *Schistosoma haematobium* findet sich an den Ufern und v.a. im Hinterland des Viktoriasees sowie in den Küstenregionen des Indischen Ozeans (Rugemalila und Lwambo 1989), (Brooker *et al.* 2009, Downs *et al.* 2011).

1.1.3 Sozialer Kontext und Risikofaktoren

Die Erkrankung gehört zu den 'neglected tropical diseases' der WHO, wobei sie in den Gebieten der Tropen nicht nur aufgrund der klimatischen Bedingungen sondern vor allem aufgrund der sozioökonomischen Verhältnisse und des Desinteresses von lokalen, nationalen und globalen Akteuren verbreitet ist. Schistosomiasis stellt eine große Herausforderung an die öffentliche Gesundheit dar, wird aber aus mehreren Gründen in nationaler und lokaler Politik nicht als Priorität gewertet. So ist sie zwar weit verbreitet, aber nur relativ wenige Menschen entwickeln

Einleitung

Symptome, die dazu selten behandelt werden. Zweitens gibt es eine günstige und sichere Therapie, die, wenn man von den hohen Reinfektionsraten absieht, mit Erfolg in Kontrollprogrammen eingesetzt wurde. Trotz erfolgreicher Bekämpfungprogramme ist die Prävalenz der Schistosomiasis mit 200 Millionen Infizierten weltweit nicht gesunken. Vielmehr haben sich Endemiegebiete verschoben und sind andernorts neu entstanden. Ursache hierfür sind z.B. neu entstandene Staudämme, Kanäle und Bewässerungsanlagen, die unter anderem zur Stromerzeugung genutzt werden. Weitere Faktoren sind Migration, Urbanisation und z.B. auch die zunehmende landwirtschaftliche Nutzung von Flächen zum Reisanbau, wie am Beispiel Ugandas (Bukanya *et al.* 1994, Bruun 2008).

Auf der individuellen Ebene ist Kontakt mit kontaminiertem Wasser der entscheidende Faktor für die Transmission der Parasiten. Dieser ist abhängig von Alter, Geschlecht und Erwerbstätigkeit. Im Allgemeinen liegen höhere Infektionsraten in Kindern als in Erwachsenen vor und Männer sind stärker betroffen als Frauen. Diese typische Verteilung wurde von vielen Autoren beschrieben und unterscheidet sich nicht zwischen den Verbreitungsgebieten (da Silva *et al.* 1997, Kardorff *et al.* 1997). Sie wird erklärt durch die hohe Exposition und den häufigen Kontakt von Kindern zu kontaminiertem Wasser. Studien zeigen zudem, dass Kinder, die meist eine hohe Infektionsintensität aufweisen, den größten Teil der Kontamination durch das Urinieren und Defäkieren ins Wasser während des Spielens verursachen (Feldmeier and Krantz 1993). In Äthiopien wurde weiter beschrieben, dass schon im Kindesalter ein größerer Anteil an Jungen als an Mädchen mit Schistosomen infiziert ist und bei Jungen eine höhere Parasitenlast festgestellt werden kann (Degu *et al.* 2002). Im Erwachsenenalter wird die Rollenverteilung bei der Erwerbstätigkeit als ursächlich für den Unterschied in der Infektionsrate zwischen Männern und Frauen gesehen. Vor allem Fischer und Farmer, die täglichen Kontakt zu kontaminiertem Wasser haben, sind gefährdet regelmäßig reinfiziert zu werden (Tayo Ma Fau - Pugh *et al.* 1980, Berhe 2007). Dass jedoch Frauen aufgrund eines niedrigeren Sozialstatus, finanziellen Abhängigkeitsbeziehungen und niedrigerem Bildungsgrad nicht den gleichen Zugang zu medizinischer Versorgung haben wie Männer, sollte nicht außer Acht gelassen werden (Bruun 2008).

Barreto *et al* aus Brasilien zeigt zudem, dass ein höherer Bildungsgrad des Familienoberhauptes stark mit der Abnahme der Prävalenz und Intensität der Infektionen der Familienmitglieder assoziiert ist (Barreto 1991).

Biologische, soziale, sozioökonomische und politische Faktoren, die auf vielschichtigen Ebenen verbunden sind, lassen die Schwierigkeiten in der Bekämpfung der Schistosomiasis erahnen. Dass die Wahrnehmung, das Verständnis und die Bewertung der Schistosomiasis durch die betroffenen Menschen einen entscheidenden Faktor für Epidemiologie, Morbidität und Kontrolle der Erkrankung spielen, wird an dem folgenden Beispiel aus Tansania klar: „Symptoms of both *S. haematobium* and *S. mansoni* infections were considered normal in Magu District, and it was expected that they would disappear without treatment. A swollen abdomen was considered to be caused by bad will or witchcraft, which should be treated by traditional medicines. Traditional medicine and biomedicine coexisted in the district and their practitioners referred patients to each other.” (Mwanga *et al.* 2004).

1.1.4 Diagnostik und Therapie

Diagnostik

Die mikroskopischen Nachweisverfahren von Schistosomeneiern in Urin und Stuhl sind der Goldstandard in der Diagnostik der Schistosomiasis. Für einen *Schistosoma mansoni* Nachweis im Stuhl wird die einfache, kostengünstige und von der WHO empfohlene Kato-Katz Technik oder die etwas aufwendigeren Formol-Äther basierten Sedimentationstechniken durchgeführt. Die Kato-Katz Technik hat eine Spezifität von 100%, die Sensitivität ist abhängig von der Prävalenz und Intensität der Infektion sowie von der Anzahl der untersuchten Stuhlproben. Die Formol-Äther basierten Methoden haben eine etwas höhere Sensitivität als die Kato-Katz Technik und können auch leichtere Infektionen nachweisen, sind aber in der Durchführung nicht für Feldstudien geeignet. Generell ist zu beachten, dass der parasitologische Nachweis von Schistosomeneiern im Stuhl in einer frischen Infektion erst nach etwa zwei Monaten erfolgversprechend ist, da bis dahin nicht genügend Eier produziert und ausgeschieden werden (Enk *et al.* 2008, Gray *et al.* 2011).

Einleitung

Hochsensitive und -spezifische PCR-Verfahren weisen Schistosomen-DNA in Faeces, Serum, Plasma und Urin nach. Diese Verfahren können den Nachweis einer Schistosomiasis in allen Phasen der Erkrankung einschließlich dem Katayama Syndrom erbringen und auch einen Behandlungserfolg nachweisen. Vor allem in Gebieten mit niedriger Endemierate sind sie den klassischen parasitologischen Verfahren überlegen (Pontes *et al.* 2003, Oliveira *et al.* 2010).

Serologische Testverfahren, die durch den Nachweis von Antikörpern gegen lösliche Wurmantigene (soluble worm antigen), lösliche Eiantigene (soluble egg antigen, SEA) und Zerkarianteile per ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), IHAT (indirect haemagglutination test) und IFT (immunofluorescence test) funktionieren, werden seit vielen Jahren eingesetzt. Als nützlich erwiesen sie sich in Gebieten mit niedriger Endemierate, bei Personen mit geringer Infektionsintensität und in akuten Phasen wie dem Katayama Syndrom. In den Industrienationen sind sie fester Bestandteil der Untersuchung von erkrankten Reisenden, die sich in Endemiegebieten aufgehalten haben (Gray *et al.* 2011).

Die serologischen Testverfahren haben jedoch die im Folgenden beschriebenen Nachteile. Sie geben keine Auskunft darüber, ob es sich um eine aktive Infektion handelt, da sie auch in abgelaufenen und chronischen Infektionen positive Ergebnisse zeigen. So ist ein Behandlungserfolg nach einer Therapie nicht vom Testergebnis abzuleiten. Weiter sagt das Ergebnis der serologischen Tests nichts über die Intensität der vorliegenden Infektion aus und erlaubt keine Aussage bezüglich der Schistosomenspezies (Van Lieshout 2000).

Die Spezifität der Serologie ist besonders in Gebieten mit hoher Endemierate schwach. Wobei hier nicht sicher ist, ob die parasitologischen Methoden als Goldstandard akkurate Ergebnisse speziell in Patienten mit leichten oder chronischen Infektionen und damit verbundener niedriger Eiausscheidung erbringen (Doenhoff *et al.* 2004). Laut de Vlas und Gryseels muss generell von einer höheren Rate an Schistosomiasis-Infektionen ausgegangen werden, als in parasitologischen Testverfahren nachgewiesen werden kann (de Vlas and Gryseels 1992). Vor allem der Nachweis chronischer Infektionen ist schwierig, da sie häufig ohne oder nur mit geringer Eiausscheidung im Stuhl verbunden sind. Auch der serologische Nachweis einer

Einleitung

Infektion im chronischen Stadium ist schwierig. Es gibt Hinweise dafür, dass in chronischen Infektionen der Nachweis von Antikörpern in einem geringeren Prozentsatz als in der akuten Infektion gelingt (Valli *et al.* 1997). Caldas *et al.* stellen die Hypothese auf, dass Patienten in fortgeschrittenen Stadien der hepato-lialen Schistosomiasis gehäuft abgeschwächte bzw. erloschene Immunantworten gegenüber SEA (soluble egg antigen) zeigen und so genannte non-responder auf SEA sind, während Patienten in akuten Stadien der Infektion mit *Schistosoma mansoni* sowie nach ausgeheilten Infektionen eine starke Immunantwort hervorbringen (Caldas *et al.* 2008).

Ein weiteres immunologisches Testverfahren ist der Nachweis von zirkulierenden Antigenen, die Teile der Schistosomen sind und in die Blutbahn des Patienten gelangen. Es gibt zirkulierende anodische und kathodische Antigene (CAA und CCA), die im Serum und im Urin nachgewiesen werden können. Verschiedene Studien haben eine signifikante Korrelation zwischen Antigenlevel und der Infektionsintensität, gemessen an der Anzahl von Würmern, beschrieben. Weiter korreliert auch das Antigenlevel mit dem Behandlungserfolg nach durchgeführter Chemotherapie. Die Sensitivität von CAA und CCA Tests liegt bei 65 bis 100% der parasitologisch bestätigten Fälle und ist vor allem abhängig von der Infektionsintensität und der Genauigkeit der durchgeführten parasitologischen Untersuchung. Die besten Ergebnisse wurden mit der Detektierung von CCA im Urin gefolgt von der Detektierung von CAA im Serum erreicht. Die Urintests haben aufgrund der nicht-invasiven Methodik einen klaren Vorteil (Van Lieshout 2000). Es wurde der Carbonteststreifen zur Detektierung von CCA im Urin für den Laborgebrauch und als Kassette für den Gebrauch in Feldstudien entwickelt. Die Sensitivität und Spezifität der Urinschnelltests für Schistosomiasis liegt in den durchgeführten Studien zwischen 36,8 – 96,3% und 68,1 – 78,9% (Shane *et al.* 2011, Standley *et al.* 2010). Die Tests schneiden bei der Diagnostik der *Schistosoma haematobium* Infektion schlecht ab und von dem Einsetzen in der Diagnostik der urogenitalen Schistosomiasis wird noch abgeraten (Ashton *et al.* 2011).

Einleitung

Zuletzt ist die Biopsie der Blasen- oder Rektummukosa eine invasive Methode zur Diagnostik einer Schistosomiasis bei Patienten mit entsprechender klinischer Präsentation aber ohne Eiausscheidung in Urin oder Stuhl (Gray *et al.* 2011).

Therapie

Für die Therapie der Schistosomiasis ist aktuell nur Praziquantel (Biltrizide®) zugelassen und auf dem Markt erhältlich. Praziquantel ist gegen alle humanpathogenen Schistosomenarten wirksam. Eine Infektion mit *S. haematobium* oder *S. mansoni* wird mit Praziquantel in einer einmaligen Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht und *S. japonicum* mit einer täglichen Dosis von dreimal 25 mg/kg Körpergewicht für ein bis drei Tage therapiert. In endemischen afrikanischen Ländern wird Praziquantel im Rahmen von Bekämpfungsmaßnahmen in einer Einmaldosis von 40 mg/kg Körpergewicht gegeben. Praziquantel hat nur eine geringe ovizide Wirkung, es wirkt vor allem auf junge Schistosomula und adulte Würmer. Aufgrund der Gewebepassage der Eier können auch nach erfolgreicher Therapie noch über mehrere Wochen Eier im Stuhl bzw. im Urin nachgewiesen werden. Metaanalysen haben gezeigt, dass Artemisinderivate in der Kombination mit Praziquantel, jedoch nicht allein, die Heilungsraten in der Schistosomiasistherapie verbessern können und sie prophylaktisch eingesetzt eine Abnahme der Inzidenz bewirken (Perez del Villar *et al.* 2012).

Insbesondere vor dem Hintergrund einer befürchteten Resistenzentwicklung in der Therapie mit Praziquantel ist die Kombination mit anderen antihelminthisch wirkenden Medikamenten wie Triclabendazol, Artemisin oder Tribendimidin weiter zu untersuchen (Chai 2013).

1.2 Virale Hepatis – Hepatitis B und C

1.2.1 Hepatitis B

Das Hepatitis B-Virus (HBV) ist ein DNA-Virus, das zur Virusfamilie der Hepadna-Viren (Hepatitis-assozierte DNA-Viren) zählt.

Einleitung

Hepatitis B ist eine potentiell lebensbedrohliche Infektion mit dem Hepatitis B-Virus. Es kann eine chronische Hepatitis verursachen, die eine Leberzirrhose und die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms zur Folge haben kann (WHO 2013).

Epidemiologie

Die Infektion mit dem Hepatitis B-Virus ist ein globales Gesundheitsproblem enormen Ausmaßes mit 350 Millionen chronisch Hepatitis B – Infizierten weltweit. Die chronische Infektion mit den Folgen der Leberzirrhose und dem hepatozellulären Karzinom führt zu 500.000 bis 1,2 Millionen Todesfällen pro Jahr. Die höchsten Prävalenzen der Virusinfektion werden in Subsahara-Afrika und Ostasien gefolgt von der Amazonasregion und Südosteuropa verzeichnet. Eine sichere und effektive Schutzimpfung ist seit 1982 erhältlich und Teil weit angelegter Immunisierungsprogramme (EPI – Expanded Programme on Immunization), die von der WHO empfohlen und durchgeführt werden (Lavanchy 2004).

In Tansania liegt die Prävalenz der abgelaufenen Hepatitis B Infektion bei 65 – 75% und der chronischen Infektion bei 5 – 9 % (Miller *et al.* 1998, Matee *et al.* 2006).

Transmission und Risikofaktoren

Das Hepatitis B-Virus kann außerhalb des menschlichen Körpers über sieben Tage überleben und infektiös bleiben. Im Fall einer chronischen HBV-Infektion lässt sich das Virus in sämtlichen Körperflüssigkeiten nachweisen. In Regionen mit hoher Hepatitis B-Seroprävalenz spielt die perinatale Übertragung von Mutter-zu-Kind und die Übertragung in der frühen Kindheit zwischen den Kindern eine herausragende Rolle, vor allem, weil es dabei in über 90% der Fälle zu einer chronischen Infektion des Kindes kommt. Weitere Transmissionswege sind die sexuelle und parenterale Übertragung. Auf parenteralem Wege infizierten sich weltweit am meisten Menschen durch kontaminierte Blutprodukte, bevor ein flächendeckendes Screening auf HBV, HCV und HIV eingeführt wurde. Unsteriles Injektionsbesteck, das entweder bei intravenösem Drogenabusus oder bei der Verabreichung von Medikation benutzt wird, ist eine weitere, vermeidbare Infektionsursache. Weiterhin ist eine Übertragung des Virus durch

Einleitung

Skarifizierungen möglich wie sie von traditionellen Heilern vorgenommen wird (Gumodoka *et al.* 1996, Jacobs *et al.* 1997, WHO 2013).

Diagnostik und klinischer Verlauf

Nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 70 Tagen (40-160 Tage) kommt es teilweise zu einer akuten Hepatitis mit Ikterus. Fulminante Verläufe sind dabei sehr selten. Bei vielen Patienten, insbesondere bei Säuglingen und Kindern, beobachtet man einen weitgehend asymptomatischen Verlauf.

Noch bevor sich die typischen klinischen Symptome zeigen, ist im Blut bereits HBs-Antigen, HBV-DNA und gegebenenfalls HBe-Antigen nachweisbar.

Die HBs-Antigen-Bestimmung erfolgt mit einem sehr sensitiven und spezifischen Enzymimmunoassay. HBV-DNA kann qualitativ und quantitativ mittels PCR bestimmt werden.

Von einer ausgeheilten Hepatitis B-Infektion spricht man bei Vorhandensein von Anti-HBs-Antikörpern. Außerdem darf weder HBs-Antigen noch HBV-DNA detektierbar sein. Sie wird bei etwa 93% der immunkompetenten Erwachsenen nach HBV-Infektion festgestellt. Persistiert HBs-Antigen länger als sechs Monate im Blut, so ist von einer chronischen Hepatitis B-Virusinfektion auszugehen. 80-90% der Säuglinge und 30-50% der Kinder bis 6 Jahren entwickeln nach Infektion einen chronischen Verlauf, während dies in nur unter 5% der Erwachsenen der Fall ist (WHO 2013).

1.2.2 Hepatitis C

Das Hepatitis C-Virus (HCV) wurde Ende der 80er Jahre aus dem Plasma eines chronisch an Non-A-non-B-Hepatitis erkrankten Schimpansen isoliert. Das Hepatitis C-Virus ist ein RNA-Virus, das zur Gruppe der Hepaciviren aus der Familie der Flaviviren zählt (Choo *et al.*). Es wurden bisher sechs verschiedene Genotypen unter den Hepatitis C-Viren differenziert. Die Genotypen 1 – 3 kommen weltweit vor, während Genotyp 4 und 5 hauptsächlich in Afrika und Genotyp 6 in Asien verbreitet ist (Moradpour *et al.* 2001).

Einleitung

Die Virusinfektion kann zu akuter und chronischer Erkrankung mit folgeschweren Langzeitschäden wie Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom führen. Im Vergleich zur Hepatitis B ist ein chronischer Verlauf nach Hepatitis C-Infektion wesentlich häufiger. Die Rate chronischer Hepatitis C-Verläufe liegt bei über 70%.

Epidemiologie

130 – 150 Millionen Menschen weltweit sind chronisch infiziert mit dem Hepatitis C-Virus. Die Regionen mit der höchsten Prävalenz (10 – 20%) befinden sich in Nordafrika – hier ist vor allem Ägypten betroffen – gefolgt von Zentral- und Ostasien. In Europa und Nordamerika liegt die Prävalenz bei etwa 1%. Eine wirksame Schutzimpfung konnte noch nicht entwickelt werden (WHO 2014).

Die Seroprävalenz für Hepatitis C Virus - Antikörper (HCV-AK) liegt in der tansanischen Bevölkerung zwischen 0,8 und 1,2 % (Matee 2006, Tess BH 2000).

Transmission und Risikofaktoren

Das Hepatitis C-Virus wird vor allem parenteral sowie sexuell und von Mutter-zu-Kind übertragen, wobei die beiden letzten Übertragungswege eine untergeordnete Rolle spielen.

Der intravenöse Drogenabusus und das oft damit verbundene Teilen von benutztem Injektionsbesteck sind neben unsterilen Nadeln und Kanülen in medizinischen Einrichtungen die Hauptquellen für die Übertragung des Hepatitis C-Virus weltweit (WHO 2014). Ägypten ist hierfür ein tragisches Beispiel. Zur Behandlung der weit verbreiteten Schistosomiasis wurden hier in den 70er Jahren parenterale Injektionen mit Brechweinstein im Rahmen von Massenbehandlungen an der Bevölkerung durchgeführt. In diesem Zusammenhang kam es zu einer massenhaften Verbreitung von Hepatitis C durch das Benutzen von unsterilem Injektionsbesteck. Heute weist Ägypten die höchste Hepatitis C Prävalenz weltweit mit 15 – 20% chronisch Infizierter in der Gesamtbevölkerung auf (Frank *et al.* 2000).

Auch eine Übertragung des Virus durch Benutzung unsterilen Skarifizierungsbesteckes durch traditionelle Heiler ist möglich. Da das Risiko einer Übertragung von HCV durch

Einleitung

Nadelstichverletzungen um ein Zehntel geringer ist als das für HBV, hat dies jedoch keine entscheidene Bedeutung (Jacobs *et al.* 1997).

Durch kontaminierte Blutprodukte wird das Hepatitis C-Virus auch heutzutage noch in Ländern übertragen, in denen noch kein flächendeckendes Screening eingeführt wurde. In Tansania wurde dieses 1992 eingeführt (Jacobs *et al.* 1997, Moradpour *et al.* 2001).

Diagnostik und klinischer Verlauf

Die Inkubationszeit der Hepatitis C beträgt zwei Wochen bis sechs Monate. In den meisten Fällen verläuft die Infektion asymptomatisch. Symptome können Fieber, Schwäche, Übelkeit und Erbrechen sowie Ikterus sein. In circa 15 – 45% der Infizierten heilt die Infektion innerhalb von sechs Monaten ohne Behandlung aus. In den übrigen 55 – 85% entwickelt sich eine chronische Infektion mit dem Hepatitis C-Virus.

Von den chronisch Hepatitis C-Infizierten entwickeln 15 – 30% eine Leberzirrhose und daraus entsteht bei 1 – 4% ein hepatozelluläres Karzinom (WHO 2014).

In der Diagnostik der Hepatitis C wird zunächst serologisch auf Anti-HCV Antikörper getestet. Ist das Ergebnis positiv, wird ein PCR Verfahren zum Nachweis von HCV-RNA durchgeführt. Im Anschluss folgt die Bestimmung des Genotypes des Virus zur Optimierung der Therapie (Moradpour *et al.* 2001).

1.3 Koinfektion von *Schistosomiasis mansoni* und Hepatitis B/C

1.3.1 Chronische Leberveränderungen in hepatolienaler Schistosomiasis und die Assoziation zur viralen Hepatitis

Die Eier der Schistosomen, die nicht erfolgreich die Darmwand passieren und das Lumen erreichen, werden über die Mesenterialvenen und die Pfortader in die Leber transportiert, wo sie in kleinen präsinusoidalen Gefäßen hängen bleiben. In histologischen Präparaten sieht man an dieser Stelle ein Granulom im Leberparenchym, das Arterie und Gallengang in nächster Umgebung zerstört hat. In milden Infektionen, in denen es nicht zu massiven wiederkehrenden

Einleitung

Einschwemmungen von Eiern kommt, entwickelt sich ein Gleichgewicht zwischen der Bildung und dem Abbau von Granulomen. Dies geht einher mit einer milden oder asymptomatischen Klinik, wie sie in 90% der Fälle in Endemiegebieten zu finden ist. Kommt es aber zu einer schweren Infektion mit einer hohen Wurm- und Eilast oder immer wiederkehrenden Infektionen blockieren die Eier die portalen Venen in großen Teilen der Peripherie der Leber, die Granulombildung führt zur Zerstörung größerer Venen und die damit einhergehenden inflammatorischen Prozesse führen zu der pathognomischen periportal Fibrose der Schistosomiasis. Die Abnahme des Blutflusses in den portalen Venen führt zu einer kompensatorischen Hypertrophie der Arterien. Klinisch entsteht das Bild der hepatolienalen Schistosomiasis mit portaler Hypertension, konsekutiver Splenomegalie und Bildung von Ösophagusvarizen. Die Leberfunktion bleibt im Gegensatz zur Leberzirrhose auch in der fortgeschrittenen Form der hepatolienalen Schistosomiasis erhalten. Eine Dekompensation mit Auftreten von Aszites, das zum Leberversagen führen kann, ist jedoch möglich und folgt meist Episoden gastrointestinaler Blutungen aus rupturierten Ösophagusvarizen. Der akute Blutverlust und damit verbundene Blutdruckabfall verursacht akute Ischämien in der Leber, die Nekrose, damit Zelluntergang und Narbenbildung zur Folge haben (Andrade 2009).

In mikroskopischen Präparaten der Leber von Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis wird zusätzlich zu den granulomatösen Veränderungen oft eine Entzündungsreaktion mit Mottenfraßnekrosen sichtbar. Die Ätiologie dieser chronischen Hepatitis kann zu Teilen der Schistosomiasis-Infektion zugeordnet werden und ist reaktiver Natur. Das Vorliegen einer Koinfektion mit Hepatitis B oder C in den untersuchten Fällen kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden (Andrade 2009). Vor 40 Jahren wurde erstmals die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis einem bis zu 10-fach erhöhten Risiko unterliegen einen chronischen Verlauf einer Hepatitis B-Infektion zu entwickeln als gesunde Blutspender aus derselben Region (Lyra *et al.* 1976). Daraus entstand erstmals die Frage und Diskussion, ob eine Interaktion zwischen *Schistosomiasis mansoni* und viraler Hepatitis B/C besteht und welche Auswirkung diese hat (Chen MG 1993).

1.3.2 Die Interaktion zwischen Schistosomiasis und viraler Hepatitis – Für und Wider

Seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wird die Fragestellung einer möglichen Interaktion der *Schistosomiasis mansoni* - und der viralen Hepatitis-Infektion untersucht. Auffallend hohe Hepatitis B- Raten in Schistosomiasis-Infizierten und in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis waren zuerst in Ägypten festgestellt worden (Lyra *et al.* 1976, Madwar *et al.* 1989). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine zugrundeliegende Schistosomiasis-Infektion die Suszeptibilität für eine virale Hepatitis-Infektion erhöht und die Virus-Clearance durch immunregulatorische Prozesse beeinflusst und behindert wird (Lyra *et al.* 1976, Ghaffar *et al.* 1991, Kamal *et al.* 2000). Studien aus der HIV-Forschung, die eine erhöhte Suszeptibilität für HIV in Schistosomiasis-Infizierten vermuteten, konnten die Hypothese nicht abschließend widerlegen (Secor *et al.* 2004). Eine Assoziation zwischen einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie mit antiretroviralen Medikamenten in HIV Patienten mit einer Schistosomiasis Infektion beschreibt eine Studie aus Mwanza, Tansania. Sie sieht hierfür unter anderem die veränderte Immunantwort in Schistosomias-Infizierten als Ursache (Efraim L Fau - Peck *et al.* 2013).

Weitere Studien aus Brasilien, dem Sudan und China bestätigten die Beobachtung der erhöhten Prävalenz von Hepatitis B- und C- Infektionen in Patienten mit der hepatolienalen Form der Schistosomiasis (Daneshmend *et al.* 1984, Conceicao *et al.* 1998, Aquino *et al.* 2000, Li *et al.* 2011, Silva *et al.* 2011).

Demgegenüber stehen Studien aus Ägypten, Brasilien, Äthiopien, dem Sudan und Kenia, die eine Assoziation zwischen einer Hepatitis B/C-Infektion und einer Schistosomiasis-Infektion in der Allgemeinbevölkerung in Endemiegebieten nicht nachweisen konnten (Eltom 1991, Serufo 1998, Blanton *et al.* 2002, Tavares-Neto *et al.* 2005, Berhe 2007). Hier wird die Vermutung aufgestellt, dass die Studien, die eine erhöhte Koinfektionsrate an Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis nachgewiesen haben, dem Bias unterliegen dies an einem vorselektierten Klientel getan zu haben. Aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung habe dieses Klientel

häufiger medizinische Behandlung in Anspruch genommen, war häufiger hospitalisiert und damit in der Vergangenheit mehr und gehäuft Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B/C ausgesetzt (Andrade 2009).

Die hohe Prävalenz der Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung und vor allem unter Schistosomiasis-Infizierten in Ägypten wird als Folge der parenteralen Massenbehandlungen in den 1960er bis 80er Jahren mit Brechweinstein zur Bekämpfung der Schistosomiasis angesehen (Frank *et al.* 2000). Die Benutzung unsterilen Injektionsbesteckes im Rahmen von Massenprogrammen ist auch für die hohe Koinfektionsrate von Schistosomiasis und Hepatitis B in Ägypten verantwortlich (Hyams *et al.* 1987). Auch im Sudan sind Behandlungen der Bevölkerung mit parenteralen Injektionen zur Bekämpfung der Schistosomiasis durchgeführt worden, hier wurden jedoch sterile Kautelen eingehalten, so dass es zu keiner massenhaften Übertragung der Hepatitisviren kam (Mudawi *et al.* 2007).

Eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von Koinfektionen in anderen Endemiegebieten speziell in Patienten mit einer fortgeschrittenen hepatolienalen Schistosomiasis ist damit noch nicht gefunden.

1.3.3 Folgen einer Koinfektion und Auswirkung auf die Schwere der Erkrankung

Neben der erhöhten Prävalenz einer Koinfektion mit Hepatitis B/C in Schistosomiasis-Infizierten ist vor allem die Antwort auf die Frage, welche Auswirkung diese Koinfektion auf die Schwere der Erkrankung hat, von Bedeutung.

Kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung, einer erhöhten Morbidität und schlechterem Outcome und einer Koinfektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C wird in Studien aus Qatar und Brasilien festgestellt (Serufo 1998, Derbala *et al.* 2011).

Demgegenüber beschreiben zahlreiche Studien eine erhöhte Dekompensationsrate in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und zusätzlicher viraler Hepatitis-Infektion. Diese Beobachtung wird sowohl bei einer Koinfektion mit Hepatitis B als auch Hepatitis C beschrieben (Pereira *et al.* 1994, Pereira *et al.* 1995, Mohamed *et al.* 1998, Aquino *et al.* 2000, Andrade *et al.*

Einleitung

2014). Zu den Zeichen der Dekompensation gehören Aszites, Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypalbuminämie und die hepatische Enzephalopathie (Wiegand and Berg 2013). Kamal et al spricht von einer 10fach erhöhten Mortalität in Koinfizierten im Vergleich zu Monoinfizierten (Kamal *et al.* 2000). Die Ursache hierfür wird in der früheren Progression der Leberfibrose mit der Folge der Entwicklung einer Leberzirrhose und konsekutiv schweren Einschränkungen der Leberfunktion, gesehen (Kamal *et al.* 2006). In Studien aus Äthiopien wurde eine ausgeprägtere periportale Fibrose in Koinfizierten als in Monoinfizierten festgestellt (Berhe 2007). Dies bestätigt die Hypothese von Ghaffar et al, die eine beschleunigte Entwicklung aus der hepatointestinalen zur hepatolienalen Form der Schistosomiasis durch eine Koinfektion mit Hepatitis B/C postuliert und damit die erhöhte Morbidität in Koinfizierten unterstreicht (Ghaffar *et al.* 1991).

2 Hypothesen und Zielsetzung

2.1 Hypothesen

- Die Prävalenz der chronischen Hepatitis B/C – Infektion ist in Patienten mit hepato - lienaler Schistosomiasis und portaler Hypertension höher als in der Allgemeinbevölkerung.
- Die Koinfektion mit viraler Hepatitis verstärkt die durch Schistosomiasis hervorgerufene Leberschädigung und führt zu einer früheren Dekompensation der Erkrankung.

2.2 Zielsetzung

- Bestimmung der Prävalenz der Hepatitis B/C – Infektion in Patienten mit hepato lienaler Schistosomiasis und portaler Hypertension am Studienort Mwanza in Tansania
- Bestimmung des Ausmaßes der Leberfunktionsstörung in dem ausgewählten Studienkollektiv von Patienten mit hepato lienaler Schistosomiasis und einer Koinfektion mit viraler Hepatitis B/C anhand von Laborparametern und Ultraschalluntersuchung
- Erhebung der Risikofaktoren für eine Koinfektion mit *Schistosoma mansoni* und viraler Hepatitis B/C
- Sonographische Untersuchung aller Teilnehmer und Dokumentation krankheitspezifischer Morbidität anhand des Niamey Protokolls der WHO
- Erhebung möglicher Prädiktoren für Ösophagusvarizenblutungen in Patienten mit portaler Hypertension

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Zeitraum von Januar bis September 2010 wurde die SchiCo – Studie am Bugando Medical Center in Mwanza, Tansania, durchgeführt. Unter der Leitung von Dr.med. Andreas Müller vom Missionsärztlichen Institut in Würzburg fand die Datenerhebung durch die Autorin vor Ort statt. Es handelte sich um eine prospektive Beobachtungsstudie an 98 Patienten mit dem Ziel, die Prävalenz von chronischer Hepatitis B – und C – Koinfektion bei Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und portaler Hypertension festzustellen.

3.2 Studienort – Tansania

3.2.1 Geographische, politische und wirtschaftliche Lage

Das ostafrikanische Land liegt zwischen 1. und 11. Breitengrad südlich des Äquators und wird begrenzt durch den indischen Ozean im Osten, Kenia, Uganda und den Lake Victoria im Norden, Burundi, Ruanda und den Lake Tanganyika im Westen und Mosambik, Malawi, den Lake Nyassa und Sambia im Süden.

Geographisch setzt sich das Land zusammen aus einem tropischen Küstenstreifen mit beständig feuchtwarmen Klima, einer Savanne im Norden und dem Hochplateau im Süden. Vor allem die höheren Lagen weisen ein gemäßigtes Klima auf.

Tansania hat circa 43 Millionen Einwohner, die mehrheitlich afrikanischen, gefolgt von arabischen, indischen und europäischen Ursprungs sind. Die afrikanische Bevölkerung teilt sich in über 120 verschiedene ethnische Gruppen auf. Schätzungen zufolge sind 45% der Bevölkerung Christen, 40% Muslime und 15% gehören den traditionellen Naturreligionen an.

Tansania ist eine Präsidentialrepublik mit einem Mehrparteiensystem und öffentlichen Wahlen seit 1995. Die offiziellen Landessprachen sind Kiswahili und Englisch.

Landwirtschaft, Goldproduktion und Tourismus sind die Hauptpfeiler der tansanischen Wirtschaft. Das Land gehört zu den ärmsten der Welt, 88,5% der Bevölkerung leben mit weniger als 1 US-Dollar pro Tag (The World Fact Book 2011, CIA). Es befindet sich eine Karte Tansanias mit der Region Mwanza im Anhang (Ezilon 2009).

3.2.2 Gesundheit und medizinische Versorgung

Die medizinische Versorgung in Tansania ist stark unterentwickelt. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei Geburt bei 53 Jahren.

Von 1000 Kindern sterben 54 in den ersten 5 Jahren und die Müttersterblichkeit ist mit 398 auf 100.000 Lebendgeburten circa 60-fach höher als in Deutschland. Neben HIV/AIDS und Tuberkulose tragen vor allem Infektionskrankheiten wie Malaria, Durchfallerkrankungen und Erkrankungen des Respirationstraktes zu einer hohen Sterblichkeit speziell unter Kindern bei.

Dabei wurden als Ursachen für die schlechte medizinische Versorgung vor allem in ländlichen Gebieten der Mangel an medizinischem Personal und an Medikamenten identifiziert. Dazu kommen die mangelnde Versorgung mit sauberem Trinkwasser und der fehlende Zugang zu sanitären Anlagen für einen Großteil der Bevölkerung (WHO 2015).

3.2.3 Schistosomiasis in Tansania

Zwei Drittel der tansanischen Bevölkerung lebt in Endemiegebieten der Schistosomiasis. Geschätzte 23 Mio. Menschen sind mit *Schistosoma haematobium* oder *Sch. mansoni* infiziert (WHO – Schistosomiasis 2011).

Tansania gehört zu den Ländern mit einer sehr hohen Prävalenz ($\geq 50\%$) an Schistosomiasis (WHO 2010, Distribution of Schistosomiasis worldwide), wobei diese regional und für die verschiedenen Spezies der Schistosomen unterschiedlich ist. Die höchste Prävalenz an *Schistosoma haematobium* findet sich an den Ufern und im Hinterland des Viktoriasees und in den Küstenregionen des Indischen Ozeans, die höchste Prävalenz an *Schistosoma mansoni* wird

an den Ufern des Viktoriasees festgestellt (Rugemalila und Lwambo 1989) (Brooker *et al.* 2009, Downs *et al.* 2011).

3.2.4 Hepatitis B und C in Tansania

Die Prävalenz der akuten, chronischen und ausgeheilten Hepatitis B Infektionen, in der Allgemeinbevölkerung in Tansania liegt in Studien bei 70%. Das HBS-Antigen als Marker für eine persistierende chronische Infektion kann bei 4,8 bis 7,2% der Bevölkerung nachgewiesen werden (Hasegawa 2006, Miller 1998, Matee 2006).

Die Seroprävalenz für Hepatitis C Virus - Antikörper (HCV-AK) liegt in der tansanischen Bevölkerung zwischen 0,8 und 1,5 % (Matee 2006, Tess 2000).

3.2.5 Region und Stadt Mwanza

Mwanza ist mit 1,2 Mio Einwohnern Tansanias zweitgrößte Stadt. Sie liegt am Ufer des Viktoriasees im Nordwesten des Landes in der Region Mwanza. Der Großteil der Bevölkerung in der Stadt und der umgebenden Region Mwanza lebt von Landwirtschaft und Fischfang. Geschätzte 1 Mio Menschen in dieser Region leben direkt oder nah an den Ufern des Viktoriasees und damit in den Gebieten mit der höchsten Prävalenz an *Schistosoma mansoni* (Clements *et al.* 2006).

3.2.6 Krankenhaus und Universität – das Bugando Medical Center

Das staatlich geführte Gesundheitssystem Tansanias ist hierarchisch gegliedert, an seiner Spitze stehen wenige große Referenzkrankenhäuser, wie das Muhimbili National Hospital in Daressalam, das Kilimanjaro Christian Medical Centre in Moshi und das Bugando Medical Centre (BMC) in Mwanza, die medizinische sowie wissenschaftliche Zentren der verschiedenen Regionen sind.

Das Bugando Medical Centre (BMC) ist mit dem Bugando University College of Health Sciences (BUCHS) das größte Versorgungs- und Lehrkrankenhaus im Nordwesten Tansanias. Mit einem Einzugsbereich, der die sechs benachbarten Regionen Mwanza, Mara, Kagera, Shinyanga,

Tabora und Kigoma umfasst, ist es als Referenzkrankenhaus medizinische Anlaufstelle für circa 13 Mio Menschen.

Die Studie wurde in der Abteilung für Innere Medizin am Bugando Medical Centre durchgeführt. Die Abteilung verfügt über eine Endoskopieeinheit, in der unter der Leitung von Chefarzt Dr. Mheta Koy unter anderem Ösophago-Gastro-Duodenoskopien (ÖGD) und Ligaturbehandlungen bei Ösophagusvarizen vorgenommen werden. Dr. Koy und seine Kollegen führen circa 1500 ÖGD's und 500 Varizenligaturen pro Jahr durch. In der Region ist das BMC das einzige Krankenhaus, an dem eine Varizenbehandlung mittels Gummibandligatur durchgeführt werden kann.

3.3 Patienten

Die Studienteilnehmer wurden aus den Patienten ausgewählt, die mit den Symptomen einer oberen Gastrointestinalblutung, wie Hämatemesis und Meläna, ins Bugando Medical Centre überwiesen oder dort aufgenommen wurden bzw. direkt zur Evaluation oder Therapie von Ösophagusvarizen in die Endoskopieabteilung von Dr. Mheta kamen.

3.3.1 Einschlusskriterien

- Alle männlichen und weiblichen Patienten über 12 Jahre, die entsprechend ihrer klinischen Präsentation eine ÖGD benötigten
- und**
- bei denen eine bestehende portale Hypertension mit Ösophagusvarizen Grad I-IV durch ÖGD diagnostiziert wurde

3.3.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn:

- Kontraindikationen für eine ÖGD vorlagen **oder**

- eine fortgeschrittene Lebererkrankungen anderer Herkunft, wie Hämochromatose oder andere angeborene Lebererkrankungen, bekannt waren **oder**
- andere akute Infektionskrankheiten, wie aktive Tuberkulose oder opportunistische Infektionen bei HIV/Aids vorlagen **oder**
- psychiatrische Erkrankungen, eine hepatische Enzephalopathie eingeschlossen, vorlagen **oder**
- ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten die Aufklärung und Einwilligung zur Studie nicht möglich machten.

3.3.3 Festlegung der Studienteilnehmerzahl

Es handelt sich um eine Prävalenzstudie. Da keine Daten zur Hepatitis B/C Prävalenz in der untersuchenden Gruppe bekannt waren, konnte keine Mindestteilnehmerzahl berechnet werden.

3.4 Ablauf

3.4.1 Aufklärung und Befragung

Die Teilnehmer wurden nach den oben genannten Kriterien ausgesucht. In einem Gespräch wurden sie über die Studie und die mit ihr verbundenen Risiken und Nutzen aufgeklärt. Sie wurden gebeten eine schriftliche Erklärung zu unterzeichnen, falls sie mit der Teilnahme einverstanden waren.

Daran schloss sich ein kurzes Interview, in dem neben Herkunft und Alter nach speziellen Risikofaktoren wie: Wohnort, berufliche Exposition, Familienanamnese, Alkoholkonsum, Bluttransfusionen und parenterale Behandlungen in der Vergangenheit, bekannte Lebererkrankung einschließlich Hepatitis und einer stattgefundenen Behandlung einer Schistosomiasis gefragt wurde (siehe Fragebogen im Anhang).

Die Gespräche wurden auf Kiswaheli sowie auf Englisch geführt und der Aufklärungsbogen ist auf Kiswaheli verfasst worden (siehe Anhang).

3.4.2 Ultraschalluntersuchung

Für die abdominelle Ultraschalluntersuchung wurde ein mobiles Ultraschallgerät (Mindray DP 3300) mit einem elektronischen Konvex-Array-Schallkopf (2,5/3,5/5,0MHz) genutzt. Die Untersuchung wurde nach den Richtlinien des WHO-Protokolls aus Niamey durchgeführt (Richter 1996) (siehe Anhang). Die Untersuchung gliederte sich in vier Teile, die ersten beiden dienten der Bewertung einer periportal Fibrose (eine deskriptive und eine quantitative Methode), im dritten Teil wurden die Parameter einer portalen Hypertension vermessen und der vierte Teil stellte die Organometrie von Leber und Milz dar:

1. Leberparenchymmuster (IP – Score): anhand von Vergleichsmustern A – F wurde der Schweregrad der Leberfibrose in einem Score mit den Punkten 0 – 8 bewertet, abweichende Parenchymmuster wie Leberzirrhose, Leberverfettung oder tumoröse Veränderungen wurden mit X, Y und Z gekennzeichnet und erhielten keinen Punktwert. Die Kriterien für eine Leberzirrhose waren erfüllt, wenn im Ultraschall ein inhomogenes Echobinnenmuster plus mindestens eines der folgenden Merkmale festgestellt wurden: unregelmäßige Oberfläche, Rarefizierung der Lebervenen oder Vergrößerung des Lobus caudatus.
2. Periportale Fibrose (PT – Score): es wurde die Wanddicke von zwei bis drei segmentalen Portalvenenästen gemessen und anhand größenadaptierter Normwerte in einem Score eingeordnet
3. Portale Hypertension (PH – Score): neben der Messung des Portalvenendurchmessers, der anhand größenadaptierter Normwerte eingestuft wurde, wurden in diesem Score auch vorhandene Kollateralvenen und Aszites bewertet
4. Organometrie: Messung der Größe des rechten und linken Leberlappens, die Messung der Milzgröße und der Wanddicke der Gallenblase

3.4.3 Gewinnung der Proben

Es wurde eine Blutentnahme durchgeführt, bei der mit einer sterilen Nadel (23G) einmalig insgesamt 20 ml venöses Blut in drei Serumröhrchen und zwei EDTA Röhrchen abgenommen wurde. Es wurde dafür das Vacutainer-System™ verwendet.

Am Ende jedes Untersuchungsdurchganges wurde von dem Teilnehmer eine Urin- sowie eine Stuhlprobe in je einem Einweg-Plastikbecher eingesammelt. Die Stuhlprobe wurde zügig mit einer 15-prozentigen Formalinlösung gemischt, so konserviert und bis zum Transport nach Deutschland an einem dunklen und trockenen Ort aufbewahrt. Die Urinprobe wurde bis zur weiteren Verarbeitung bei +4°C im Kühlschrank gelagert. Die Urinanalyse erfolgte innerhalb von zwei Stunden.

3.4.4 Labor vor Ort

Nachdem alle Proben gewonnen waren, wurden Urin- und Blutproben direkt vor Ort in einem ersten Schritt analysiert.

3.4.4.1 Urinanalyse

Schistosomiasis Antigentest

Es wurde ein Urintest durchgeführt (CCA tests for Schistosomiasis, Raped Medical Diagnostics, Pretoria, Südafrika), der zirkulierende kathodische Antigene (CCA) nachweist, die von allen Schistosomenarten produziert werden und im Urin und Serum nachweisbar sind (van Dam *et al.* 2004). Die Antigene werden von den lebenden Würmern ausgeschieden. Ein positiver Test weist damit eine floride Infektion mit Schistosomen nach, differenziert jedoch nicht zwischen den verschiedenen Arten der Parasiten. Verschiedene Studien zeigten jedoch, dass der CCA Test für den Nachweis von *Schistosoma mansoni* gegenüber *Schistosoma haematobium* geeigneter ist (Stothard *et al.* 2006). Sensitivität und Spezifität des CCA Tests sind vor allem in endemischen Gebieten, mit einer hohen Prävalenz an *Schistosoma mansoni* Infektionen, vergleichbar mit der Kato-Katz Methode des Stuhlausstrichs (Shane *et al.* 2011).

Material und Methoden

Durchführung des CCA Tests

Zu den Tests gehören je eine Testkassette, je eine Plastikpipette und ein 3ml Fläschchen einer Pufferlösung. Mit der Pipette wird aus der Urinprobe eine geringe Menge an Urin aufgenommen und ein Tropfen auf das runde Testfenster der Testkassette appliziert. Dem folgt ein Tropfen der Pufferlösung. Nach exakt 20 Minuten ist das Ergebnis abzulesen. Der Test ist nur gültig, wenn der blaue Kontrollstreifen sich pink verfärbt hat und deutlich erkennbar ist. Ist ein zweiter pinker Streifen zu sehen, fällt der Test positiv für den Nachweis von Schistosomen aus.

Urinanalyse mittels Reagenzteststreifen

Weiter wurde der Urin durch Eintauchen eines Reagenzteststreifen (Combur 10 von Roche Diagnostics) semiquantitativ auf eine bestehende Hämaturie, Leukozyturie und Proteinurie hin untersucht.

3.4.4.2 Blutanalyse

Die Serumröhrchen wurden circa 30 Minuten bis zur vollständigen Gerinnung stehen gelassen. In dieser Zeit wurde aus dem EDTA Blut an einem Hämatologie-Analysengerät (Sysmex KX-21N) ein kleines Blutbild angefertigt. Daraufhin wurden die Serum- und EDTA-Röhrchen 15 Minuten bei 4000U/min zentrifugiert. Serum und Plasma wurden getrennt voneinander mit Einwegpipetten abpipettiert und auf Kryoröhrchen à 2ml aufgeteilt. Wenige Mikroliter des Serums wurden den Kryoröhrchen entnommen, um die biochemischen Parameter ALT (Alanin-Aminotransferase), AST (Aspartat-Aminotransferase), ALP (alkalische Phosphatase), Bilirubin und Kreatinin an einem trockenchemischen Analysensystem, dem Reflotron® Photometer (Böhringer Mannheim), zu bestimmen. Danach wurden die fünf Kryoröhrchen, drei mit Serum(3x2ml) und zwei mit Plasma(2x2ml) gefüllt, bei -20°C eingefroren und bis zum Transport nach Deutschland tiefgefroren gelagert.

3.4.5 Probentransport

Die weitere Analyse der Proben fand aus zeitlichen und technischen Gründen in Deutschland statt, so waren unter anderem die serologischen Untersuchungen vor Ort nicht durchführbar. Die Proben wurden in thermoisolierten Containern bei -20°C per Flugzeug nach Deutschland transportiert. Bis zu ihrer Analyse wurden sie im Labor des Missionsärztlichen Instituts in Würzburg bei -20°C tiefgefroren gelagert.

Gemeinsam mit den Blutproben wurden auch die formalinkonservierten Stuhlproben nach Deutschland geflogen und im Labor des Missionsärztlichen Instituts in Würzburg analysiert.

3.4.6 Laboruntersuchungen in Deutschland

Die Stuhlproben wurden von einer parasitologisch erfahrenen Laborfachkraft im Missionsärztlichen Institut analysiert. Außerdem fand im Labor der Missionsärztlichen Klinik die Bestimmung der biochemischen Parameter statt.

Teile der Serum- und Plasmaproben wurden für die Hepatitis Serologie an das Institut für Virologie und Immunologie der Universität Würzburg überstellt.

Durch die enge Kooperation mit der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität in München konnte die Schistosomiasis Serologie nach dem Transport der Proben dort durchgeführt werden.

3.4.6.1 Parasitologie

Die Stuhlproben wurden nach der abgewandelten Formol-Äther-Methode bearbeitet und anschließend auf Eier von *Schistosoma mansoni* und anderen Darmparasiten hin untersucht.

Der Formol-Äther-Methode geht eine Sedimentationstechnik voraus, bei der haselnussgroße Stuhlproben mit 0,9% NaCl-Lösung homogenisiert werden und durch ein mit einer Gaze ausgelegtes Sieb in einen Messzylinder filtriert werden. Dieser wird nochmals mit NaCl-Lösung aufgefüllt und eine Stunde stehen gelassen. Der Überstand wird nun abgegossen und mit dem gewonnenen Sediment kann die Formol-Äther-Methode durchgeführt werden. Hierbei wird das

Sediment mit 11ml NaCl und 3 ml Ethylacetat gemischt, um dann bei 2000 U/min 10 Minuten zentrifugiert zu werden. Es entstehen vier Schichten (Sediment, NaCl-Lösung, Detritus und Ethylacetat), die obersten drei werden vorsichtig abpipettiert. Im letzten Schritt wird das Sediment mittels Pipette auf einen Objektträger gebracht, mit einem Deckglas bedeckt und bei 100facher und 400facher Vergrößerung quantitativ durchmustert.

3.4.6.2 Hepatitis Serologie

Die Untersuchungen der Blutseren für die Hepatitis B/C Serologie wurden im Labor des Instituts für Virologie und Immunologie der Universität Würzburg durchgeführt.

Hepatitis B

Bei allen Teilnehmern wurde Serum auf Antikörper gegen Hepatitis B core Antigen (Anti-HBc-Antikörper) mittels ARCHITECT Anti-HBc II Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay (CMIA) von Abbott untersucht. Dieses Verfahren zeigt eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von über 99,5% und eignet sich zum Screening der Probanden in Bezug auf Kontakt mit dem Hepatitis B Virus.

Dieser Screeningtest dient als Indikator für eine bestehende oder abgelaufene Hepatitis B-Infektion. Wurde ein positives Testergebnis ermittelt, so folgte die Untersuchung auf Hepatitis B Oberflächen Antigen (HBsAg).

Dieser immunologische Test wurde durchgeführt mit dem ARCHITECT HBsAg Qualitative II von Abbott, welcher ebenso ein Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay ist. Hierbei findet eine qualitative Bestimmung von Hepatitis B Oberflächen Antigen mit Hilfe von monoklonalen Anti-HBs-Antikörpern statt. Fällt auch dieser Test positiv aus, liegt eine akute oder chronische Hepatitis B Infektion vor.

Hepatitis C

Die Proben wurden zunächst auf Antikörper gegen das Hepatitis C-Virus (Anti-HCV) untersucht. Dabei wurde der ARCHITECT Anti-HCV Test von Abbott, ein Chemilumineszenz Mikropartikel-Enzymimmunoassay, benutzt.

Bei Probanden, die in diesem Testverfahren ein positives Ergebnis erhielten, wurde anschließend die Bestimmung der HCV-Viruslast durch HCV-RNA-PCR vorgenommen.

Bei der Messung der HCV-RNA kam beim qualitativen und quantitativen Nachweis die Polymerase-Kettenreaktion zur Anwendung.

3.4.6.3 Biochemische Messparameter

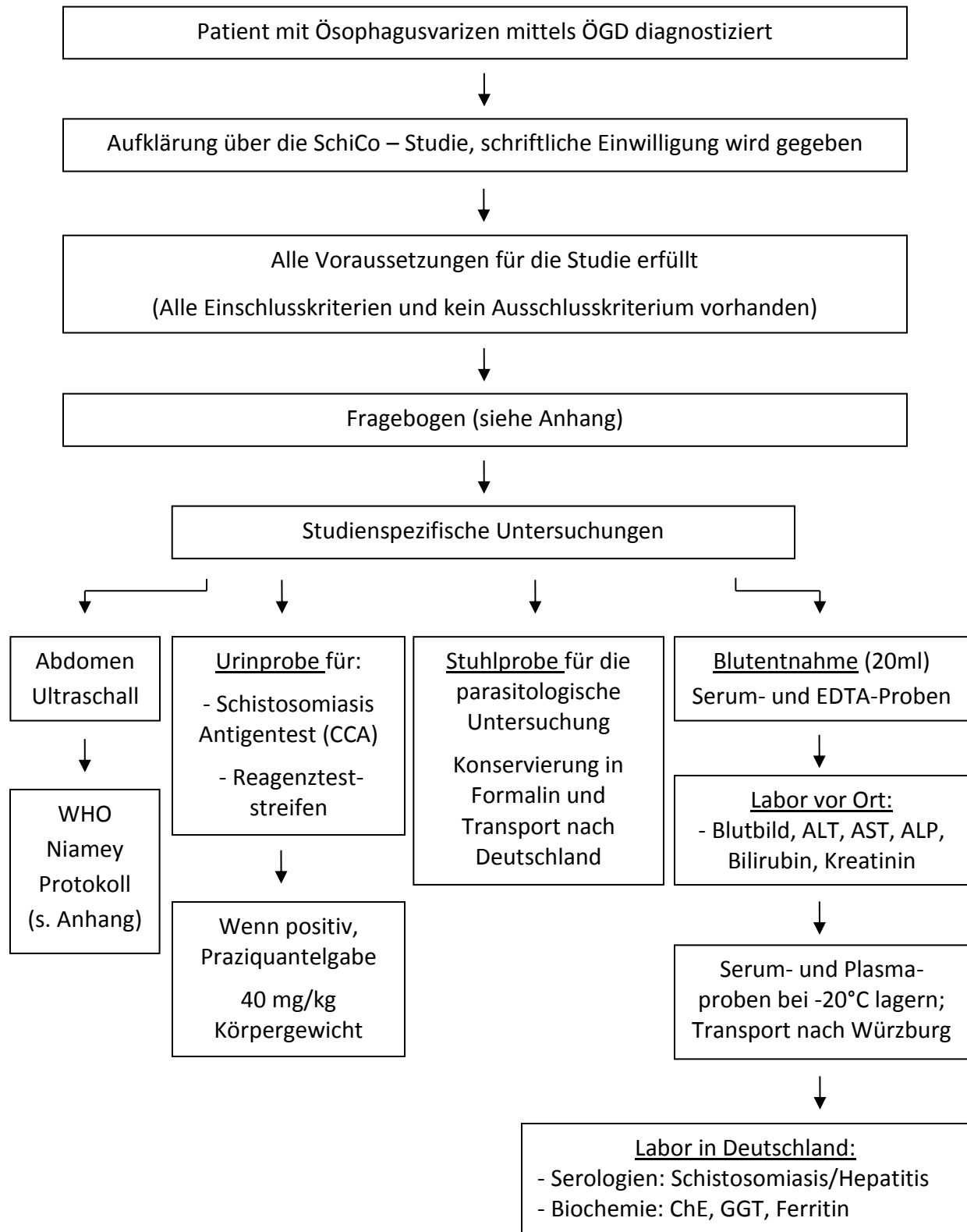
Außerdem wurden die folgenden biochemischen Parameter im Labor der Missionsärztlichen Klinik auf einem COBAS Integra® 800 Analyzer von Roche bestimmt: ChE (Cholinesterase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase), Ferritin sowie wiederholend die Transaminasen ALT und AST.

3.4.6.4 Schistosomiasis Serologie

Die Schistosomiasisserologie erfolgte nach dem Probentransport in dem Labor der Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Drei Testverfahren (ELISA, IFAT und IHA) wurden zur Detektierung von Schistosomiasis Antikörpern aus den Serumproben durchgeführt. Das ELISA Verfahren ist ein Enzym-linked Immunoassay zum Nachweis von IgG Antikörpern mit unfraktioniertem *Schistosoma mansoni* Ei-Antigen – SEA (soluble egg antigen). Das Verfahren hat eine Spezifität von 97% und eine Sensitivität für *Schistosoma mansoni* von 96% und für *Schistosoma haematobium* von 92%. Das Verfahren ist gut für das Screening von Patienten, erlaubt aber keine Unterscheidung zwischen den Schistosomenspezies (Turner *et al.* 2004). Das IHA Verfahren ist ein Hämagglutinationstest, der zum Nachweis von IgG Antikörpern adulte Wurmantigene (SWAP) von *Schistosoma mansoni* benutzt. Er hat eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität zur Kato-Katz Methode, diese liegen in Studien zwischen 70-100% und 50-100% (Erko 2009). Als dritte Methode kam ein Immunfluoreszenz-Test (IFAT) zur Anwendung. Dieser benutzt kryostatisch geschnittene Wurmanteile (6µm) von *Schistosoma mansoni* (CERC). Die Durchführung dieses Testes ist spezialisierten Laboratorien vorbehalten und wird vor allem für Rückkehrer aus Endemiegebieten angewandt. In einer Studie an Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis schnitten IHA und IFAT gleichwertig ab (Khalil *et al.* 1994).

Material und Methoden

3.4.7 Durchführungsplan



3.5 Datenverarbeitung und Statistik

Die Datenverarbeitung der SchiCo-Studie wurde mit den Programmen zur Textverarbeitung und zur Tabellenkalkulation von Microsoft Office 2010, Word und Excel, aufgestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® 19.0 für Windows.

Als Signifikanzniveau wurde bei allen Tests ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt. Alle metrischen Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Bei parametrisch verteilter Datenlage wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Ein Vergleich von mehr als 2 Gruppen erfolgte bei nichtparametrischen Daten mit dem Kruskal-Wallis-Test. Jeweils 2 Gruppen mit nichtparametrischen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Lagen parametrisch verteilte Daten vor, wurde für jeweils 2 Gruppen der Student-T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Nominale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte mit dem Test nach Spearman.

3.6 Ethische Richtlinien

Die Studie wurde von dem Research and Ethical Clearance Committee, des Bugando Medical Centers (BMC) und des National Institute for Medical Research (NIMR) in Daressalam geprüft und bewilligt.

Die Statuten und Forderungen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2008) wurden bei der Planung und Durchführung der Studie zu jeder Zeit beachtet.

Die Studienteilnehmer bzw. deren Eltern wurden in einem ausführlichen Gespräch in Kisuaheli über Ziele, Methoden, Risiken und Vorteile der Studie aufgeklärt. Es wurde betont, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und die Zustimmung jederzeit zurückgezogen werden kann.

Material und Methoden

Die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde von jedem Teilnehmer vor dem Beginn jeglicher Untersuchungen in Form einer Unterschrift bzw. stellvertretend geltender Zeichen gegeben.

Alle Untersuchungsergebnisse wurden vertraulich behandelt und nur dem Patienten persönlich mitgeteilt. Die Ergebnisse, der in Deutschland durchgeführten serologischen Untersuchungen, wurden schnellstmöglich von der Autorin bzw. dem leitenden ärztlichen Mitarbeiter der Endoskopie-Abteilung an die Teilnehmer weitergeleitet.

Wurde aufgrund der Untersuchungen vor Ort festgestellt, dass die Person an einer aktiven Schistosomiasis leidet, wurde sie mit ihrer Zustimmung einmalig mit Praziquantel 40mg/kg behandelt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Ausgangspopulation

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Studie wurden insgesamt 98 Patienten untersucht, davon waren 78 (79,6%) männlich und 20 (20,4%) weiblich. Das Durchschnittsalter aller Untersuchten lag bei $35 \pm 12,2$ Jahren, das der Männer bei $36 \pm 12,8$ und das der Frauen bei $34 \pm 9,3$ Jahren, es bestand kein Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p > 0,05$). Der jüngste Patient war 14 und der Älteste 74 Jahre alt. Abbildung 1 zeigt die dekadische Altersverteilung bei Frauen und Männern. Der größte Anteil (39%) der Patienten war zwischen 30 und 39 Jahren alt. Insgesamt befanden sich 64% der Untersuchten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

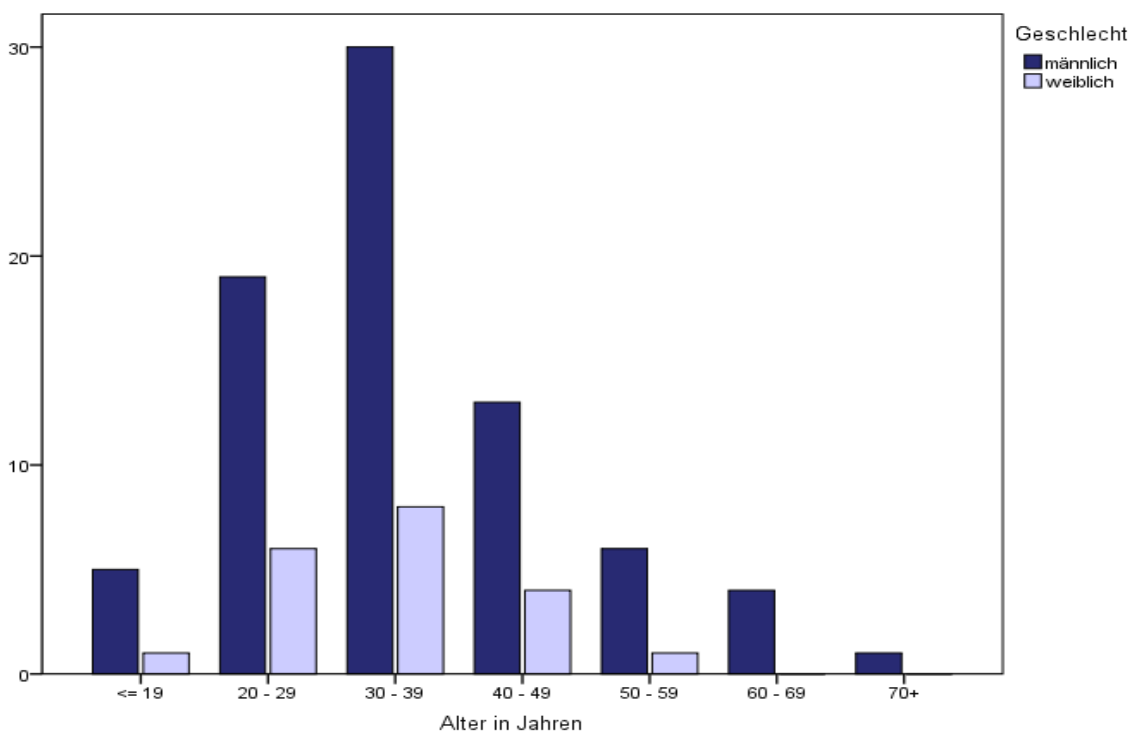


Abb. 4.1: Altersverteilung von Männern und Frauen in der Ausgangspopulation

Ergebnisse

4.1.2 Klinische Symptomatik und die Ergebnisse der ÖGD

96% der Patienten gaben an mindestens eine Episode an Hämatemesis und/oder Meläna durchlitten zu haben, nur 4% verneinte diese Beschwerden bei der Befragung.

Die ÖGD, die bei allen Patienten durchgeführt worden war, fand bei 74,5% der Untersuchten Ösophagusvarizen Grad III bzw. Grad IV, bei 21,4% Grad II und bei 4,1% Ösophagusvarizen Grad I.

Gradeinteilung der Ösophagusvarizen nach Paquet:

Grad I	Ausdehnung der Varizen knapp über das Schleimhautniveau
Grad II	Varizen ragen bis 1/3 des Lumendurchmessers vor und lassen sich durch Luftinsufflation nicht komprimieren
Grad III	Varizen ragen bis 50 % des Lumendurchmessers vor beziehungsweise berühren sich
Grad IV	Varizen füllen das Lumen aus und reichen bis in das obere Drittel des Ösophagus

4.1.3 Risikofaktoren für eine Infektion mit *Schistosoma mansoni*

Wohnort

80% der untersuchten Patienten stammt aus Gebieten mit einer hohen Prävalenz an *Schistosoma mansoni* Infektionen, die sich vor allem entlang des Viktoriasees erstrecken. Auf der sich im Anhang befindenen zweiten Karte sind die Herkunftsregionen der Studienteilnehmer abgebildet. Der Großteil mit 64 Studienteilnehmer kommt aus der Region Mwanza, gefolgt von 16 Teilnehmer aus der Region Mara, 7 Teilnehmern aus Shinyanga und 6 Teilnehmern aus Kigoma und Umgebung. Die restlichen 5 Teilnehmer kamen aus den weiter entfernt gelegenen Regionen Kilimanjaro, Singida und Tabora.

Ergebnisse

Beschäftigung

68% der Befragten lebten in nächster Nähe zum Viktoriasee, sie nutzten das Wasser täglich zum Baden, Waschen oder Kochen, 30% waren als Fischer tätig. 26% der Befragten gaben an Reisfelder zu bewirtschaften. Bei 6% der Befragten konnten keine Risikofaktoren für eine Infektion mit *Schistosoma mansoni* identifiziert werden.

4.1.4 Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B oder C

Bluttransfusionen

73,5% bzw. 58,2% der befragten Patienten gaben an, dass sie eine bzw. mehrere Bluttransfusionen im Verlauf ihrer Erkrankung erhalten haben. Keine Bluttransfusion hatten 26,5% der Befragten erhalten.

Skarifizierungen

Bei der körperlichen Untersuchung fanden sich bei 36,7% der Patienten Skarifizierungen vor allem an Rumpf und Armen.

Behandlung einer früheren Infektion mit Schistosomen

61,2% der Untersuchten gaben an mit antischistosomalen Medikamenten in der Vergangenheit behandelt worden zu sein, bei 24 (24,5%) hat womöglich eine parenterale Behandlung in den 60er bzw. 70er Jahren stattgefunden, die meisten Patienten konnten sich jedoch nicht sicher daran erinnern.

4.2 Untersuchungen in der Ausgangspopulation

4.2.1 Nachweis einer Schistosomeninfektion

Serologische Verfahren – ELISA, IHA und IFAT

Die Ergebnisse der drei serologischen Nachweisverfahren wurden zusammengefasst, es wurde definiert, dass ein positives Ergebnis in einem der drei Tests als Nachweis für eine Infektion mit

Ergebnisse

Schistosoma mansoni bzw. *haematobium* gilt. Die Ergebnisse der einzelnen Verfahren sind in Tabelle 4.1 abgebildet. Bei 61 (62,2%) der 98 untersuchten Patienten fiel mindestens einer der serologischen Tests positiv aus und erbrachte somit den Nachweis für eine stattgehabte Infektion durch eine der Schistosomenspezies.

CCA Antigentest

Der Urinantigentest fiel bei 19 (19,4%) der Patienten positiv aus. Bei einem Patienten bei dem alle serologischen Tests negativ ausfielen, wurde eine Infektion mit dem CCA-Test nachgewiesen. Ein positiver CCA-Test wurde als Beleg für eine floride Infektion gewertet.

Parasitologie

Die Stuhlproben von insgesamt 72 der 98 Patienten wurden parasitologisch untersucht. Von 26 Patienten waren keine Stuhlproben verfügbar. In vier Proben (5,5%) konnten *Schistosoma mansoni* Eier nachgewiesen werden, die Serologie und der CCA Antigentest dieser Patienten zeigten konkordant positive Ergebnisse. Weiter wurden in drei Stuhlproben *Blastocystis hominis* nachgewiesen, in zwei Proben fanden sich Eier von Hakenwürmern (*Necator* oder *Ancylostoma spec.*), in jeweils einer Probe wurde *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* und *Chylomastix mesnili* nachgewiesen. Eier von *Schistosoma haematobium* wurden in keiner der 72 Proben nachgewiesen.

Insgesamt liegt somit die Prävalenz der Schistosomiasis in der Ausgangspopulation unserer Studie bei 63,3% (siehe Tabelle 4.1). Bei 18 Patienten konnte durch einen positiven CCA-Test und/oder einen Einachweis eine floride Infektion bestätigt werden.

Tabelle 4.1: Ergebnisse der angewandten Testverfahren zum Nachweis einer Infektion mit *Schistosoma mansoni* bzw. *hämatobium* aus Serum-, Urin- und Stuhlproben

	Gesamtanzahl n	positives Ergebnis		negatives Ergebnis	
		n	%	n	%
Serologie					
ELISA	98	24	24,5%	74	75,5%
IHA	98	59	60,2%	39	39,8%

Ergebnisse

IFAT	98	30	30,6%	68	69,4%
CCA Antigentest	98	19	19,4%	79	80,6%
Parasitolog. Stuhluntersuchung					
<i>Sch. mansoni</i>	72	4	5,5%	68	94,5%
<i>Sch. haematobium</i>	72	0	0%	72	100%
Gesamtergebnis	98	62	63,3%	36	36,7%

Das aufgeführte Gesamtergebnis in der Tabelle gibt die Prävalenz der Schistosomiasis in unserer Studienpopulation an, eine Infektion wurde als nachgewiesen angesehen, wenn mindestens eines der Testverfahren für Schistosomiasis ein positives Ergebnis zeigte.

4.2.2 Nachweis einer Hepatitis B/C Infektion

Anti-HBc-Antikörper konnten bei 92(93,9%) der Patienten nachgewiesen werden, davon sind 31 (33,7%) HBsAg positiv. Die Prävalenz der chronischen Hepatitis B in der Ausgangspopulation liegt damit bei 31,7%.

Anti-HCV-Antikörper wurden bei 3 der 98 (3,1%) Patienten nachgewiesen werden. In der PCR konnten bei 2 der 3 HCV – RNA nachgewiesen werden. Die Prävalenz der chronischen Hepatitis C liegt in unserer Studienpopulation damit bei 2,0%.

4.2.3 Nachweis einer Koinfektion von Schistosomiasis und Hepatitis B/C

Bei 22 (22,4%) Patienten konnte sowohl eine Infektion durch Schistosomen als auch eine chronische Hepatitis B (HBsAg positiv) und bei einem Patienten sowohl eine Hepatitis C (HCV - RNA positiv) nachgewiesen werden.

Die Prävalenz der chronischen Hepatitis B, gemessen am HBsAg, beträgt bei den Patienten unserer Studie mit nachgewiesener Schistosomiasis, 35,5%. Die Prävalenz der chronischen Hepatitis C, mit einem positiven Nachweis von HCV – RNA, beträgt 1,6%.

Ergebnisse

Tabelle 4.2: Prävalenz der serologischen Marker für die Hepatitis B und C Infektion im Gesamtkollektiv und in Bezug auf eine nachgewiesene Schistosomiasis Infektion

	Gesamtkollektiv		Schistosomiasis nachgewiesen				p-Wert
			ja		nein		
	n = 98		n = 62		n = 36		
	n	%	n	%	n	%	
Hepatitis B - Marker							
Anti - Hbc	92	93.9%	58	93.5%	34	94.4%	0.61
HBs - Ag	31	31.6%	22	35.5%	9	25.0%	0.19
Hepatitis C - Marker							
Anti - HCV	3	3.1%	2	3.2%	1	2.7%	0.25
HCV - RNA	2	2.0%	1	1.6%	1	2.7%	0.47
Chronische HBV/HCV Infektion							
HBsAg <u>oder</u> HCV - RNA positiv	33	33.7%	23	37.1%	10	27.8%	0.12

4.3 Identifizierung der Studienteilnehmer und Gruppen

Es wurden 62 Studienteilnehmer identifiziert, die die Kriterien für eine hepato-lienale Schistosomiasis erfüllen. Es wurde bei ihnen der Nachweis einer stattgehabten Schistosomiasis Infektion erbracht und das Vorliegen einer portalen Hypertension durch die in der ÖGD nachgewiesenen Ösophagusvarizen bestätigt. Außerdem erfüllten sie keines der Ausschlusskriterien. In der folgenden Abbildung (Abb. 4.2) wird eine Gruppeneinteilung vorgenommen, nach dieser die Auswertung der Ergebnisse erfolgt.

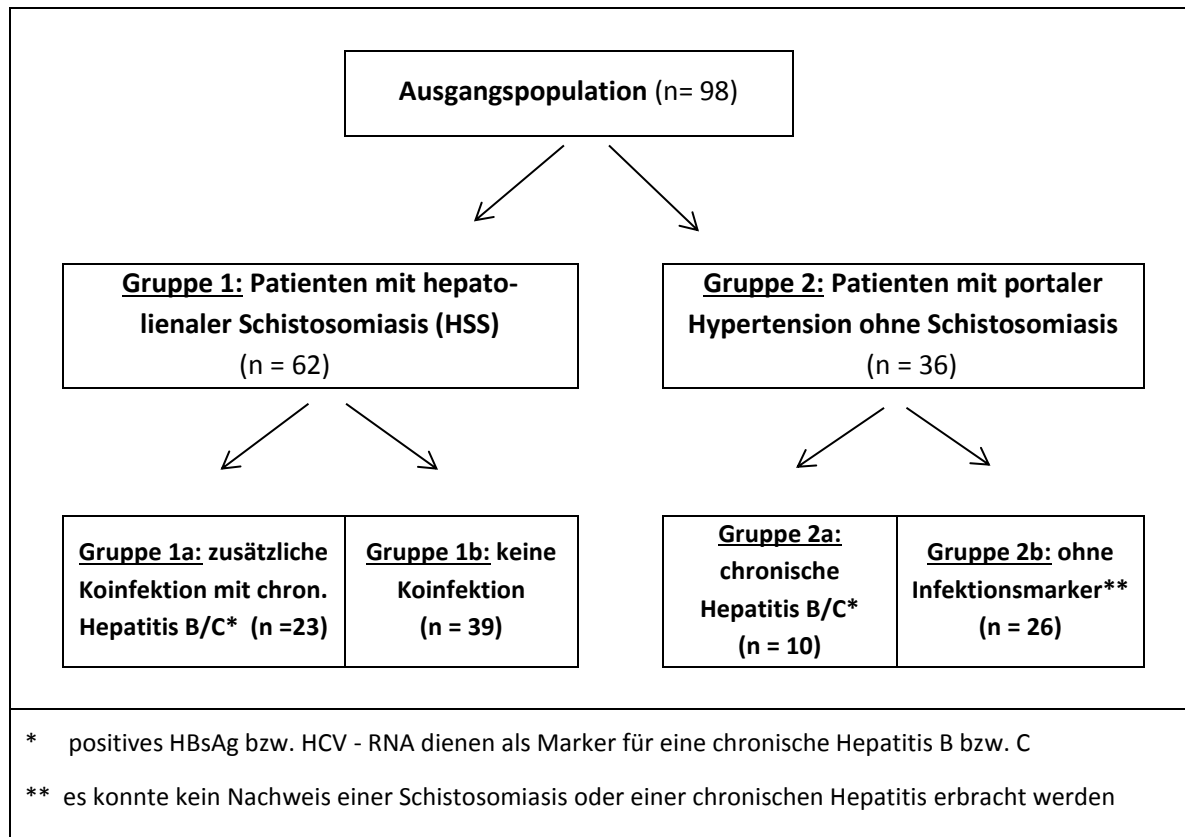


Abb. 4.2: Identifizierung der Studienteilnehmer und die folgende Gruppeneinteilung

4.4 Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis (Gruppe I)

Im Folgenden soll eine Auswertung der Untersuchungsergebnisse aller Studienteilnehmer mit einer nachgewiesenen *Schistosoma mansoni* Infektion (Gruppe I) folgen. Als Vergleichsgruppe dient Gruppe II, der alle untersuchten Patienten zugeordnet worden sind, bei denen keine Schistosomiasis festgestellt werden konnte.

4.4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter in der Gruppe 1 betrug $35 \pm 11,5$ Jahre und in Gruppe 2 $37 \pm 13,4$ Jahre. Die Altersverteilung war ähnlich der in der Ausgangspopulation mit dem größten Anteil in der Gruppe der 30 bis 39 Jährigen (42%). 10 der 62 Teilnehmer waren weiblich, das sind 19% im Vergleich zu 38% in der Gruppe 2. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2.

4.4.2 Risikofaktoren für eine *Schistosoma mansoni*-Infektion

Die Befragung ergab, dass bei 98% bzw. 86% der Patienten aus Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 eine Exposition zu *Schistosoma mansoni* stattgefunden hat. Ein Unterschied zu Gruppe 2 ist bei der Verteilung der Risikofaktoren zu erkennen, so gaben 34% bzw. 42% der Patienten der Gruppe 1 an Fischer zu sein bzw. in der Nähe des Viktoriasees zu leben, während dies in der Gruppe 2 nur 22% bzw. 31% sagten. Reisanbau als Risikofaktor war in der Gruppe 2 mit 33% am häufigsten genannt worden und bei 14% der Patienten konnten gar keine Risikofaktoren für eine Schistosomiasis gefunden werden.

Bei den Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B/C besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2.

Ergebnisse

Tabelle 4.3: Merkmale wie Alter, Geschlecht sowie Risikofaktoren für eine Infektion durch *Schistosoma mansoni* und Hepatitis B/C im Gesamtkollektiv, der Gruppe 1 und 2

	Gesamtkollektiv n = 98	Gruppe I n = 62	Gruppe II n = 36	p - Wert
Alter in Jahren				
Mittelwert \bar{x} + SD	35.3 ±12,2	35 ±11,5	37 ±13,4	NS
Geschlecht m/f	78/20	52/10	26/10	
Anteil an Frauen(%)	26%	19%	38%	0.13
Symptome				
keine	4 4%	4 6%	0 0%	
Hämatemesis	1 1%	1 2%	0 0%	
Meläna	5 5%	3 5%	2 6%	
beide	88 90%	54 87%	34 94%	NS
Exposition Schistosomiasis				
ja	92 94%	61 98%	31 86%	
nein	6 6%	1 2%	5 14%	0.02
Risikofaktoren Schistosomiasis				
keine	6 6%	1 1.5%	5 14%	
Nähe zum See	37 38%	26 42%	11 31%	
Reisanbau	26 26%	14 22.5%	12 33%	
Fischerei	29 30%	21 34%	8 22%	0.03
Praziquanteltherapie				
stattgefunden	60 61%	37 60%	23 64%	
nicht stattgefunden	38 39%	25 40%	13 36%	NS
Bluttransfusionen				
keine	26 27%	19 31%	7 19%	
einmalig	15 15%	10 16%	5 14%	
mehrmalig	57 58%	33 53%	24 67%	0.39
Skarifizierungen				
ja	36 37%	19 31%	17 47%	
nein	62 63%	43 69%	19 53%	NS
Varizengrad aus ÖGD				
Grad 1	4 4%	3 5%	1 3%	
Grad 2	21 21%	13 21%	8 22%	
Grad 3	73 75%	46 74%	27 75%	NS

4.4.3 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Hämatologie

Die Untersuchungen der Hämatologie umfassen die Bestimmung der Hämoglobin-, MCV-, Thrombozyten- und der Leukozytenwerte. Die mittlere Leukozytenzahl war in allen Gruppen im Normbereich und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Alle Ergebnisse der Hämatologie sind in Tabelle 4.4 dargestellt.

Der mittlere Hämoglobinwert und der mittlere MCV – Wert betragen in der Ausgangspopulation $7,9 \pm 3,2$ g/dl und $76 \pm 8,2$ fl. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 in Bezug auf Hämoglobin- und MCV – Wert ist in den Abbildungen 4.3 und 4.4 dargestellt. Die mittleren Hämoglobinwerte unterschieden sich mit 7,3 g/dl (95% Konfidenzintervall(CI) 6,6 – 8,0 g/dl) zu 9,0 g/dl (95%CI 7,8 – 10,1 g/dl) in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 deutlich ($p < 0.01$). Gruppe 1 wies außerdem einen signifikant niedrigeren mittleren MCV – Wert von 74 fl (95% CI 71,6 – 76,0 fl) zu 79 fl (95% CI 75,8 – 81,2 fl) auf ($p < 0.01$).

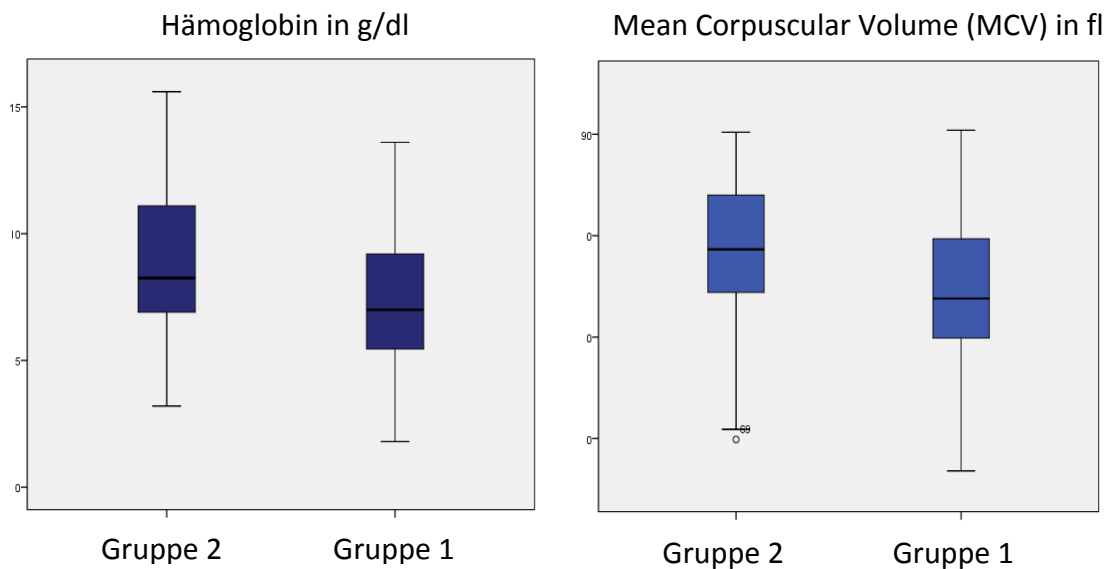


Abb. 4.3 und Abb. 4.4: Ergebnisse der hämatologischen Parameter Hämoglobin (in g/dl) und MCV (in fl) für die Gruppen 1 und 2

Ergebnisse

Eine hypochrome Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 13 bzw. 11,5 g/dl (für Männer bzw. Frauen) konnte bei unserer Ausgangspopulation in 90% der Fälle diagnostiziert werden. In 53% der Fälle handelte es sich um eine mikrozytäre Anämie. Abbildung 4.5 zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer schweren Anämie (Hämoglobinwert unter 6 g/dl) in Gruppe 1 mit 37% signifikant größer war ($p < 0.01$) als in Gruppe 2 mit 15%.

Als weiterer hämatologischer Parameter wurde die Thrombozytenzahl bestimmt. Unter allen untersuchten Patienten lag die mittlere Thrombozytenzahl bei $100 \times 10^6/\text{ml}$ (95% Konfidenzintervall $74 - 126 \times 10^6/\text{ml}$). Eine Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^6/\text{ml}$) und eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter $20 \times 10^6/\text{ml}$) wurde bei 79 (86%) bzw. 9 (10%) Patienten festgestellt, wobei kein Unterschied in Bezug auf eine Schistosomiasis oder Hepatitis B/C Infektion bestand.

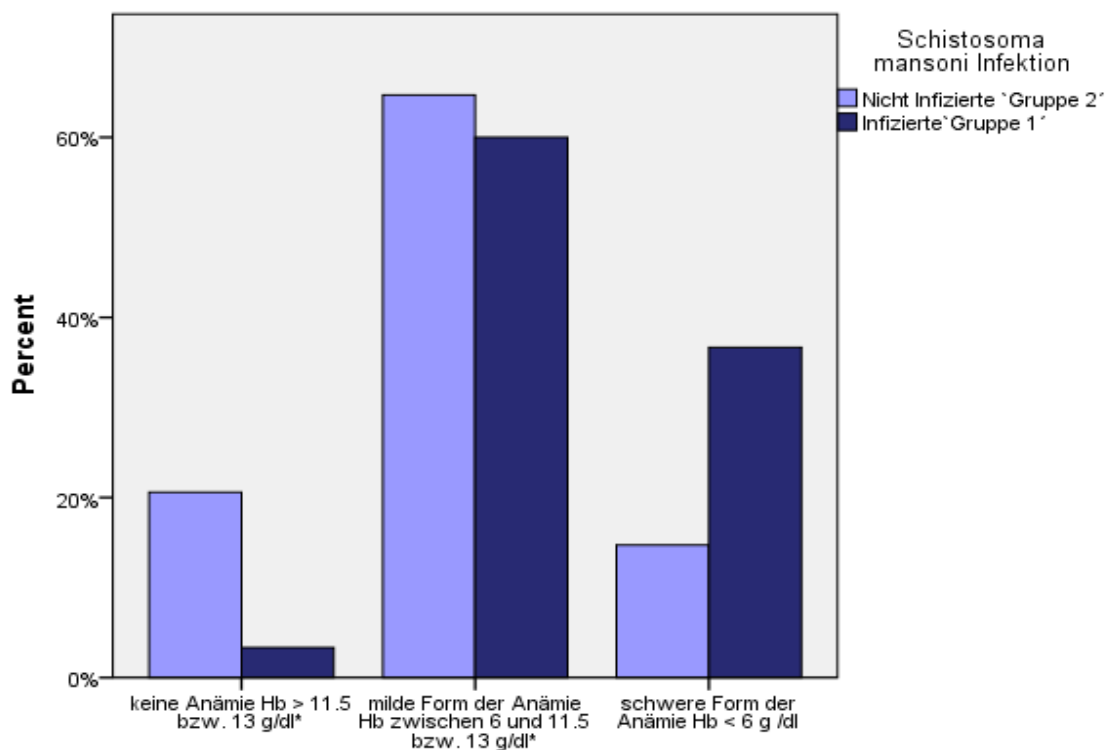


Abb. 4.5: Häufigkeit und Schwere einer Anämie in Gruppe 1 (Schistosomiasis nachgewiesen) und Gruppe 2 (keine Schistosomiasis)

Ergebnisse

Tabelle 4.4: Ergebnisse der Hämatologie für die Ausgangspopulation, Gruppe 1 und 2

Laborwerte	Gesamtkollektiv	Gruppe I		Gruppe II		p-Wert
		Schistosomiasis		keine Schistosomiasis		
Hämoglobin	n = 94	n = 60		n = 34		0.009
Mittelwert \bar{x} in g/dl (95%KI)	7.9 (7.3 - 8.5)	7.3 (6.6 - 8.0)		9.0 (7.8 - 10.1)		
Anämie - Schweregrad	n %	n %		n %		
keine Anämie	9 9.6%	2 3.3%		7 20.6%		0.005
milde Anämie	58 61.7%	36 60.0%		22 64.7%		
schwere Anämie	27 28.7%	22 36.7%		5 14.7%		
MCV	n = 88	n = 54		n = 34		0.003
Mittelwert \bar{x} in fl (95%KI)	75.6 (73.9 - 77.4)	73.8 (71.6 - 76.0)		78.5 (75.8 - 81.2)		
Anämie - Form	n %	n %		n %		0.001
normozytär 76 - 96 fl	42 47.7%	18 33.3%		24 70.6%		
mikrozytär < 76 fl	46 52.3%	36 66.7%		10 29.4%		
Thrombozytenzahl	n = 92	n = 59		n = 33		0.67
Mittelwert \bar{x} in $10^6/\text{ml}$ (95%KI)	100 (74.2 - 125.8)	88 (64 - 111)		122 (63 - 182)		
Thrombozytopenie (Tp)	n %	n %		n %		
keine Tp	13 14.0%	7 12.0%		6 18.0%		0.52
milde Tp	45 49.0%	31 52.0%		14 43.0%		
mittelschwere Tp	25 27.0%	14 24.0%		11 33.0%		
schwere Tp	9 10.0%	7 12.0%		2 6.0%		

Klinische Chemie

Um eine Aussage über einen eventuellen Leberzellschaden und die Leberfunktion machen zu können, wurden die Enzyme AST (Aspartat Aminotransferase), ALT (Alanin Aminotransferase), GGT (Gamma Glutamyltransferase), ALP (alkalische Phosphatase) und ChE (Cholinesterase) sowie das Bilirubin bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.5 dargestellt. Nach den Referenzbereichen der angewandten Tests zu urteilen, sind die mittleren Werte der AST, der ALP, der GGT und des Bilirubins in allen Gruppen leicht erhöht, während die ALT sich im

Ergebnisse

Normbereich befindet. Das Bilirubin zeigt in Gruppe 2 einen signifikant erhöhten Wert im Vergleich zu Gruppe 1. Die Cholinesterase liegt bei allen Patienten mit einem Mittelwert von 3398 U/l (95% Konfidenzintervall 3153 – 3643 U/l) deutlich unter dem unteren Grenzwert von 5320 U/l. Und schließlich nimmt das Kreatinin in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 einen signifikant höheren Mittelwert ein, wobei jedoch beide Werte sich im Normbereich befinden.

Tabelle 4.5: Ergebnisse der klinischen Chemie

Laborwerte Mittelwert (95%KI)	Gesamtkollektiv	Gruppe I Schistosomiasis	Gruppe II keine Schistosomiasis	p - Wert
AST (GOT) in U/l	51 (43.4 - 58.0)	51 (41.2 - 60.6)	50 (38.7 - 61.7)	0.69
ALT (GPT) in U/l	21 (18 - 24)	20 (17 - 23)	23 (17 - 30)	0.34
ALP in U/l	122 (103 - 140)	124 (102 - 147)	117 (81 - 152)	0.69
GGT in U/l	69.5 (57.2 - 81.8)	74.5 (57.4 - 91.5)	61 (44.2 - 77.7)	0.47
Cholinesterase in U/l	3398 (3153-3643)	3372 (3045-3699)	3442 (3065-3819)	0.41
Bilirubin gesamt in $\mu\text{mol/l}$	40 (33 - 46)	33 (30 - 39)	52 (37 - 67)	0.006
Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$	97 (90 - 103)	91 (84 - 99)	106 (95 - 117)	0.03

Urinanalyse mittels Reagenzteststreifen

Urinproben von allen Patienten wurden mittels Reagenzteststreifen semiquantitativ auf eine bestehende Hämaturie, Leukozyturie und Proteinurie hin untersucht. In der Ausgangspopulation wurden diese in 21%, 15% und 19% der Fälle festgestellt, alle Ergebnisse sind in Tabelle 4.6 dargestellt. Sowohl in Gruppe 1, der Schistosomiasis Infizierten Patienten, als auch in Gruppe 2, Patienten ohne Nachweis einer Schistosomiasis, wurde in 21% bzw. 22% der

Ergebnisse

Fälle eine Hämaturie aufgedeckt. Auch für eine Leukozyturie ergab sich mit jeweils 13% bzw. 19% der Fälle kein Unterschied zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2. Eine Proteinurie schließlich wurde in 31% der Fälle der Gruppe 2 und nur in 12% der Fälle der Gruppe 1 beobachtet ($p < 0.05$), innerhalb der Gruppe 2 konnte jedoch, in Bezug auf eine bestehende Proteinurie kein Unterschied zwischen chronisch HBV/HCV infizierten Patienten und solchen ohne Infektionsmarker für eine chronische Hepatitis, festgestellt werden.

Tab. 4.6: Ergebnisse der Urinanalyse für die Ausgangspopulation, Gruppe 1 und Gruppe 2

	Gesamtkollektiv		Gruppe I		Gruppe II		p - Wert
			Schistosomiasis		keine Schistosomiasis		
Hämaturie							
positiv	21	21.4%	13	21.0%	8	22.2%	0.5
negativ	77	98.6%	49	79.0%	28	77.8%	
Leukozyturie							
positiv	15	15.3%	8	12.9%	7	19.4%	0.28
negativ	83	84.7%	54	87.1%	29	80.6%	
Proteinurie							
positiv	19	19.4%	8	12.9%	11	30.6%	0.03
negativ	79	80.6%	54	87.1%	25	69.4%	

4.4.4 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung

Die abdominelle Ultraschalluntersuchung, durchgeführt nach dem Niamey Protokoll, gliederte sich in vier Teile. Die Bewertung des Leberparenchymusters im IP – Score und die Messung des Wanddurchmessers der segmentalen Portalvenenäste dienen dem Erkennen und Bewerten einer periportal Fibrose. Als Parameter für eine portale Hypertension wurde der Portalvenendurchmesser gemessen und Aszites und Kollateralvenen, wenn vorhanden, dokumentiert. Als letztes wurde die Größe von Leber und Milz gemessen. Alle Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung in Bezug auf die Gesamtpopulation und die Gruppen 1 und 2 sind in Tabelle 4.7 (Seite 53) dargestellt.

Ergebnisse

Periportale Fibrose – Leberparenchymmuster

Die qualitative Bewertung des Parenchymmusters der Leber wurde anhand von Vergleichsmustern A – F vorgenommen und im IP – Score mit den Punkten 0 – 8 bewertet, siehe Abbildung 4.6. Die Kriterien für eine Leberzirrhose waren erfüllt, wenn im Ultraschall ein inhomogenes Echobinnenmuster plus mindestens eines der folgenden Merkmale: unregelmäßige Oberfläche, Rarefizierung der Lebervenen oder Vergrößerung des Lobus caudatus festgestellt wurden.

Acht der insgesamt 98 Patienten wiesen im Ultraschall Zeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (X) auf. In 18 Fällen waren sowohl Zeichen einer Zirrhose als auch der periportalen Fibrose zu erkennen, was im Folgenden als Mischbild benannt wird. Bei einem Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose wurde außerdem ein Tumor im rechten Leberlappen entdeckt.

Muster	Bild	IP - Score
A	Normale Struktur	0
B	‘ Starry sky ’ - diffuse echogene Stellen	1
C	‘ ring echoes ’ and ‘ pipe stems ’ - echoreiche Ring- und Rohrformationen	2
D	‘ ruff around portal bifurcation ’ - grobe echoreiche Formationen um den Hauptstamm und die Portalvenenbifurkation	4
E	‘ patches ’ - echoreiche Flecken, die vom Hauptstamm in das Gewebe ziehen	6

Ergebnisse

F	`bands´and `streaks´ - echoreiche Streifen, die vom Hauptstamm und der Bifurkation durch das Gewebe ziehen und die Organoberfläche retrahieren	8
X Zirrhose	diffus vergrößerte Struktur, unregelmäßige Oberfläche, rarefizierte Lebervenen, abgerundeter kaudaler Leberrand	/
Y Steatosis	diffus erhöhte Echogenität, Verlust der Echogenität der Portalvenenäste, abgerundeter kaudaler Leberrand	/
Z	andere Abnormalitäten, z.B. Tumoren	/

Abb. 4.6: Darstellung der verschiedenen Vergleichsmuster für die Bewertung des Leberparenchyms und der Punktevergabe im dazugehörigen IP – Score

Ergebnisse

Abbildung 4.7 zeigt die Häufigkeiten der verschiedenen Muster in der Gruppe 1. Mit 8% ist der Anteil der Zirrhosen genauso hoch wie in der Ausgangspopulation und in Gruppe 2. Je nur 2% der 62 Patienten wurde das Muster B und C zugeordnet, D und E waren mit jeweils 27% und 35% am häufigsten vertreten. Es bestand kein Unterschied zu Gruppe 2.

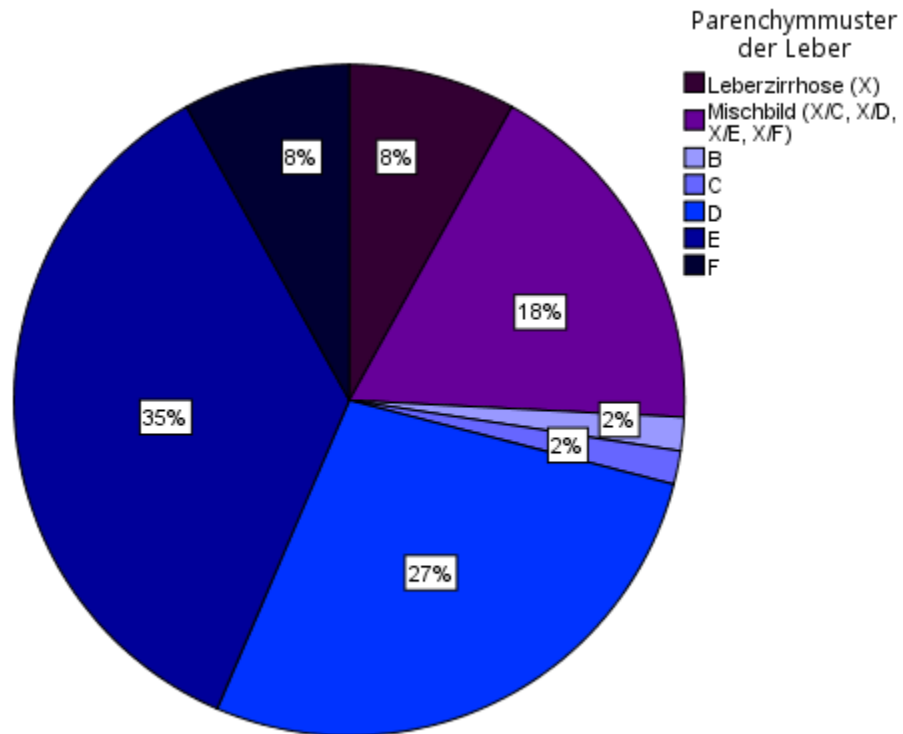


Abb. 4.7: Leberparenchymmuster der Schistosomiasis Infizierten (Gruppe 1)

Periportale Fibrose – Wanddurchmesser der segmentalen Portalvenen

Mittels Ultraschall wurden zwei bis drei Portalvenenäste zweiter Ordnung aufgesucht und der Wanddurchmesser bestimmt. Das Niamey Protokolls liefert größenadaptierte Mittelwerte und Standardabweichungen, mithilfe derer die folgende Einteilung erstellt wurde:

- Normale Wanddicke: 2 Standardabweichungen oder weniger über dem Mittelwert (≤ 2 SD)

Ergebnisse

- Verbreitert: 2 bis 4 Standardabweichungen über dem Mittelwert ($2 < x < 4 \text{ SD}$)
- Stark verbreitert: mehr als 4 Standardabweichungen ($> 4 \text{ SD}$)

Die Untersuchungen zeigten in 53% der Schistosomiasis-Patienten (Gruppe 1) keine verbreiterten Portalvenenwände und somit keine messbare periportale Fibrose, während 29% verbreiterte und 18% stark verbreiterte Portalvenenwände aufwiesen. In der Gruppe 2 fielen die Anteile verbreiteter und stark verbreiteter mit 22% und 11% kleiner aus, 67% wiesen hier keine periportale Fibrose auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

Abbildung 4.8 zeigt die Verteilung in Gruppe 1.

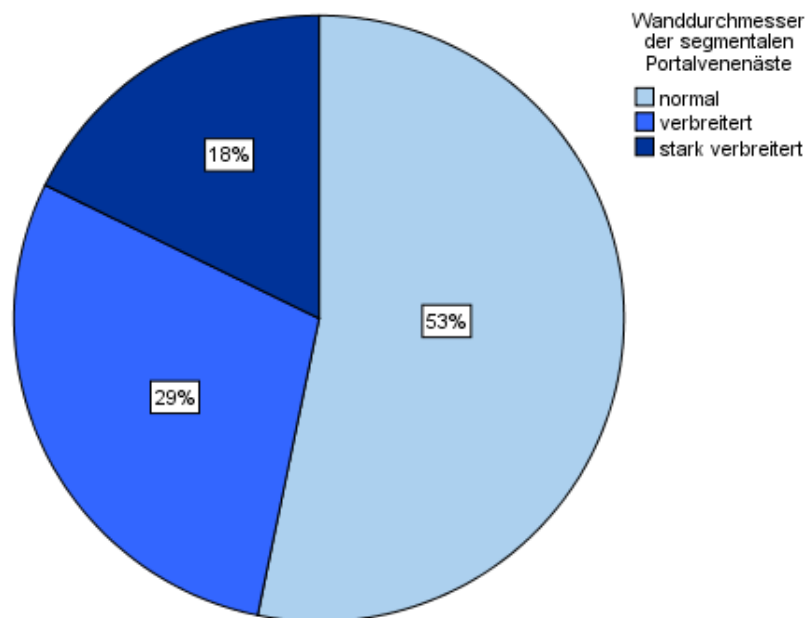


Abb. 4.8: Wanddicke der segmentalen Portalvenenäste als quantitatives Maß einer periportalen Fibrose in der Gruppe der *Schistosoma mansoni* Infizierten (Gruppe 1)

Ergebnisse

Portale Hypertension – Portalvenendurchmesser

Um das Vorliegen einer portalen Hypertension sonografisch zu untersuchen, wurde der Portalvenendurchmesser bestimmt und nach vorhandenem Aszites geschaut. Der Durchmesser der Portalvene, gemessen an der Leberpforte, wurde ebenso wie die Wanddicke der Portalvenenäste anhand größenadaptierter Normwerte in die folgenden Kategorien eingeteilt:

- Normal: 2 Standardabweichungen oder weniger über dem Mittelwert (≤ 2 SD)
- Erweitert: 2 bis 4 Standardabweichungen über dem Mittelwert ($2 < x < 4$ SD)
- Stark erweitert: mehr als 4 Standardabweichungen über dem Mittelwert (> 4 SD)

Der mittlere Portalvenendurchmesser betrug in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 $16,4 \pm 2,54$ mm bzw. $15,4 \pm 2,05$ mm, der Unterschied war schwach signifikant ($p < 0.05$). 94% der Ausgangspopulation hatte eine erweiterte oder stark erweiterte Portalvene. Unter den Schistosomiasis-Patienten hatten 34% bzw. 61% eine erweiterte bzw. stark erweiterte Portalvene.

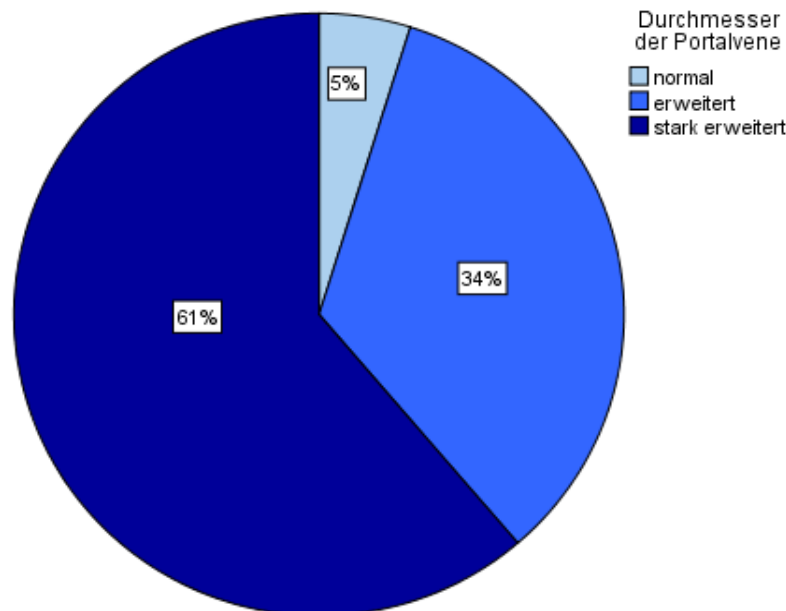


Abb. 4.9: Darstellung des Portalvenendurchmessers in der Gruppe (1) der Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis

Ergebnisse

Portale Hypertension – Aszites

Aszites konnte in 37% (n = 23) bzw. 36% (n = 13) der Fälle in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 festgestellt werden. Demzufolge lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

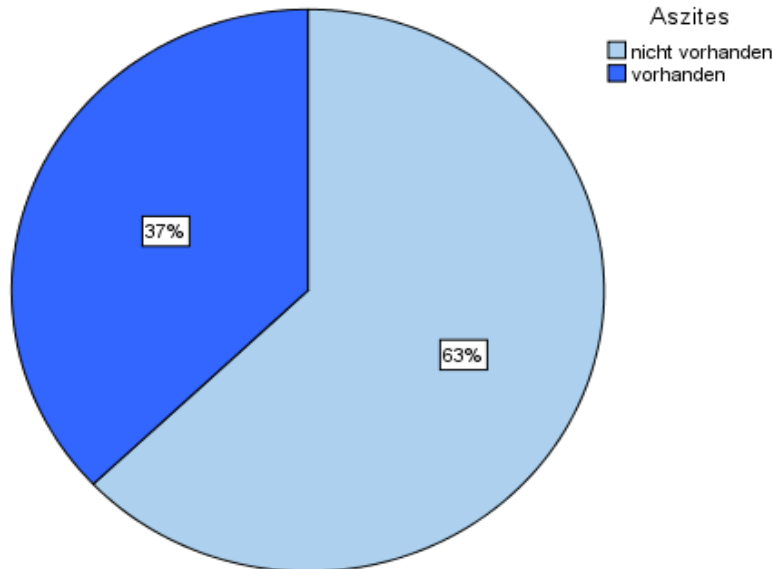


Abb. 4.10: Aszites als Zeichen der portalen Hypertension in Gruppe 1

Organometrie – Leber

Hepatomegalie sowie Atrophie der Leber können Folge einer hepato-lienalen Schistosomiasis sein. Der rechte und linke Leberlappen wurden im Sonogramm in sagittalen Schnitten, rechts medioklavikulär bzw. links parasternal, ausgemessen. Die Größe des linken Leberlappens betrug im Durchschnitt $112 \pm 20,1\text{mm}$ bzw. $103 \pm 16,2\text{mm}$ in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2. Der rechte Leberlappen hat im Durchschnitt $124 \pm 18,6\text{mm}$ bzw. $118 \pm 16,9\text{mm}$ in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 gemessen. Die bestehenden Unterschiede waren nicht signifikant.

Ergebnisse

Anhand größenadaptierter Normwerte aus dem Niamey Protokoll wurden die Messergebnisse des linken Leberlappens wie folgt eingeteilt:

- Normale Größe: 2 Standardabweichungen oder weniger über dem Mittelwert (≤ 2 SD)
- Vergrößert: mehr als 2 Standardabweichungen über dem Mittelwert (> 2 SD)

Und die des rechten Leberlappens dementsprechend:

- Normale Größe: 2 Standardabweichungen oder weniger unter dem Mittelwert (≤ 2 SD)
- Verkleinert: mehr als 2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert

Aus den Abmessungen wurde berechnet, dass 83% bzw. 73% in Gruppe 1 bzw. 2 einen vergrößerten linken Leberlappen aufwiesen. Der rechte Leberlappen war bei 97% bzw. 89% der Patienten aus Gruppe 1 bzw. 2 normal und nur in 3% bzw. 11% der Fälle verkleinert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Organometrie – Milz

Als letztes wurde bei jedem Patienten die Länge der Milz in longitudinaler Richtung gemessen. Nach größenadaptierten Normwerten wurde eine Einteilung der möglichen Splenomegalie vorgenommen:

- Keine Splenomegalie: 2 Standardabweichungen oder weniger über dem Mittelwert (≤ 2 SD)
- Moderate Splenomegalie: 2 bis 4 Standardabweichungen über dem Mittelwert ($2 < x < 4$ SD)
- Ausgeprägte Splenomegalie: mehr als 4 Standardabweichungen über dem Mittelwert (> 4 SD)

Die Länge der Milz betrug im Durchschnitt $21 \pm 4,0$ cm (95% Konfidenzintervall 20 - 22cm) in Gruppe 1 und $19 \pm 4,2$ cm (95% Konfidenzintervall 17,8 – 20,6 cm) in Gruppe 2. Der Unterschied ist schwach signifikant ($p < 0.05$).

Ergebnisse

Insgesamt hatten alle Patienten der Gruppe 1 eine Splenomegalie, davon waren 93,5% ausgeprägter und nur 6,5% moderater Form. In Gruppe 2 wurde in 92% der Fälle eine Splenomegalie festgestellt, davon wiederum waren 86% ausgeprägter und 6% moderater Form.

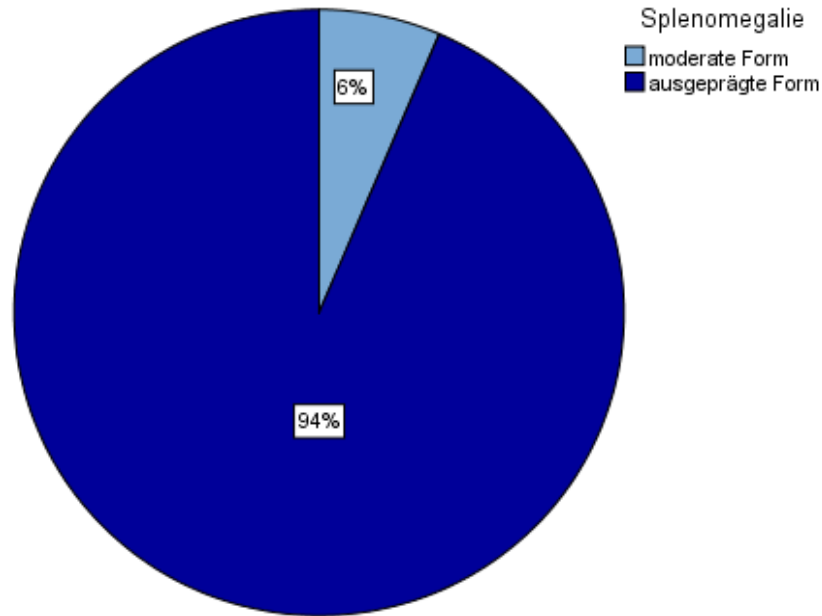


Abb. 4.11: Splenomegalieformen in Gruppe 1

Tabelle 4.7: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung für die Ausgangspopulation, Gruppe 1 (hepatolienale Schistosomiasis) und Gruppe 2 (keine Schistosomiasis) (NS = nicht signifikant)

	Gesamtkollektiv (n = 98)		Gruppe I (n = 62)		Gruppe II (n = 36)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Leberparenchymmuster							
B	1	1.0%	1	1.6%	0	0.0%	0.53
C	1	1.0%	1	1.6%	0	0.0%	
D	30	30.6%	17	27.4%	13	36.1%	
E	30	30.6%	22	35.5%	8	22.2%	
F	10	10.2%	5	8.1%	5	13.9%	
Mischbild (X/C,X/D,X/E,X/F)	18	18.4%	11	17.7%	7	19.4%	

Ergebnisse

Leberzirrhose (X)	8 8.2%	5 8.1%	3 8.3%	NS
Wanddurchmesser der segmentalen Portalvenenäste				
normal (≤ 2 SD)	57 58.2%	33 53.2%	24 66.7%	
verbreitert (> 2 SD + < 4 SD)	26 26.5%	18 29.0%	8 22.2%	
stark verbreitert (> 4 SD)	15 15.3%	11 17.7%	4 11.1%	0.19
Portalvenendurchmesser				
min/max Wert in mm	10.8/24.1			
Mittelwert \varnothing in mm (SD)	16.0 ± 2.40	16.4 ± 2.54	15.4 ± 2.05	0.05
normal (≤ 2 SD)	6 6.1%	3 4.8%	3 8.3%	
erweitert ($2 > x < 4$ SD)	36 36.7%	21 33.9%	15 41.7%	
stark erweitert (> 4 SD)	56 57.1%	38 61.3%	18 50.0%	NS
Aszites				
vorhanden	36 36.7%	23 37.1%	13 36.1%	
nicht vorhanden	62 63.3%	39 62.9%	23 63.9%	0.5
Größe des linken Leberlappens				
min/max Wert in mm	62/175			
Mittelwert \varnothing in mm (SD)	109 ± 19.1	112 ± 20.1	103 ± 16.2	0.07
normal (< 2 SD)	17 17%	9 17%	8 27%	
vergrößert (> 2 SD)	67 83%	45 83%	22 73%	NS
Größe des rechten Leberlappens				
min/max Wert in mm	89/174			
Mittelwert \varnothing in mm (SD)	122 ± 18.1	124 ± 18.6	118 ± 16.9	0.17
normal (< -2 SD)	88 94%	56 97%	32 89%	
verkleinert (> -2 SD)	6 6%	2 3%	4 11%	NS
Milzgröße				
min/max Wert in mm	118/331			
Mittelwert \varnothing in mm (SD)	204 ± 41	210 ± 40	192 ± 42	0.04
keine Splenomegalie	3 3%	0 0%	3 8%	
moderate Splenomegalie	6 6%	4 6.50%	2 6%	
ausgeprägte Splenomegalie	89 91%	58 93.50%	31 86%	0.08

4.5 Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und einer Koinfektion mit Hepatitis B/C (Gruppe 1a)

Im Folgenden soll die Gruppe der Schistosomiasis-Patienten betrachtet werden, die zusätzlich eine Koinfektion mit chronischer Hepatitis B oder Hepatitis C aufwies. Von den insgesamt 23 wurden 22 Patienten HbsAg positiv getestet und bei einem Patienten konnte in der PCR HCV – RNA nachgewiesen werden. Die Gruppe 1b, welche aus den Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis ohne Koinfektion gebildet wird, stellt hier die statistische Vergleichsgruppe dar.

4.5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Gruppe 1a lag der Altersdurchschnitt bei $34 \pm 9,3$ Jahren. 2 (9%) der Patienten waren weiblich und 21 (91%) männlich. Die Gruppe 1b bestand aus 38 Patienten, der Altersdurchschnitt lag hier bei $35 \pm 12,9$ Jahren und der Anteil der Frauen betrug 20,5% und war nicht signifikant höher als in Gruppe 1a. Ein Unterschied zur Ausgangspopulation und zu Gruppe 1b war in der Alters- und Geschlechtsverteilung nicht festzustellen. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 4.6 dargestellt.

4.5.2 Risikofaktoren für eine Hepatitis B/C Infektion

Bluttransfusionen

In der Befragung gaben 14 der 23 Patienten (61%) der Gruppe 1a an mehrere Bluttransfusionen in der Vergangenheit erhalten zu haben. Drei Patienten (13%) hatten nur einmalig und sechs Patienten (26%) noch keine Bluttransfusion bekommen. Es besteht kein Unterschied zu Gruppe 1b, in der 46%, 19% bzw. 35%, mehrmals, einmalig oder noch gar keine Bluttransfusionen erhalten haben.

Skarifizierungen

35% bzw. 28% der Patienten aus Gruppe 1a bzw. Gruppe 1b wiesen Skarifizierungen an Rumpf oder Extremitäten auf. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Ergebnisse

Frühere Behandlung einer Schistosomiasis

In Gruppe 1a hat eine Behandlung einer Schistosomiasis in der Vergangenheit in 70% der Fälle stattgefunden. 5 Patienten (22%) wurden dabei womöglich in den 70er Jahren mit parenteralen antischistosomalenen Medikamenten behandelt. Es besteht kein Unterschied zu Gruppe 1b, in der 9 Patienten (23%) möglicherweise mit parenteralen Medikamenten gegen Schistosomiasis behandelt wurden.

Tabelle 4.8: Alter, Geschlecht und Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B/C in der Gruppe 1a und 1b

	Gruppe 1a	Gruppe 1b	p - Wert
	Schistosomiasis + Koinfektion mit HBV/HCV	Schistosomiasis ohne Koinfektion	
	n = 23	n = 39	
Alter in Jahren			
Mittelwert \bar{x} (SD)	34 (9.3)	35 (12.9)	0.6
Geschlecht (m/f)	21/2	31/8	
Anteil der Frauen	9%	20.5%	0.14
Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B/C			
Bluttransfusionen	n %	n %	
keine erhalten	6 26.1%	13 33.3%	
einmalige Gabe	3 13.0%	7 17.9%	
mehrmalige Gabe	14 60.9%	19 48.7%	0.6
Skarifizierungen	n %	n %	
vorhanden	8 34.8%	11 28.2%	
nicht vorhanden	15 65.2%	28 71.8%	0.3
Frühere Behandlung einer Schistosomiasis	n %	n %	
nicht stattgefunden	8 35%	20 51%	
stattgefunden	15 65%	19 49%	NS
mit parenteralen Medikamenten	5 22%	9 23%	NS

Ergebnisse

4.5.3 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Hämatologie

Der Hämoglobinwert in Gruppe 1a bzw. Gruppe 1b betrug im Durchschnitt $7,2 \pm 2,7$ g/dl bzw. $7,3 \pm 2,7$ g/dl. Wie in Tabelle 4.7 zu erkennen, unterscheiden sich die beiden Gruppen in Bezug auf die Werte für Hämoglobin und MCV nicht signifikant. Während in Gruppe 1b 5,4% keine Anämie aufwiesen, lagen in Gruppe 1a alle Patienten mit den gemessenen Hämoglobinwerten unter den geschlechtsspezifischen Grenzwerten für eine Anämie. 14 von 23 Patienten litten in dieser Gruppe an einer milden Form der Anämie mit einem Hämoglobinwert größer 6 g/dl und in 9 Fällen handelte es sich um eine schwere Form der Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 6 g/dl. Der mittlere MCV – Wert lag in beiden Gruppen unter dem unteren Grenzwert von 76 fl. 60% bzw. 71% der Anämien in Gruppe 1a bzw. Gruppe 1b waren mikrozytärer Art.

Die mittlere Thrombozytenzahl lag in beiden Gruppen unterhalb von 150×10^6 /ml. In Gruppe 1b lag sie mit 66×10^6 /ml deutlich unter dem Mittelwert der Gruppe 1a mit 121×10^6 /ml, ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden. Eine schwere Form der Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl unter 20×10^6 /ml wurde bei 25% der Patienten der Gruppe 1b und bei 9% der Gruppe 1a beobachtet.

Tabelle 4.9: Laborwerte der Hämatologie der Gruppen 1a und 1b (*Grenzwerte für Frauen/Männer)

Laborwerte	Gruppe 1a	Gruppe 1b	p - Wert
	Schistosomiasis + Koinfektion mit HBV/HCV	Schistosomiasis ohne Koinfektion	
Hämoglobin	n = 23	n = 39	
Mittelwert \bar{x} in g/dl (95%KI)	7.2 (6.0 - 8.4)	7.3 (6.4 - 8.2)	0.8
Anämie - Schweregrad	n %	n %	
keine Anämie	0 0%	2 5.4%	
milde Anämie Hb <11.5/13g/dl*	14 60.9%	22 59.5%	
schwere Anämie Hb <6 g/dl	9 39.1%	13 35.1%	0.3
MCV	n = 20	n = 34	
Mittelwert \bar{x} in fl (95%KI)	74.3 (70.0 - 78.7)	73.5 (71.0 - 76.0)	0.7

Ergebnisse

Anämie - Form	n	%	n	%	
normozytär 76 – 96 fl	8	40%	10	29.4%	
mikrozytär < 76 fl	12	60%	24	70.6%	NS
Thrombozytenzahl	n = 23		n = 36		
Mittelwert x10 ⁶ /ml (95%KI)	121 (55 - 178)		66 (51 - 81)		0.04
Thrombozytopenie (Tp) in 10⁶/ml	n	%	n	%	
keine Tp > 150	4	17%	3	8%	
milde Tp 50 – 150	12	52%	19	53%	
mittelschwere Tp 20 – 50	5	22%	9	25%	
schwere Tp < 20	2	9%	5	14%	NS

Klinische Chemie

Wie in Abschnitt 4.4.3 *Klinische Chemie* schon beschrieben, wurde in der Studie eine Leberenzymdiagnostik durchgeführt, die die Messungen der Transaminasen AST und ALT, der GammaGT sowie der alkalischen Phosphatase beinhaltet. In Bezug auf Gruppe 1a ergaben sich die folgenden Ergebnisse: die AST war geringfügig erhöht und unterschied sich signifikant ($p < 0.05$) mit einem Mittelwert von 62 U/l (95% Konfidenzintervall 423,7 – 80,8 U/l) von einem Mittelwert von 44 U/l (95% Konfidenzintervall 33,5 – 55,1 U/l) in Gruppe 1b. Die ALT ist wie schon in der Gesamtgruppe 1 nicht erhöht. Die GammaGT bzw. die alkalische Phosphatase waren ebenfalls mit einem Mittelwert von 86 U/l bzw. 142 U/l in Gruppe 1a im Vergleich zu Gruppe 1b mit den Mittelwerten 68 U/l bzw. 114 U/l leicht erhöht. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht.

Außerdem wurde als Parameter für die Leberfunktion die Cholinesterase bestimmt. In der Gruppe 1a nahm diese einen Mittelwert von 3080 U/l (95% Konfidenzintervall 2412 – 3749 U/l) an und unterschied sich von dem Mittelwert der Gruppe 1b von 3544 U/l (95% Konfidenzintervall 3189 – 3899 U/l). Der Unterschied verdeutlichte sich bei der Betrachtung des Anteils an Patienten mit einem stark erniedrigten Cholinesterasewert von unter 2000 U/l. 24% der Patienten der Gruppe 1a gehörten diesem Anteil an, während in Gruppe 1b kein Patient

Ergebnisse

einen derart stark erniedrigten Cholinesterasewert aufwies. Der Unterschied war signifikant ($p < 0.01$).

Sowohl das Gesamtbilirubin als auch das Kreatinin zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Alle Ergebnisse der Laboruntersuchung sind in Tabelle 4.9 dargestellt.

Ergebnisse

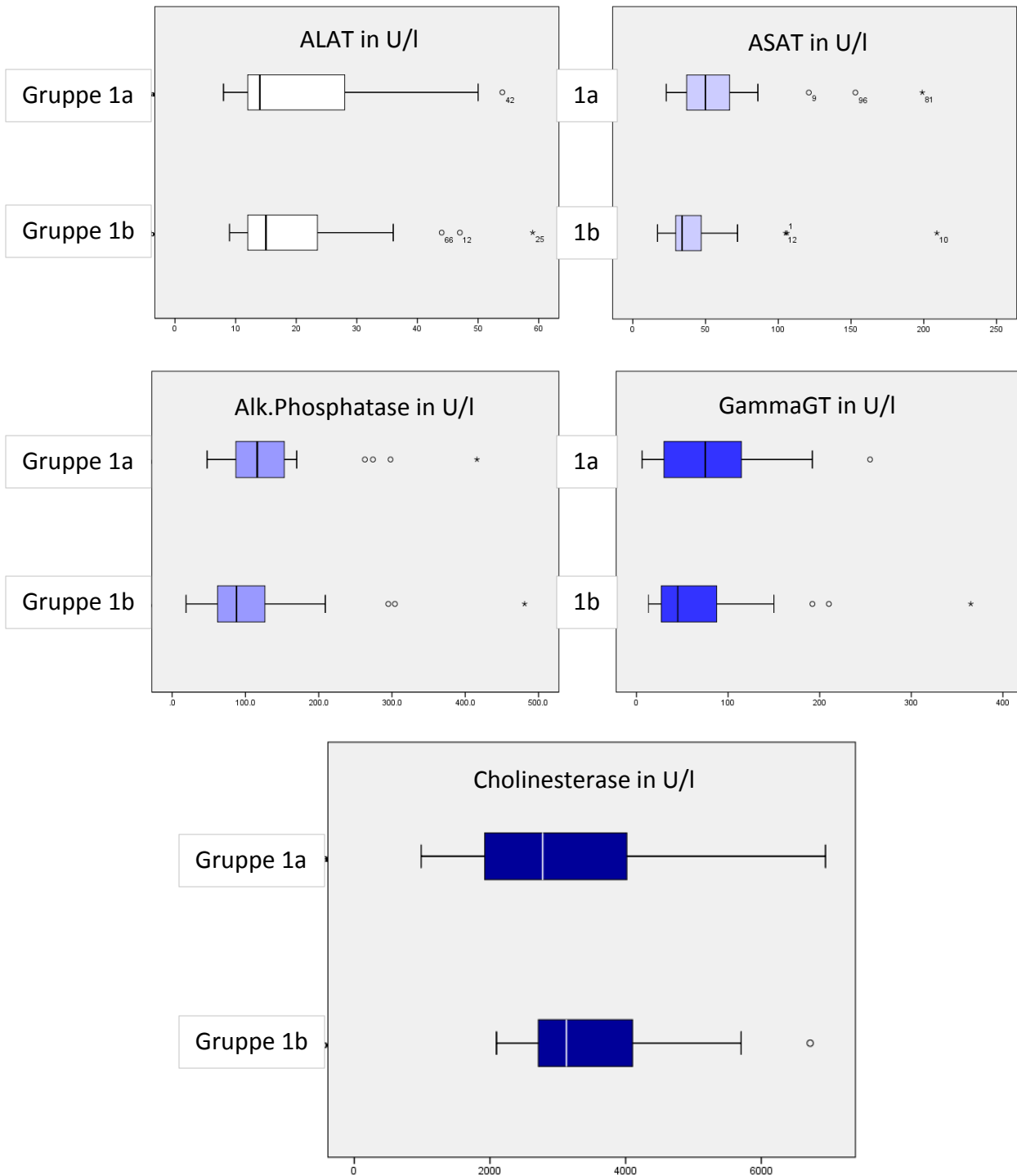


Abb. 4.12: Laborwerte der Leberenzymdiagnostik und der Cholinesterase für die Gruppen 1a und 1b (hepatolienale Schistosomiasis mit und ohne Koinfektion durch Hepatitis B/C)

Ergebnisse

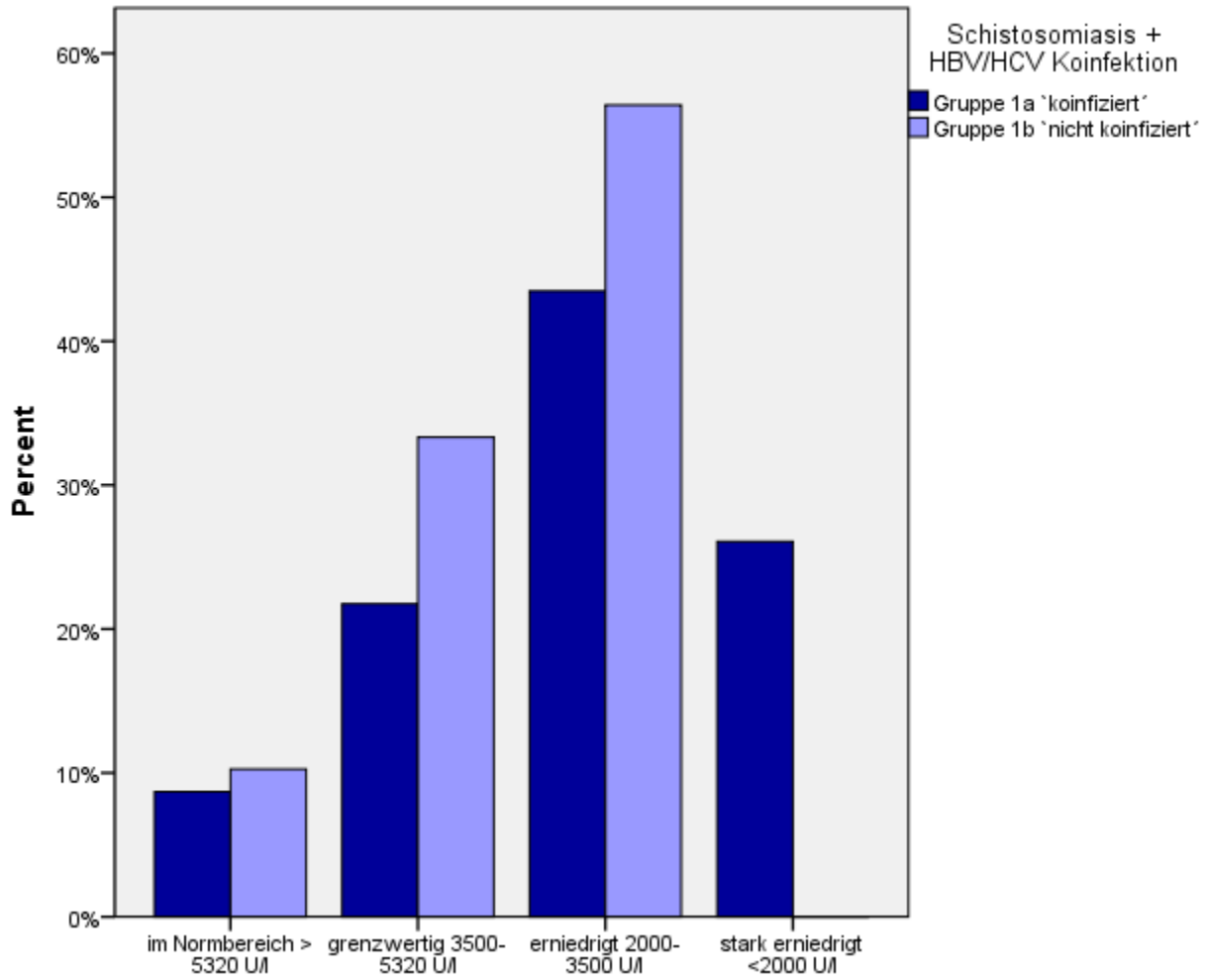


Abb. 4.13 : Stufeneinteilung der Cholinesterase und die zugeordneten Anteile der Gruppe 1 a und Gruppe 1b

Ergebnisse

Tabelle 4.10: Ergebnisse der Klinischen Chemie der Gruppen 1a und 1b

	Gruppe Ia	Gruppe Ib	
Laborwerte Mittelwerte \bar{x} (95% KI)	Schistosomiasis + Koinfektion mit HBV/HCV	Schistosomiasis ohne Koinfektion	p-Wert
ASAT (GOT) in U/l	62 (43.7 – 80.8)	44 (33.5 – 55.1)	0.01
ALAT (GPT) in U/l	20 (14.3 – 25.4)	20 (16.1 – 23.6)	0.7
AlkPho in U/l	142 (103 - 181)	114 (85.4 – 142.1)	0.06
GammaGT in U/l	86 (58.1 - 114.2)	68 (45.4 – 89.7)	0.19
Bilirubin in $\mu\text{mol/l}$	35 (22.4 – 47.8)	33 (27.0 – 38.1)	0.79
Cholinesterase in U/l	3080 (2412 - 3749)	3544 (3189 - 3899)	0.07
Cholinesterase in U/l klassifiziert	n %	n %	
im Normbereich > 5320	2 8.7%	4 10.3%	
grenzwertig 3500 - 5320	5 21.7%	13 33.3%	
erniedrigt 2000-3500	10 43.5%	22 56.4%	
stark erniedrigt < 2000	6 26.1%	0 0.0%	0.009
Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$	92 (75.5 – 107.9)	91 (82.4 – 99.9)	0.89

Ergebnisse

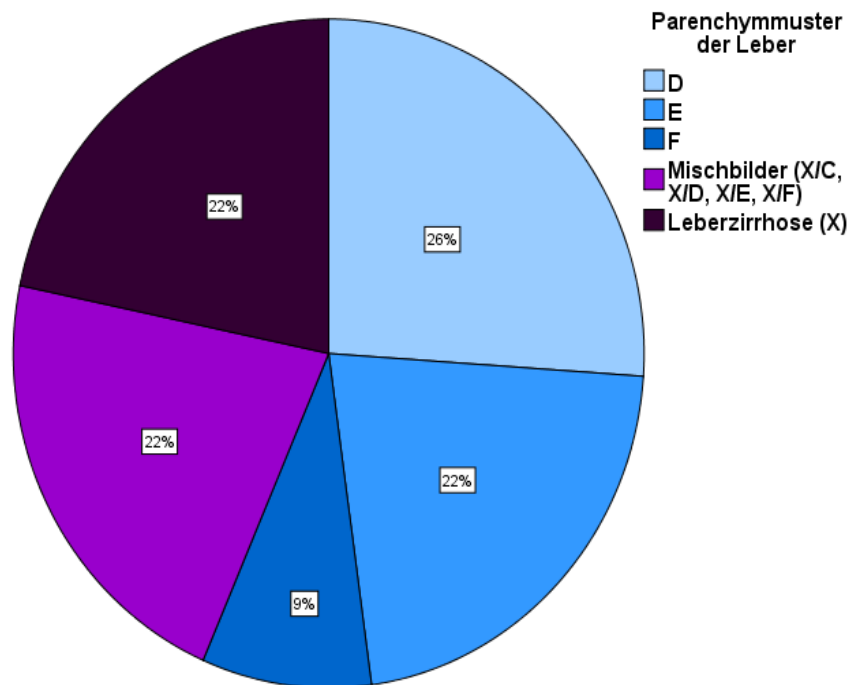
4.5.4 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung

Die Ultraschalluntersuchung gliederte sich, wie in Kapitel 4.4.4 beschrieben, in vier Teile. Im Folgenden sind die wichtigsten Ergebnisse für die Gruppe 1a und 1b einzeln dargestellt. Die vollständigen Daten sind der Tabelle 4.11 (Seite 66) zu entnehmen.

Periportale Fibrose – Leberparenchymmuster

Abbildung 4.14 zeigt die unterschiedliche Verteilung der Parenchymmuster in Gruppe 1a und 1b. Ein signifikanter Unterschied bestand in dem hohen Anteil an Leberzirrhose (22%) und 'Mischbildern' (22%) in Gruppe 1a ($p < 0.05$). Die Parenchymmuster B und C sind in Gruppe 1a nicht vorhanden.

Gruppe 1a



Ergebnisse

Gruppe 1b

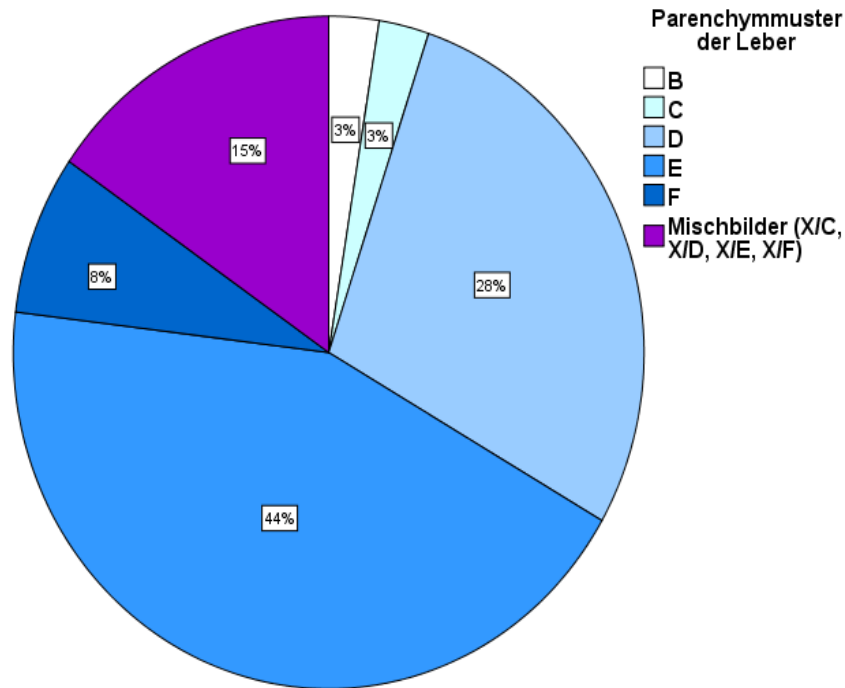


Abb. 4.14: Verteilung der Leberparenchymmuster in Gruppe 1a und Gruppe 1b

Periportale Fibrose – Wanddurchmesser der segmentalen Portalvenenäste

In Bezug auf die quantitative Messung der periportalen Fibrose unterschieden sich die beiden Gruppen 1a und 1b nicht voneinander. Die Messung der Wanddicke der Portalvenenäste zweiter Ordnung ergab, dass in Gruppe 1a bzw. Gruppe 1b in 61% bzw. 49% der Fälle eine normale Wanddicke vorlag. 22% bzw. 33% der Patienten wiesen erweiterte und 17% bzw. 18% stark erweiterte Portalvenenwände auf. Damit bestand auch kein Unterschied zur Gesamtgruppe 1 oder zur Ausgangspopulation.

Portale Hypertension – Portalvenendurchmesser und Aszites

Der mittlere Durchmesser der Portalvene betrug $15,9 \pm 2,0$ mm und unterschied sich nicht signifikant von dem Mittelwert, der in Gruppe 1b gemessen wurde, der $16,7 \pm 2,8$ mm betrug.

Aszites, als Zeichen der fortgeschrittenen Lebererkrankung, konnte in 52% der Patienten der Gruppe 1a mittels Ultraschall festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurde in Gruppe 1b in

Ergebnisse

nur 27% der Fälle Aszites nachgewiesen. Ein berechneter p-Wert von 0.05 bestätigte das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes.

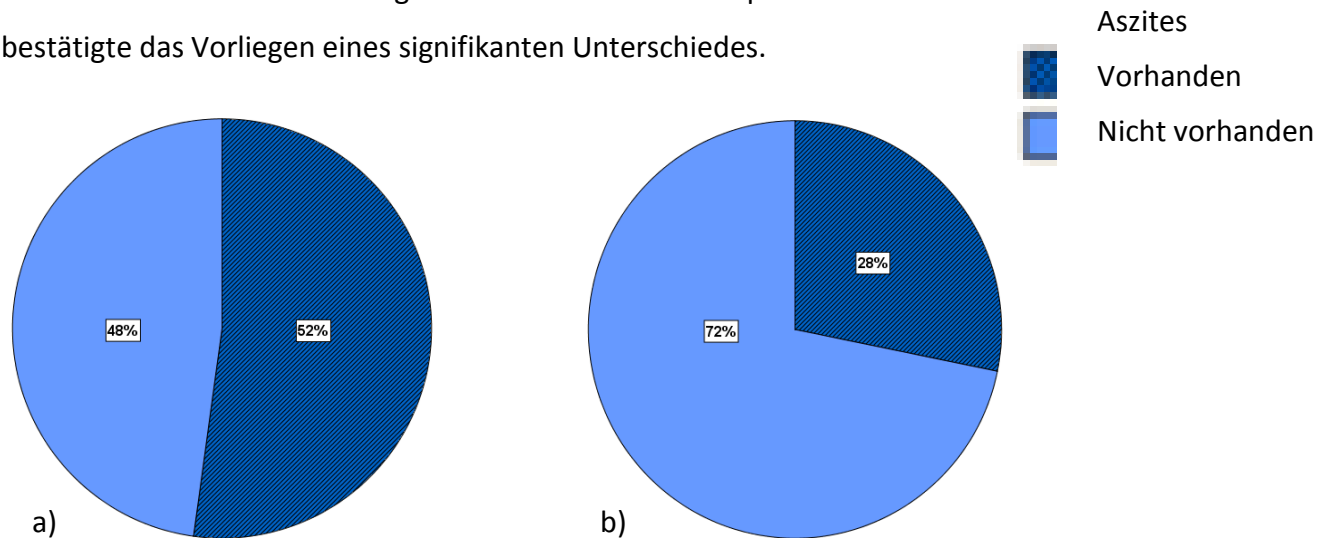


Abb. 4.15 : Häufigkeit des Vorliegens von Aszites in der Gruppe 1a(a) und 1b(b)

Organometrie – Leber und Milz

Die Größe des linken und rechten Leberlappens der Gruppe 1a und 1b zeigte keine Abweichungen zu den Ergebnissen der Gesamtgruppe 1 auf. In Gruppe 1a bzw. 1b konnte in 78% bzw. 87% der Fälle ein vergrößerter linker Leberlappen und in 5% bzw. 3% der Patienten ein verkleinerter rechter Leberlappen anhand von Ultraschallmessungen festgestellt werden.

Es wurde eine durchschnittliche Milzlänge von 213 ± 40 mm bzw. 208 ± 40 mm in Gruppe 1a bzw. Gruppe 1b gemessen. 96% der Gruppe 1a wiesen eine ausgeprägte und nur 4% eine moderate Splenomegalie auf. Der Unterschied zu Gruppe 1b war nicht signifikant.

Ergebnisse

Tabelle 4.11 : Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung in den Gruppen 1a und 1b

	Gruppe 1a (n = 23)		Gruppe 1b (n = 39)		
Ultraschallergebnisse	Schistosomiasis + Koinfektion mit HBV/HCV		Schistosomiasis ohne Koinfektion HBV/HCV		p-Wert
Leberparenchymmuster	n	%	n	%	
B	0	0%	1	2.5%	
C	0	0%	1	2.5%	
D	6	26%	11	28%	
E	5	22%	17	44%	
F	2	9%	3	8%	
Leberzirrhose (X)	5	22%	0	0%	
Mischbild	5	22%	6	15%	0.03
Wanddurchmesser der segmentalen Portalvenenäste	n	%	n	%	
normal (≤ 2 SD)	14	61%	19	49%	
verbreitert ($2 < x < 4$ SD)	5	22%	13	33%	
stark verbreitert (> 4 SD)	4	17%	7	18%	0.25
Portalvenendurchmesser					
Mittelwert \emptyset in mm (SD)	15.9	± 2.0	16.7	± 2.8	0.8
normal (≤ 2 SD)	2	9%	1	3%	
erweitert ($2 < x < 4$ SD)	9	39%	12	30.5%	
stark erweitert (> 4 SD)	12	52%	26	66.5%	NS
Aszites	n	%	n	%	
vorhanden	12	52%	11	28%	
nicht vorhanden	11	48%	28	72%	0.05
Größe des linken Leberlappens					
Mittelwert \emptyset in mm (SD)	109	± 24	114	± 17.5	0.27
normal	5	22%	4	13%	
vergrößert	18	78%	27	87%	NS
Größe des rechten Leberlappens					
Mittelwert \emptyset in mm (SD)	123	± 22.3	124	± 16.6	0.8
normal (< -2 SD)	20	95%	36	97%	
verkleinert (> -2 SD)	1	5%	1	3%	NS

Ergebnisse

Milzgröße			
Mittelwert \bar{x} in mm (SD)	213 \pm 40	208 \pm 40	0.4
keine Splenomegalie	0 0%	0 0%	
moderate Splenomegalie	1 4%	3 8%	
ausgeprägte Splenomegalie	22 96%	36 92%	NS

4.6 Patienten mit chronischer Hepatitis B/C Infektion (Gruppe IIa)

Im Folgenden soll die Gruppe der Patienten beleuchtet werden, bei denen Marker für eine chronische Hepatitis B – oder Hepatitis C – Infektion jedoch keine Schistosomiasis nachgewiesen werden konnte. Bei insgesamt zehn Patienten wurde in neun Fällen eine chronische Hepatitis B und in einem Fall eine chronische Hepatitis C festgestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.11 den Gruppen 1a und 1b gegenüber vergleichend dargestellt.

4.6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Gruppe 2a bestand aus 9 männlichen und einem weiblichen Patienten. Der Altersdurchschnitt lag mit $39 \pm 15,9$ Jahren nicht signifikant über dem der Gruppen 1a und 1b.

4.6.2 Risikofaktoren für eine Infektion mit Schistosomen bzw. Hepatitis B/C

In der Gruppe 2a gab nur ein Patient an (10%) als Fischer auf dem Viktoriasee zu arbeiten, genauso viele Patienten wiesen gar keine Risikofaktoren für eine Schistosomeninfektion auf. Bei der Mehrzahl (80%) wurde das Kultivieren von Reis als Hauptrisikofaktor genannt. Der Unterschied zwischen den Gruppen in der Verteilung der Risikofaktoren ist hier mit einem p – Wert von unter 0.001 signifikant.

In Bezug auf die Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B/C ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Jedoch fiel auf, dass 80% der Patienten der Gruppe 2a angaben mehrmals Bluttransfusionen in der Vergangenheit erhalten zu haben. Außerdem wiesen 60% dieser Patienten Skarifizierungen am Körper auf, während dies in nur

Ergebnisse

35% bzw. 28% der Fälle der Gruppe 1a bzw. 1b der Fall war. Der Anteil der Patienten, die womöglich parenteral antischistosomal behandelt worden sind, ist in der Gruppe 2a mit 40% nicht signifikant höher als in den anderen Gruppen.

Tabelle 4.12: Alters- und Geschlechtsverteilung; Risikofaktoren für eine Schistosomiasis und Hepatitis Infektion in den Gruppen 1a, 1b und 2a

	Gruppe Ia	Gruppe Ib	Gruppe IIa	p - Wert
	Schistosomiasis + Koinfektion mit HBV/HCV n = 23	Schistosomiasis ohne Koinfektion mit HBV/HCV n = 39	chron. HBV/HCV Infektion ohne Schistosomiasis n = 10	
Alter in Jahren Mittelwert \bar{x} (SD)	34 (9.8)	35 (12.5)	39 (15.9)	NS
Geschlecht (m/f) Anteil der Frauen	21/2 9%	31/8 21%	9/1 10%	0.1
Risikofaktoren für eine Schistosomiasis Infektion				
keine	1 4%	0 0%	1 10%	< 0.001
Nähe zum See	5 22%	21 54%	0 0%	
Reisanbau	7 30%	7 18%	8 80%	
Fischerei	10 44%	11 28%	1 10%	
Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B/C				
Bluttransfusionen	n %	n %	n %	NS
keine erhalten	6 26%	13 33%	0 0%	
einmalige Gabe mehrmalige Gabe	3 13% 14 61%	7 18% 19 49%	2 20% 8 80%	
Skarifizierungen	n %	n %	n %	NS
vorhanden nicht vorhanden	8 35% 15 65%	11 28% 28 72%	6 60% 4 40%	
Frühere Behandlung einer Schistosomiasis	n %	n %	n %	NS
nicht stattgefunden stattgefunden	8 35% 15 65%	20 51% 19 49%	4 40% 6 60%	
mit parenteralen Medikamenten	5 22%	9 23%	4 40%	

4.6.3 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Hämatologie

Wie schon in der Auswertung der Gesamtgruppen 1 und 2 festgestellt wurde, lag der mittlere Hämoglobinwert der Patienten ohne Schistosomiasis (Gruppe 2a) mit 9,5 g/dl (95% Konfidenzintervall 7,4 – 11,5 g/dl) deutlich über dem der Patienten mit Schistosomeninfektion (Gruppe 1a und 1b) mit 7,2 bzw. 7,3 g/dl. Der mittlere MCV – Wert der Gruppe 2a betrug 78,4 fl, er lag damit im Normbereich und über dem der Gruppen 1a und 1b. Die Thrombozytenzahl war mit $66 \times 10^6/\text{ml}$ in der Gruppe 1b am niedrigsten, die Unterschiede zu den anderen Gruppen waren jedoch nicht signifikant.

Klinische Chemie

Die Leberenzymdiagnostik zeigte, dass in der Gruppe der Koinfizierten (Gruppe 1a) die größten Abweichungen zur Norm vorlagen. Im Vergleich zur Gruppe 1b und 2a lag die AST hier bei durchschnittlich 62,3 U/l im Gegensatz zu 44,3 bzw. 53,9 U/l in den Gruppen 1b und 2a ($p < 0.05$). Die ALT war in keiner der drei Gruppen erhöht und unterschied sich auch nicht zwischen ihnen. Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse der Alkalischen Phosphatase (ALP) sowie der GammaGT (GGT) fiel auf, dass die höchsten Werte in der Gruppe 1a, 142 U/l sowie 86,1 U/l und die niedrigsten in der Gruppe 2a, 102 U/l sowie 51,6 U/l gemessen wurden. Die Werte der ALP und GGT lagen auch in der Gruppe 1b, der Schistosomiasis Patienten ohne Koinfektion, über denen der Patienten mit chronischer Hepatitis ohne Schistosomiasis (Gruppe 2a). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Cholinesterase nahm mit 3080 U/l den niedrigsten Wert in der Gruppe 1a an, gefolgt von der Gruppe 2a und schließlich der Gruppe 1b, mit den Werten 3321 U/l und 3544 U/l. Der Unterschied verdeutlichte sich bei der Aufteilung der Gruppen in die einzelnen Kategorien der Cholinesterase. Eine stark erniedrigte Cholinesterase mit einem Mittelwert unter 2000 U/l lag nur in 0% bzw. 10% der Fälle in Gruppe 1b bzw. 2a jedoch in 26% der Fälle der Gruppe 1a vor ($p < 0.05$).

Ergebnisse

Tabelle 4.13: Laborergebnisse der Hämatologie und Klinischen Chemie der Gruppen 1a, 1b und 2a im Vergleich

	Gruppe Ia	Gruppe Ib	Gruppe IIa	
Laborwerte Hämatologie und Klinische Chemie Mittelwert (95%KI)	Schistosomiasis + Koinfektion mit HBV/HCV	Schistosomiasis ohne Koinfektion mit HBV/HCV	chron. HBV/HCV Infektion ohne Schistosomiasis	p - Wert
Hämoglobin in g/dl	n = 23 7.2 (6.0 - 8.4)	n = 37 7.3 (6.4 - 8.2)	n = 10 9.5 (7.4 - 11.5)	0.06
MCV in fl	n = 20 74.3 (70.0 - 78.7)	n = 34 73.5 (71.0 - 76.0)	n = 10 78.4 (73.2 - 83.6)	NS
Thrombozytenzahl in 10 ⁶ /ml	n = 23 121.4 (55.2 - 177.5)	n = 34 65.9 (51.0 - 80.8)	n = 10 92 (40 - 144)	NS
ASAT (GOT) in U/l	62.3 (43.7 - 80.8)	44.3 (33.5 - 55.1)	53.9 (32.1 - 75.6)	0.03
ALAT (GPT) in U/l	20 (14.3 - 25.4)	19.8 (16.1 - 23.6)	25.7 (8.9 - 42.4)	NS
AlkPho in U/l	142 (102.8 - 180.8)	114 (85.4 - 142.1)	102 (79 - 125)	NS
GammaGT in U/l	86.1 (58.1 - 114.2)	68 (45.4 - 89.7)	51.6 (36.1 - 67.0)	NS
Bilirubin in µmol/l	35.1 (22.4 - 47.8)	32.6 (27.0 - 38.1)	37.2 (28.0 - 46.4)	NS
Cholinesterase in U/l	3080 (2412 - 3749)	3544 (3189 - 3899)	3321 (2395 - 4246)	NS
Cholinesterase in U/l klassifiziert im Normbereich >5320 grenzwertig 3500 - 5320 erniedrigt 2000 - 3500 stark erniedrigt < 2000	n % 2 8.0% 5 21.7% 10 43.5% 6 26.1%	n % 4 11% 13 33% 22 56% 0 0%	n % 0 0% 5 50% 4 40% 1 10%	0.03
Kreatinin in µmol/l	88 (73 - 104)	91 (82.4 - 98.9)	107 (78.3 - 134.8)	NS

4.6.4 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung

Auf die Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten der Gruppen 1a und 1b wurde schon in Kapitel 4.5.4 näher eingegangen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Patienten mit chronischer Hepatitis B/C Infektion ohne Schistosomiasis (Gruppe 2a) beleuchtet werden.

Periportale Fibrose – Leberparenchymmuster und Wanddurchmesser der Periportalvenen

In Bezug auf das Leberparenchymmuster war auffällig, dass keiner der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B bzw. C aber ohne Schistosomiasis eine Leberzirrhose in der durchgeführten Ultraschalluntersuchung aufwies. Bei 30% der Patienten wurde ein Mischbild aus Zirrhose und Fibrose beschrieben und bei weiteren 70% wurden fortgeschrittene Fibrosestadien beobachtet.

Die Messung des Wanddurchmessers einiger Periportalvenen zeigte keine verbreiterten oder fibrosierten Portalvenenäste bei den Patienten der Gruppe 2a. Dies steht ganz im Gegensatz zu den Ergebnisse der Gruppen 1a und 1b, bei denen bei jeweils 39% bzw. 51% eine Fibrose festgestellt wurde ($p < 0.05$).

Portale Hypertension – Portalvenendurchmesser und Aszites

Wie aus der Tabelle 4.13 zu erkennen, war die Portalvene der meisten Patienten der Gruppe 2a mit einem mittleren Durchmesser von $16,2 \pm 1,5$ mm deutlich erweitert. Ein signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen lag nicht vor.

Weiterhin wurde in der Abdomensonografie in 50% der Fälle Aszites festgestellt, ein ebenso hoher Anteil (52%) wie er in der Gruppe 1a beobachtet wurde.

Organometrie – Leber und Milz

Wie schon in den Gruppen 1a und 1b beobachtet, lag auch in der Gruppe 2a eine Vergrößerung des linken Leberlappens bei 87% der Patienten vor. Der rechte Leberlappen war dagegen nicht auffällig und die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede zu den anderen Gruppen auf.

Ergebnisse

Alle Patienten der Gruppe 2a (n = 10) wiesen eine ausgeprägte Splenomegalie auf. Mit einem mittleren Durchmesser der Milz von 203 ±40.2mm lag kein signifikanter Unterschied zu den Gruppen 1a und 1b mit den mittleren Durchmessern von 213 ±40mm und 208 ±40mm vor.

Tabelle 4.14: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung für die Gruppen 1a, 1b und 2a

	Gruppe Ia	Gruppe Ib	Gruppe IIa	
Ultraschallergebnisse	Schistosomiasis + Koinfektion mit HBV/HCV	Schistosomiasis ohne Koinfektion mit HBV/HCV	chron. HBV/HCV Infektion ohne Schistosomiasis	p-Wert
	n = 23	n = 39	n = 10	
Leberparenchymmuster	n %	n %	n %	
B	0 0%	1 2.5%	0 0%	
C	0 0%	1 2.5%	0 0%	
D	6 26%	11 28%	5 50%	
E	5 22%	17 44%	0 0%	
F	2 9%	3 8%	2 20%	
Mischbild (X/C,X/D,X/E,X/F)	5 22%	6 15%	3 30%	
Leberzirrhose (X)	5 22%	0 0%	0 0%	0.04
Wanddurchmesser der segmentalen Portalvenenäste	n %	n %	n %	
normal (≤2 SD)	14 61%	19 49%	10 100%	
verbreitert (>2 SD)	9 39%	20 51%	0 0%	0.01
Portalvenendurchmesser				
Mittelwert Ø in mm (SD)	15.9 ±2.0	16.7 ±2.8	16.2 ±1.5	NS
normal(≤2 SD)	2 9%	1 3%	0 0%	
erweitert (2> x < 4 SD)	9 39%	12 30.5%	2 20%	
stark erweitert (> 4 SD)	12 52%	26 66.5%	8 80%	NS
Aszites	n %	n %	n %	
vorhanden	12 52%	11 28%	5 50%	
nicht vorhanden	11 48%	28 72%	5 50%	0.15

Ergebnisse

Größe des linken Leberlappens				
Mittelwert \emptyset in mm (SD)	109 ±24	114 ±17.5	110 ±18.2	NS
normal	4 19%	5 15%	1 13%	
vergrößert	17 81%	28 85%	7 87%	NS
Größe des re. Leberlappens				
Mittelwert \emptyset in mm (SD)	123 ±22.3	124 ±16.6	123 ±19.9	NS
Milzgröße				
Mittelwert \emptyset in mm (SD)	213 ±40	208 ±40	203 ±40.2	NS
keine Splenomegalie	0 0%	0 0%	0 0%	
moderate Splenom.	1 4%	3 8%	0 0%	
ausgeprägte Splenom.	22 96%	36 92%	10 100%	NS

5 Diskussion

5.1 Reflektion der angewandten Methoden

Ziel der durchgeführten Studie war die Bestimmung der Koinfektionsrate von *Schistosoma mansoni* und Hepatitis B- und/oder C-Infektionen in einem ausgewählten Patientenkollektiv mit fortgeschrittener Lebererkrankung und portaler Hypertension. Es sollte weiterhin die Auswirkung der Koinfektion auf die Schwere der Lebererkrankung untersucht werden.

Für die prospektive Beobachtungsstudie wurden über einen Zeitraum von neun Monaten insgesamt 98 Patienten untersucht. Die klinischen Untersuchungen, Sonografien und Laboranalyse wurden vor Ort von der Autorin durchgeführt. Eine langjährige Kooperation des Missionsärztlichen Institutes und des Bugando Medical Center ermöglichten die enge Zusammenarbeit mit den Kollegen in Mwanza.

Mwanza und die umgebende Region gelten als Hochprävalenzgebiete für *Schistosoma mansoni* und *Sch. haematobium* Infektionen (WHO 2010, Rugemalila und Lwambo 1989). Studien zur Morbidität und Prävalenz der Schistosomiasis sind zahlreich und das Wissen ist umfangreich. Die Studienlage zu der gewählten Fragestellung, einer Koinfektion von viraler Hepatitis und Schistosomiasis und die Auswirkung auf die Schwere der Lebererkrankung, ist jedoch weltweit schwach. Der Großteil der Studien stammt hierbei aus Brasilien und Ägypten, einige wenige wurden in Äthiopien, dem Sudan und im Yemen durchgeführt. Es wurden bisher noch keine Studien zu diesem Thema in Ostafrika speziell in Tansania durchgeführt.

Das Bugando Medical Center in Mwanza, das größte Krankenhaus der Region mit einem Einzugsgebiet von über 13 Millionen Menschen, verfügt über eine gut ausgestattete Endoskopieeinheit. In dieser werden jährlich bis zu 1500 Ösophago-Gastro-Duodenoskopien und circa 500 Ösophagusvarizenligaturen vorgenommen. Damit war eine gute infrastrukturelle Grundlage zur Durchführung der Studie an Patienten mit fortgeschrittener portaler Hypertension gegeben.

Diskussion

Als teils staatliche teils kirchliche Einrichtung bietet das BMC neben anderen privaten Einrichtungen, die in Mwanza zur Verfügung stehen, eine finanzierbare Regelversorgung an. Jedoch können sich auch diese viele Menschen nicht leisten, so dass wir durch die Auswahl an Patienten, die sich am BMC und speziell in der Endoskopieabteilung des BMC vorstellen, einem Bias unterliegen. Zudem ist von einem weiteren Bias auszugehen, da die Studie nur Patienten einschließt, die im Krankenhaus behandelt werden. Die Ergebnisse von Feldstudien ergaben keinen Unterschied zwischen der Prävalenz der viralen Hepatitis bei Schistosomiasis-Infizierten und bei Nicht-Infizierten (Eltom 1991, X.-P. 1998). Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Studien, die an hospitalisierten Patienten durchgeführt wurden. Hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Prävalenzen festgestellt werden (Gad *et al.* 2001). Als Grundlage für diesen Unterschied zwischen Gemeinde- und Krankenhaus-basierten Studien wird die Selektion der Studienteilnehmer bei einem hospitalisierten Klientel genannt, die mit einem vorbestehenden erhöhten Morbiditätsrisiko höchstwahrscheinlich eine höhere Prävalenz an Hepatitis-Infektionen aufweist.

Generell kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung in der Region Mwanza entweder gar keine oder nur eine unzureichende medizinische Versorgung in den Distrikt-Krankenhäusern in Anspruch nimmt und aufgrund finanzieller Zwänge sich nicht im BMC vorstellt.

Trotz dieser Einschränkung konnte eine repräsentative Gruppe an Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien gewährleisteten, dass nur Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit portaler Hypertension und nachgewiesenen Ösophagusvarizen eingeschlossen wurden. Kinder unter 12 Jahren wurden aufgrund der Größenbeschränkung der Endoskope von der Studie ausgeschlossen. Eine fortgeschrittene Erkrankung ist jedoch in diesem Alter sehr selten.

Ein Ausschluss anderer Erkrankungen erfolgte auf Grundlage der Befragung. Nötige Testverfahren für Hämochromatose, Wilsonerkrankung, Autoimmunhepatitis und angeborene Lebererkrankungen waren vor Ort nicht vorhanden. Eine mögliche Exposition zu

Diskussion

Organophosphaten wurde nicht erfragt. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Teilnehmer der Studie zusätzlich eine Komorbidität durch diese Erkrankungen vorwiesen. Eine Testung auf HIV wurde aus ethischen Aspekten nicht durchgeführt. Patienten mit opportunistischen Erkrankungen einer HIV-Infektion sowie akuten Infektionserkrankungen wurden nach Befragung von der Studie ausgeschlossen. Eine erhöhte Morbidität durch eine Koinfektion mit HIV kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden (Barth *et al.* 2010).

Die Schistosomiasis-Serologie erfolgte nach dem Probentransport in dem Labor der Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Drei Testverfahren (ELISA, IFAT und IHA) zur Detektierung von Schistosomen-Antikörpern wurden durchgeführt. Das ELISA Verfahren ist ein Enzym-linked Immunoassay zum Nachweis von IgG Antikörpern durch unfraktionierte *Schistosoma mansoni* Ei-Antigene – SEA (soluble egg antigen). Dieses Verfahren hat eine Spezifität von 97% und eine Sensitivität für *Schistosoma mansoni* von 96% und für *Schistosoma haematobium* von 92%. Das Verfahren ist geeignet für das Screening von Patienten, erlaubt aber keine Unterscheidung zwischen den Schistosomenspezies (Turner *et al.* 2004). In einer Studie von Khalil *et al.* werden verschiedene serologische Tests zum Nachweis einer Schistosomiasis verglichen, hier erbrachten der IHA und der IFT gleiche Ergebnisse auch in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis (Khalil *et al.* 1994). Eine große Studie aus Burkina Faso, die alle drei genannten serologischen Tests mit verschiedenen Antigenen an 450 Teilnehmern testet, kam zu dem Ergebniss, dass aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und Anwendbarkeit in Feldstudien der IHA Test mit Eiantigen (SEA) zu empfehlen sei und aufgrund der guten Sensitivität und Spezifität der ELISA mit SEA die besten Ergebnisse erzielte (Sorgho *et al.* 2005). Laut de Vlas und Gryseels muss generell von einer höheren Rate an Schistosomen-Infektionen ausgegangen werden, als in parasitologischen Testverfahren nachgewiesen werden kann (de Vlas and Gryseels 1992). Vor allem der Nachweis chronischer Infektionen, wie sie in unserer Studie gehäuft vorliegen, ist in parasitologischen Verfahren schwierig, da sie häufig ohne oder nur mit geringer Eizahl im Stuhl verbunden sind. Auch der serologische Nachweis einer Infektion im chronischen Stadium ist schwierig. Es gibt Hinweise dafür, dass in chronischen Infektionen der Nachweis von Antikörpern in einem geringeren Prozentsatz als in

Diskussion

der akuten Infektion gelingt (Valli *et al.* 1997). Aufgrund der niedrigen Rate an nachgewiesenen Infektionen im ELISA und im IFT wurde in der SchiCo-Studie definiert, dass ein positives Ergebnis in einem der drei Tests, als Nachweis für eine Infektion mit *Schistosoma mansoni* bzw. *Sch. haematobium* gilt. Eine höhere Rate an Falsch-Positiven ist hierbei in Betracht zu ziehen bzw. kann nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurde der Nachweis von zirkulierenden kathodischen Antigenen (CCA) im Urin als Nachweis für eine floride Infektion mit *Schistosoma mansoni* bzw. *S. haematobium* angesehen. Die in Studien nachgewiesene Sensitivität des CCA-Tests liegt für *Schistosoma mansoni* über der für *Schistosoma haematobium* (Ashton *et al.* 2011).

Generell unterscheiden weder die serologischen Verfahren noch der Urinantigentest zwischen einer Infektion mit *Schistosoma mansoni* und *S. haematobium*. Ein Ausschluss von Patienten mit solitärer *Schistosoma haematobium* Infektion konnte durch die Anamnese und einem Vergleich der Ergebnisse von Serologie und Urinantigentest mit den Ergebnissen des Screenings auf Hämaturie gewährleistet werden. Eine Mischinfektion von *Schistosoma haematobium* und *S. mansoni* ist jedoch nicht sicher ausgeschlossen. In durchgeführten Studien zu Mischinfektionen der zwei Schistosomenspezies wird eine niedrigere hepatolienale Morbidität in diesen Infektionen beschrieben (Cunin *et al.* 2003, Koukounari *et al.* 2010). Dies bedeutet, dass eine Infektion durch *Schistosoma haematobium* wahrscheinlich keinen wesentlichen Einfluss auf die Schwere der Lebererkrankung in unserem Patientenklintel hat.

Die parasitologische Untersuchung der Stuhlproben wurde nach dem Transport nach Deutschland im Labor des Missionsärztliches Institutes in Würzburg durchgeführt. Zur Konservierung der Proben wurde Formalin hinzugegeben. Der parasitologische Nachweis von Schistosomeneiern nach Kato-Katz Methode ist der Goldstandard in der Diagnostik der akuten Schistosomen-Infektion. Die in unserer Studie durchgeführte Formol-Äther Methode hat eine vergleichbare Sensitivität wie die Kato-Katz-Methode. Beide Verfahren sind nicht geeignet zur Bestimmung der Prävalenz der floriden Schistosomiasis in Gebieten mit niedriger Endemierate (Enk *et al.* 2008).

Nach Anamnese und klinischer Untersuchung folgte die sonografische Untersuchung der Studienteilnehmer nach den Kriterien des WHO-Protokoll aus Niamey (Richter 1996). Die Ultraschalluntersuchung wird aufgrund der flexiblen Handhabung, einfachen nicht-invasiven Durchführung und den geringen Kosten als diagnostisches Werkzeug für die Beurteilung der Morbidität in Schistosomen-Infizierten bevorzugt (Pinto-Silva *et al.* 2010). Untersucher-spezifische Unterschiede traten nicht auf, da nur die Autorin die Untersuchung durchführte (Berhe *et al.* 2006). In Studien ist eine geringere Sensitivität des Ultraschalls im Vergleich zur Leberbiopsie beschrieben, jedoch überwiegt der Vorteil der nicht invasiven Untersuchungsform speziell in Endemiegebieten (Chiavaroli and Grima 2008, Li *et al.* 2011).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In der uns vorliegenden Studienpopulation sind die männlichen Teilnehmern mit über 60% in allen Gruppen in der deutlichen Mehrheit. Es sind keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen erkennbar. Zu erklären ist der hohe Anteil männlicher Teilnehmer zum Einen durch eine höhere berufliche Exposition, da Jungen und Männer vermehrt Fischerei und Reisanbau betreiben (Berhe 2007) und zum Zweiten dadurch, dass Frauen aufgrund eines niedrigeren Sozialstatus, finanziellen Abhängigkeitsbeziehungen und niedrigerem Bildungsgrad nicht den gleichen Zugang zu medizinischer Versorgung haben (Bruun 2008). In Studien aus Äthiopien wurde zudem beschrieben, dass schon im Kindesalter ein größerer Anteil an Jungen als an Mädchen mit Schistosomen infiziert ist und bei Jungen eine höhere Parasitenlast festgestellt werden kann (Degu *et al.* 2002). Auch hier ist anzunehmen, dass, wie in einer Studie aus Ägypten, die höhere Exposition zu Gewässern ursächlich für den Geschlechtsunterschied ist (El-Khoby 2000). Ein signifikanter Unterschied besteht außerdem zwischen Hepatitis-Infizierten und Teilnehmern ohne nachgewiesene Hepatitis-Infektion. Der Frauenanteil liegt bei unter 10% in der Gruppe der Hepatitis-Infizierten, unbeachtet ob mit oder ohne Schistosomen-Koinfektion. Diese Daten stimmen mit Studien aus Tansania überein, in denen freiwillige

Diskussion

Blutspender auf Hepatitis B Infektion getestet wurden, in der Studie aus Daressalam waren alle Infizierten männlichen Geschlechtes (Hasegawa *et al.* 2006) und in einer in Mwanza durchgeführten Studie kamen auf einen weiblichen HBsAg-Träger zwei Männliche (Jacobs *et al.* 1997). Die ursächlichen Faktoren hierfür werden in beiden Studien nicht diskutiert, wobei eine Koinfektion mit Syphilis bei Männern in der zweiten Studie für eine höhere Prävalenz genannt wird. Weitere Risikofaktoren werden im folgenden Kapiteln besprochen.

Die Altersverteilung ist in allen Gruppen der SchiCo-Studie gleich. Weiterhin besteht kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die höchste Prävalenz ist in der Gruppe der 30 – 39 Jährigen zu verzeichnen. In einer Studie aus dem Sudan zur Assoziation von Schistosomiasis und Hepatitis wird die höchste Prävalenz der periportalen Fibrose im Alter zwischen 25 und 44 festgestellt (Eltom 1991). Aufgrund der Tatsache, dass in der uns vorliegenden Studie nur Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und somit fortgeschrittener periportal Fibrose untersucht wurden, erklärt sich die Altersverteilung durch die Auswahl der Studienteilnehmer.

5.2.2 Risikofaktorenanalyse

Risikofaktoren für eine Schistosomiasis sowie für eine Hepatitis-Infektion sind in einer Befragung ermittelt worden. Es folgt zunächst eine Beleuchtung der Risikofaktoren für eine Schistosomiasis.

Da der Großteil der befragten und untersuchten Patienten aus Mwanza und dessen Umgebung stammt, wurde die Frage einer möglichen Exposition zu Schistosomen in allen Gruppen mit 86% bis 98% bejaht. Alle Teilnehmer kannten die Erkrankung und wussten krankheitsspezifische Symptome zuzuordnen. Für die Studie wurden als Hauptrisikofaktoren für eine Infektion mit Schistosomen der Wohnort in Nähe zum Lake Victoria, welches die tägliche Nutzung des Wassers einschließt, der regelmäßige Fischfang sowie der Reisanbau benannt. Dies sind die in vergleichbaren Studien ermittelten Hauptrisikofaktoren in der Region um den Lake Victoria (Bukenya *et al.* 1994). In unseren Gruppen 1 und 2 – Teilnehmer mit und ohne Schistosomen-Infektion – sind Unterschiede in der Verteilung dieser Risikofaktoren erkennbar. So sind in der Gruppe mit nachgewiesener Schistosomen-Infektion der Anteil der Teilnehmer, die Fischfang

Diskussion

betreiben und/oder in der Nähe des Lake Victoria leben signifikant höher als in der Gruppe 2, der Teilnehmer ohne Schistosomen-Infektion. In der Gruppe 2 wurde dagegen Reisanbau als Risikofaktor signifikant häufiger genannt. Zu 14% der Teilnehmer der Gruppe 2 konnten keine Risikofaktoren zugeordnet werden, dies ist im Vergleich zu 1,5% der Gruppe 1 ein signifikanter Unterschied.

Die Auswahl der Risikofaktoren für eine Infektion mit Schistosomen wurde für die Befragung auf wesentliche Faktoren beschränkt. Es galt einen Überblick über regionale Risikofaktoren sowie deren Bedeutung zu erhalten und diese zwischen den einzelnen Gruppen zu vergleichen. Wie in der Einleitung beschrieben ist die Schistosomiasis eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei der neben biologischen und ökologischen vor allem sozioökonomische Faktoren eine Rolle in der Transmission, Morbidität und Kontrolle spielen (Bruun 2008). Gerade aber die sozioökonomischen Faktoren sind schwer zu erfragen und wurden in unserer Studie nicht beleuchtet.

Der Wohnort in Nähe des Lake Victoria mit Nutzung des Seewassers sowie der Fischfang sind mit einem höheren Risiko für eine Infektion mit *Schistosoma mansoni* verbunden, als der Reisanbau auf Feldern, der im gesamten Land betrieben wird.

Als Risikofaktoren für eine Hepatitis B und/oder Hepatitis C Infektion wurde nach stattgehabten Bluttransfusionen, unterteilt in einmalige versus mehrfache Gabe, nach Skarifizierungen durch traditionelle Heiler und nach einer medikamentösen Behandlung einer Schistosomen-Infektion mit parenteralen Medikamenten gefragt. In Bezug auf die Gabe von Bluttransfusionen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Jedoch haben 69% der Hepatitis-Infizierten und nur 52% der Patienten ohne chronische Hepatitis-Infektion mehrfach Bluttransfusionen erhalten. Dies ist kein signifikanter Unterschied, könnte jedoch einen Trend anzeigen, der mit den Ergebnissen von Studien übereinstimmt, die Bluttransfusionen als wichtigen Risikofaktor einer Hepatitis-Infektion detektiert haben (Moradpour *et al.* 2001). Gad *et al.* beschreiben vor allem auch das hohe Risiko für eine

Diskussion

Transmission der Hepatitisviren durch Bluttransfusionen in Patienten mit fortgeschrittener Schistosomiasis (Gad *et al.* 2001).

In Bezug auf die mögliche Infektion mit Hepatitisviren durch Skarifizierungen, die bei einem Großteil der Patienten im Bugando Medical Center gesehen werden, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Ebenso wie bei der Rate der Bluttransfusion war die Rate der Skarifizierungen unter den Hepatitis-Infizierten zwar höher jedoch statistisch nicht signifikant.

Laut einer Studie von Jacobs *et al.* sind die aktuellen Hauptrisikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis B in Mwanza nach der vertikalen Transmission von Mutter zu Kind und der horizontalen Transmission von Kind zu Kind, die parenterale Medikamentengabe sowie der intravenöse Drogenabusus durch unsteriles Injektionsbesteck. Bluttransfusionen werden seit 1992 auf Hepatitis B und C getestet und haben demzufolge keine Bedeutung mehr in der aktuellen Transmission. Ebenso spielen laut Jacobs *et al.* Skarifizierungen keine Rolle in der Transmission der viralen Hepatitis (Jacobs *et al.* 1997). Alle Patienten unserer Studie litten an Ösophagusvarizen und 73% der Teilnehmer hatten in der Vergangenheit Bluttransfusionen erhalten. In der Gruppe der Schistosomen-Infizierten lag im Vergleich zu den Nicht-Infizierten keine höhere Rate an Bluttransfusionen vor. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass Bluttransfusionen nicht der Grund für eine höhere Prävalenz einer Koinfektion von Schistosomiasis mit viraler Hepatitis B/C sind.

Eine der Haupttransmissionswege für eine Hepatitis C-Infektion in Ägypten war die parenterale Gabe von Brechweinstein in der Behandlung der Schistosomiasis in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts. Aufgrund der Wiederverwendung nichtgereinigter Nadeln während der Massenbehandlungen kam es zu einer flächendeckenden Transmission von Hepatitis C in der ägyptischen Bevölkerung (Frank *et al.* 2000). Die Patienten unserer Studie wurden nach einer möglichen Behandlung einer Schistosomiasis mit parenteralen Medikamenten in der Vergangenheit gefragt. Da dies in Ägypten die Hauptrolle in der Transmission der Hepatitis C spielte, wurde spezielles Augenmerk auf die Frage nach einer womöglich stattgefundenen

Diskussion

parenteralen Therapie einer Schistosomiasis in der Vergangenheit gelegt. Jedoch konnten die Patienten die Fragen oft nicht zufriedenstellend beantworten, da sie in vielen Fällen nicht wussten, wofür bzw. wogegen sie Injektionen in der Vergangenheit erhalten hatten. Hinzu kommt, dass Injektionen zur Behandlung vielfältiger Erkrankungen in Tansania und Ostafrika weit verbreitet sind und von Patienten oft bevorzugt werden. So liegt generell ein erhöhtes Risiko für die Transmission von viraler Hepatitis durch die Wiederbenutzung von Nadeln für parenterale Medikation vor (Gumodoka *et al.* 1996), ein Unterschied zwischen den Gruppen der Studie war aber nicht erkennbar. Abschließend kann festgestellt werden, dass sich aus dieser Befragung kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko durch parenterale Injektionen mit Brechweinstein ergibt.

Ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit Hepatitis B und C wird auch für Patienten beschrieben, die gehäuft endoskopisch untersucht werden. Zurückgeführt wird dies auf eine unzureichende oder falsche Desinfektion der eingesetzten Geräte (Silva *et al.* 2011). Endoskopien sind als invasive Verfahren ein potentieller Transmissionsweg für eine Hepatitis-Infektion. Aufgrund der Einhaltung hoher hygienischer Standards in der Endoskopieeinheit am Bugando Medical Center und der Überwachung dieser Standards durch den ärztlichen Leiter der Abteilung für Innere Medizin Dr. Mheta Koy kann eine Übertragungsquelle für den Studienort ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend konnte die Befragung keine signifikanten Risikofaktoren für eine Hepatitis-Infektion in Patienten mit hepato lienaler Schistosomiasis detektieren.

5.2.3 Prävalenzen für Schistosomiasis, Hepatitis B/C und einer Koinfektion

Die Prävalenz der Schistosomiasis in der Ausgangspopulation der SchiCo-Studie beträgt nach den serologischen Testergebnissen 63,3%. Wir gehen hierbei von *Schistosoma mansoni* Infektionen, da bei allen Teilnehmern nach den Auswahlkriterien der Studie eine portale Hypertension vorliegt, deren Ursachen in einer fortgeschrittenen Leberfibrose durch eine chronische Infektion mit *Schistosoma mansoni* oder in einer Leberzirrhose verursacht durch infektiöse bzw. nicht-infektiöse Agenzien liegen. Alle in der Studie eingesetzten Testverfahren

Diskussion

weisen eine höhere Sensitivität für *Schistosoma mansoni* Infektionen auf. Zudem liegt die Hämaturie-Rate in allen drei Gruppen der Studie bei 20%, auch in der Gruppe ohne Schistosomiasis. Dies schließt eine Mischinfektion mit *Schistosoma hämatobium* nicht aus, macht sie jedoch unwahrscheinlich.

Bei dem uns vorliegenden Patientenkollektel ist bei der Planung der Studie von einer sehr hohen Prävalenz an *Schistosoma mansoni* Infektionen ausgegangen worden. Speziell die Serologie gilt als sensitiver Nachweis für akute, chronische und ausgeheilte Infektionen und ist deshalb zum Nachweis der Schistosomiasis in dem vorliegenden Patientenkollektel ausgesucht worden. Es war bei der Studienplanung mit diesem Nachweisverfahren mit einer Prävalenz der Schistosomiasis in dem Studienkollektiv von über 90% gerechnet worden. Die Ergebnisse anderer Studien zu *Schistosoma mansoni* Infektionen in der Region um den Lake Victoria geben Prävalenzen zwischen 38% und 86% an (Kardorff *et al.* 1997, Clements *et al.* 2006, Malenganisho *et al.* 2008). Dabei wurden in diesen Studien keine serologischen Nachweisverfahren sondern nur die klassischen parasitologischen Verfahren benutzt, die floride Infektionen nachweisen und bei Infektionen mit niedriger Eiausscheidung eine geringe Sensitivität haben. Chronische Folgezustände der Schistosomiasis oder floride Infektionen mit geringer oder inkonstanter Eiausscheidung werden durch die klassische parasitologische Diagnostik nicht erfasst.

Ob die serologischen Methoden, wie vorher angenommen, den besten Nachweis von chronischen Infektionen erbringen ist zu diskutieren. Caldas *et al.* stellen die Hypothese auf, dass Patienten in fortgeschrittenen Stadien der hepatolienalen Schistosomiasis gehäuft abgeschwächte bzw. erloschene Immunantworten gegenüber SEA (soluble egg antigen) und SWAP (soluble worm antigen preparation) zeigen und so genannte non-responder sind, während Patienten in akuten Stadien der Infektion mit *Schistosoma mansoni* sowie nach ausgeheilten Infektionen eine starke Immunantwort hervorbringen (Caldas *et al.* 2008). Colley *et al.* postulieren schon 1986, dass 56%, 32% und 38% der hospitalisierten Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis zu den non-respondern gegenüber SEA, SWAP und CERC gehören (Colley *et al.* 1986). Ein Großteil der Patienten der SchiCo-Studie war in der

Diskussion

Vergangenheit mit Schistosomiasis infiziert, ist hospitalisiert und weist fortgeschrittene Stadien der hepatolienalen Schistosomiasis auf, eine hohe Rate an non-responder auf SEA, SWAP und CERC kann hier möglicherweise vorliegen. So lässt sich für die vorgelegte Studie annehmen, dass die Prävalenz der *Schistosoma mansoni* Infektion in unserem Patientenkollektiv höher ist, als die in der Studie anhand serologischer Verfahren tatsächlich nachgewiesene Prävalenz.

In 26,5% der Patienten wurde weder eine Schistosomiasis noch eine virale Hepatitis nachgewiesen. In der vorgelegten Studie wird dieser Anteil Gruppe 2b genannt. Nach den vorhergehenden Ausführungen ist es möglich, dass ein Teil dieser Gruppe an einer fortgeschrittenen hepatolienalen Schistosomiasis leidet, ohne dass eine Schistosomen-Infektion durch die eingesetzten Verfahren nachgewiesen werden konnte.

Eine abgelaufene Hepatitis B-Infektion mit serologischem Nachweis von Anti-HBc ist bei 93,9% und eine chronische Hepatitis B Infektion mit Nachweis von HBs-Antigen bei 31,7% der Ausgangspopulation unserer Studie gelungen. Diese ermittelten Prävalenzen liegen deutlich über denen aller Vergleichsstudien aus Tansania. Eine abgelaufene Hepatitis B-Infektion wurde in 76% der Angehörigen von Patienten in Mwanza, die als Blutspender getestet wurden, festgestellt. In allen anderen Studien aus Tansania lag die Prävalenz der abgelaufenen Hepatitis B-Infektion, gemessen anhand des Anti-HBc, mit 37% bis 70% deutlich unter diesem Wert (Pellizzer *et al.* 1994, Jacobs *et al.* 1997, Miller *et al.* 1998).

Auffallend hoch sind die in der Studie ermittelten Prävalenzen einer chronischen Hepatitis B Infektion. Der Nachweis des HBs-Antigen gelang bei 31,7% der Ausgangspopulation der vorgelegten Studie. In Studien an Blutspendern in Mwanza und Daressalam wurden Prävalenzen von 8,8% bis maximal 11,2% festgestellt (Jacobs *et al.* 1997, Matee *et al.* 2006). In der gesunden Bevölkerung Tansanias lagen in Studien die Prävalenzen der chronischen Hepatitis B Infektion zwischen 4,4% und 6%. (Pellizzer *et al.* 1994, Miller *et al.* 1998).

Betrachtet man nun die Prävalenzen der Infektionen – *Schistosoma mansoni* und Hepatitis B – zusammen, so weisen 35,5% der Studienteilnehmer mit einer nachgewiesenen Schistosomiasis eine chronische Hepatitis B-Infektion auf. Diese Prävalenz liegt um 3,8% über der der

Diskussion

Ausgangspopulation der Studie und um 10,5% über der Gruppe ohne Schistosomen-Infektion. Auch ohne statistisch signifikanten Unterschied stellt sich ein deutlicher Trend zu einer erhöhten Prävalenz einer Koinfektion von *Schistosoma mansoni* und chronischer Hepatitis B in unserem Patientenkollektiv dar.

Eine Studie aus dem Jahr 1984 von Daneshmend *et al.* aus Khartoum zeigt bei einer ähnlichen Studienpopulation aus hospitalisierten Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und fortgeschrittener Leberfibrose konkordante Ergebnisse zu unserer Studie. Die Prävalenz aller Hepatitis B Marker lag hier bei 85%, die Prävalenz einer chronischen Hepatitis B Infektion mit Nachweis von HBsAg bei 30%. Es konnte ein signifikanter Unterschied zu der Kontrollgruppe aus gesunden Erwachsenen festgestellt werden, bei denen die Prävalenz aller Marker bei 42% und einer chronischen Infektion bei 15% lag (Daneshmend *et al.* 1984).

Die Erklärung der hohen Prävalenz der viralen Hepatitis B/C in Patienten mit einer hepatolienalen Schistosomiasis ist noch nicht gefunden und die Datenlage weltweit schwach. Auf der einen Seite wird die hohe Prävalenz der Hepatitis B-Infektion bei hospitalisierten Patienten auf die erhöhte Exposition zu kontaminierten Instrumenten und auf die erhöhte Gefahr der Transmission durch Bluttransfusionen zurückgeführt. Auf der anderen Seite steht zur Diskussion, dass eine Immunsuppression bzw. eine veränderte Immunantwort bei Patienten mit fortgeschrittener Schistosomiasis zu einer verlangsamten Virus-Clearance des Hepatitis B Virus, damit zu einer erhöhten Prävalenz an Hepatitis B-Infektionen und zu einer erhöhten Rate an Chronifizierungen dieser Infektion führt (Lyra *et al.* 1976, Bassily *et al.* 1979, Daneshmend *et al.* 1984). Ghaffar *et al.* bestätigte diese Vermutung in einer Studie an Patienten mit akuter Hepatitis B und nachgewiesener *Schistosoma mansoni* Infektion. Die Virus-Clearance Raten, gemessen anhand des HBs-Antigens, wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten aufgestellt. Hierbei wurde nachgewiesen, dass sich eine Koinfektion mit *Schistosoma mansoni* negativ auf die Clearance von Hepatitis B Viren auswirkt. Die Folge davon sind eine höhere Morbidität und Mortalität. Eine mögliche Ursache könnte die Verschiebung der körpereigenen Immunantwort durch die Infektion mit Schistosomen zu einer stärkeren Th2- und konsekutiv schwächeren

Diskussion

Th1- Antwort mit der Folge der Persistenz anderer Infektionserreger wie zum Beispiel Viren sein (Kullberg *et al.* 1992).

Studien aus Ägypten und Brasilien zeigen eine höhere Prävalenz an akuten und chronischen Hepatitis B-Infektionen bei Schistosomen-Infizierten (Badawi and Michael 1999, Aquino *et al.* 2000). In Ägypten ist zugleich die Rate an Hepatitis C-Infektionen bei Schistosomiasis Patienten auffallend hoch. Dass die parenterale Verabreichung von Brechweinstein zur Bekämpfung der Schistosomiasis mit schon mehrfach benutztem Injektionsbesteck zu der massiven Transmission von HCV in der ägyptischen Bevölkerung geführt hat, wurde bereits erwähnt (Frank *et al.* 2000). Dass dies auch der Grund für die erhöhte Rate an Koinfektionen von Hepatitis B und Schistosomiasis in Ägypten ist, postulierte Madwar et al erstmals 1989 (Madwar *et al.* 1989). Ähnliche Massenbehandlungen wie in Ägypten haben auch im Sudan stattgefunden. Hier führten sie jedoch aufgrund Einhaltung steriler Kautelen nicht zu einer massenhaften Transmission der viralen Hepatitis. In der SchiCo-Studie konnte kein Hinweis gefunden werden für die Transmission der Hepatitisviren durch die parenterale Verabreichung von Brechweinstein.

Weiter wurde postuliert, dass die akute Hepatitis B Infektion bei Patienten mit intestinaler Schistosomiasis zu einer beschleunigten Progression der Erkrankung mit früherem Auftreten der hepatolienalen Form führt (Ghaffar *et al.* 1991). Ob dies für die Teilnehmer unserer Studie zutrifft, kann retrospektiv nicht geklärt werden. Es wäre jedoch eine Erklärung für die erhöhte Prävalenz der Hepatitis B Infektion in der Gruppe der Schistosomen-Infizierten und der im Folgenden dargestellten erhöhten Morbidität durch diese Koinfektion.

Aquino *et al.* unterstützt mit einer Studie aus Brasilien aus dem Jahr 2000 diese Hypothese. In der retrospektiven Studie wurden bei 15,8% der Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und in nur 6% der Patienten ohne nachgewiesene Schistosomiasis serologische Hepatitis B Marker nachgewiesen. Weiterhin wurde festgestellt, dass Patienten mit einer Koinfektion eine erhöhte Rate an Zeichen der dekompensierten Lebererkrankung, wie z.B. Aszites, aufwiesen (Aquino *et al.* 2000). Dies könnte wiederum ein Indiz dafür sein, dass Patienten mit einer

Diskussion

Koinfektion von *Schistosoma mansoni* Infektion und viraler Hepatitis unter einer erhöhten Morbidität der Lebererkrankung leiden, damit häufiger medizinische Versorgung in Anspruch nehmen, häufiger hospitalisiert sind und, wie der Großteil der Patienten der SchiCo-Studie, sich zur Ligaturbehandlung bestehender Ösophagusvarizen im Krankenhaus vorstellen. Wie zuvor beschrieben ist es möglich, dass hier deshalb ein Bias durch die Auswahl der Patienten aus dem beschriebenen Klientel vorliegt. Die Prävalenz der Hepatitis B Infektion bei Schistosomiasis Patienten erscheint erhöht, aber womöglich unterliegt die Betrachtung einem systematischen Fehler. Feldstudien aus Ägypten, Yemen und dem Sudan, die diese Hypothese unterstützen, konnten keine erhöhte Prävalenz an Hepatitis B- oder C-Infektion bei nicht-hospitalisierten Schistosomen-Infizierten nachweisen und stellen keine Assoziation zwischen einer Koinfektion und der Schwere der Lebererkrankung fest (Hyams *et al.* 1986, Eltom 1991, Serufo 1998, Al-Shamiri *et al.* 2011).

Demgegenüber stehen wiederum die Ergebnisse einer Feldstudie von Berhe *et al.* aus Äthiopien. Hier wird ein Zusammenhang zwischen einer nachgewiesenen periportal Fibrose durch eine chronische *Schistosoma mansoni* Infektion und einer erhöhten Prävalenz chronischer Hepatitis B aufgestellt (Berhe 2007).

Nach Sicht der Studienlage besteht nur ein Unterschied zwischen den Prävalenzen aller Marker für eine Hepatitis-Infektion und des Marker für eine chronische Hepatitis B-Infektion mit Nachweis des HBs-Antigens innerhalb der verschiedenen klinischen Formen der *Schistosoma mansoni* Infektion. So weisen alle hierzu durchgeführten Studien eine erhöhte Rate an chronischen Hepatitis B-Infektionen, mit Nachweis des HBs-Antigens, in Patienten mit der hepatolienalen Form der Schistosomiasis nach. Auch Pereira *et al.* beschreiben die erhöhte Rate an Hepatitis B-Infektionen, chronische als auch ausgeheilte Hepatitis-Infektionen, in Patienten mit dekompensierter hepatolienaler Schistosomiasis aus Brasilien (Pereira *et al.* 1994).

Zusätzlich zu den Prävalenzen für Schistosomiasis und Hepatitis B-Infektion wurde auch die Hepatitis C Infektionsrate in der Studienpopulation bestimmt. Anti-HCV-Antikörper wurden bei 3 der 98 (3,1%) Patienten nachgewiesen werden. In der PCR konnte bei 2 der 3 Patienten auch

Diskussion

HCV-RNA nachgewiesen werden. Die Prävalenz der chronischen Hepatitis C liegt in der Ausgangspopulation der SchiCo- Studie damit bei 2,0%. Diese Prävalenz unterscheidet sich nur geringfügig von der Seroprävalenz der HCV-Infektion, die in Studien an Blutspendern und gesunden Personen in Tansania ermittelt wurden, welche zwischen 0,7 und 1,5% liegt (Miller *et al.* 1998, Tess *et al.* 2000, Matee *et al.* 2006, Msuya *et al.* 2006). In Bezug auf eine zugrundeliegende Schistosomen-Infektion ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Schistosomen-Infektion zu verzeichnen. In unserer Studie werden die chronische Hepatitis B- und C-Infektion bei Patienten mit *Schistosoma mansoni* Infektion gemeinsam betrachtet und statistisch als Koinfektion durch virale Hepatitis ausgewertet. So liegt die Prävalenz einer Koinfektion mit Hepatitis B oder C in der Ausgangspopulation der Studie bei 33,7% und in der Gruppe der Schistosomen-Infizierten (Gruppe 1a) bei 37,1%.

Zu einer Koinfektion von Schistosomiasis und Hepatitis C sind vor allem die Daten aus ägyptischen Studien alarmierend, die eine Prävalenz an Hepatitis C-Infektion bei Schistosomen-Infizierten von bis zu 66% feststellten (Angelico *et al.* 1997). Allerdings wurde auch in anderen Gruppen der ägyptischen Bevölkerung eine Prävalenz der Hepatitis C von bis zu 42% nachgewiesen (Darwish *et al.* 1993, Strickland *et al.* 2002). Dass eine direkte Kausalität zwischen der Hepatitis C Transmission und der parenteralen Verabreichung von Brechweinstein zur Behandlung der Schistosomiasis in Ägypten in den 70er Jahren vorlag, wurde letztendlich von Frank *et al.* 2000 in Lancet beschrieben (Frank *et al.* 2000). Eine parenterale Massenbehandlung hat in Tansania laut Expertenbefragung am Bugando Medical Center nicht stattgefunden. Ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis-Infektion durch die Verabreichung parenteraler Injektionen konnte auch anhand der Befragung dieser Studie nicht festgestellt werden. Die ermittelte Hepatitis C Prävalenz in dieser Studie kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass es keine flächendeckende Transmission des Virus durch parenterale Medikamentenverabreichung gegeben hat.

Hohe Raten an Hepatitis C bei Patienten mit dekompensierter hepatolienaler Schistosomiasis beschreiben Pereira *et al.* auch in brasilianischen Studien von 1995. Hier wird vor allem auf die Assoziation zwischen der Schwere der Lebererkrankung und einer Koinfektion von

Diskussion

Schistosomiasis und viraler Hepatitis hingewiesen (Pereira *et al.* 1995). Als Ursache für die hohe Prävalenz an Hepatitis C wird in mehreren Studien aus Brasilien die hohe Anzahl an Bluttransfusionen angegeben, die dort noch vor Einführung eines regelhaften Screenings auf Hepatitis C transfundiert wurden (Aquino *et al.* 2000).

Ebenso wie bei der Frage nach einer erhöhten Koinfektionsrate von Hepatitis B bei Schistosomen-Infizierten gibt es bei der konkomitanten Hepatitis C-Infektion Studien, die gegen eine Assoziation einer Schistosomiasis und einer Hepatitis C sprechen. Vor allem in Feldstudien konnte keine erhöhte Koinfektionsrate festgestellt werden (Mudawi *et al.* 2007, Al-Shamiri *et al.* 2011).

Auffallend bei den Ergebnissen der uns vorgelegten Studie ist die Diskrepanz zwischen der hohen Koinfektionsrate von Schistosomiasis mit Hepatitis B und der dabei niedrigen Koinfektionsrate mit Hepatitis C. Eine Erklärung hierfür könnte die niedrige Prävalenz der Hepatitis C in der tansanischen Bevölkerung sein, die keine Grundlage für eine weite Verbreitung der Infektion schafft, wie es in Ägypten oder Brasilien der Fall ist. Bei einer allgemein niedrigen Prävalenz der Hepatitis C ist auch die Durchseuchung von Blutprodukten mit dem Virus geringer und das Risiko einer Transmission durch Bluttransfusionen niedriger als in den zum Vergleich herangezogenen Ländern. Eine Studie aus Brasilien von Tavares-Neto *et al.* unterstützt diese These und verneint eine Assoziation von Schistosomiasis und Hepatitis C in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis. Laut Tavares-Neto *et al.* ist die erhöhte Hepatitis B Rate unter Schistosomiasis Patienten auf das erhöhte Transmissionsrisiko durch die vermehrte Exposition bei einer bestehenden hohen Prävalenz der Hepatitis B in der Bevölkerung zurückzuführen (Tavares-Neto *et al.* 2005).

Van Lume *et al.* bestätigen in einem Übersichtsartikel von 2013 die noch unzureichende Studienlage zu dem Thema Koinfektion von Schistosomiasis und Hepatitis C. Die Prävalenz der Hepatitis C-Infektion in den untersuchten Studien lag bei 1 - 50% in Schistosomen-Infizierten, Risikofaktoren für eine Koinfektion konnten in den Studien nicht abschließend identifiziert werden (Van-Lume *et al.* 2013).

Diskussion

In Bezug auf die Prävalenzen, die in der vorgelegten Studie erhoben wurden, ist abschließend zu erwähnen, dass bei 10% der Teilnehmer keine Schistosomen-Infektion und nur eine Infektion mit viraler Hepatitis, in 9 Fällen eine chronische Hepatitis B und in 1 Fall eine chronische Hepatitis C, nachgewiesen werden konnte. In weiteren 26% der Teilnehmer konnte weder eine Schistosomiasis noch eine Hepatitis B/C- Infektion nachgewiesen werden. Mögliche Erklärungen hierfür werden im Folgenden beleuchtet.

Zu den häufigen Ursachen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung zählen die viralen Hepatitiden B und C, die alkoholinduzierte Leberzirrhose und die metabolisch verursachte Steatosis hepatis (Wiegand and Berg 2013). Seltener Ursachen sind Hämochromatose, Wilson-Erkrankung, Autoimmunhepatitiden und Schäden durch hepatotoxische Substanzen wie Aflatoxine. HIV und antiretrovirale Medikamente können ebenso Ursache eines fortschreitenden Leberzellschadens sein, dessen Ursache noch nicht vollständig erforscht ist (Crane 2012). Studien aus Japan berichten weiter von einer nicht durch die bekannten serologischen Tests nachzuweisenden viralen Hepatitis Infektion, die Ursache für eine, bisher als Hepatitis F bezeichnete, unbekannt virale Hepatitis sei (Uchida *et al.* 1994). Eine Studie aus Indien von Sarin und Kapoor beschreibt auf dem Subkontinent verbreitete 'Non-cirrhotic portal fibrosis', die zu einer sogenannten 'idiopathischen portalen Hypertension' führt. Der Zusammenhang zwischen den beiden ist ebenso wie der Pathomechanismus nicht sicher geklärt (Sarin 2002).

Um eine alkoholinduzierte Leberzirrhose als mögliche Ursache der fortgeschrittenen Lebererkrankung festzustellen, wurden in der vorliegenden Studie die Teilnehmer nach der getrunkenen Menge an Alkohol über einen bestimmten Zeitraum gefragt. In drei Fällen, in denen keine andere Ursache insbesondere keine Schistosomiasis und keine virale Hepatitis nachgewiesen wurde, war ein kritischer Alkoholkonsum von den Teilnehmern angegeben worden und wurde als Ursache der Erkrankung detektiert. Somit bleibt ungeklärt was die Ursache für die fortgeschrittene Lebererkrankung der restlichen 23 Teilnehmer unserer Studie ohne Schistosomiasis bzw. viraler Hepatitis ist.

Diskussion

Eine Steatosis hepatis aufgrund von Adipositas oder Diabetes mellitus kann ausgeschlossen werden, da keiner der Patienten adipös war oder einen Diabetes mellitus als Nebenerkrankung angab. Auch ist eine Steatosis hepatis selten alleinige Ursache für eine schwere Lebererkrankung mit nachgewiesener portaler Hypertension. Auf eine HIV Infektion wurden die Teilnehmer unserer Studie aus ethischen Gründen nicht getestet. Eine bekannte HIV Infektion lag bei keinem der Teilnehmer vor, so dass auch die Einnahme antiretroviraler Medikation als Ursache ausgeschlossen werden kann. In der Folge können noch seltenere Erkrankungen wie Hämochromatose, Wilson-Erkrankung sowie die Autoimmunhepatitiden und -cholangitiden als Ursache eine Rolle spielen. Diese seltenen Erkrankungen konnten nicht durch die Befragung oder die Laboruntersuchungen in unserer Studie komplett erfasst bzw. ausgeschlossen werden. Zum Ausschluss einer Hämochromatose bestimmten wir bei allen Patienten das Serumferritin. Ist dieses deutlich erhöht kann das ein Hinweis für eine Hämochromatose sein. Bei diesem Hinweis ist eine weitere Diagnostik erforderlich (Butzeck 2010). Unter den Teilnehmern unserer Studie war das Serumferritin in drei Patienten erhöht. In allen drei Fällen wurde gleichzeitig eine chronische Hepatitis B- oder chronische Hepatitis C-Infektion nachgewiesen. Die nachgewiesene Infektion mit akutem Entzündungsgeschehen wurde als Ursache für die fortgeschrittene Lebererkrankung und die Ferritinerhöhung gewertet, so dass keine weiteren diagnostischen Mittel eingesetzt wurden, um eine Hämochromatose auszuschließen. Die selteneren Erkrankungen konnten unter den gegebenen Umständen in der SchiCo Studie nicht durch Befragung und Laboruntersuchungen ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen weitere Studien zur Klärung der Ursachen für fortgeschrittene Lebererkrankung und portale Hypertension in Patienten ohne Schistosomiasis oder chronischer Hepatitis B/C-Infektion in Tansania anzuschließen.

Abschließend ist weiter in Betracht zu ziehen, dass die serologischen Testverfahren zum Nachweis einer Schistosomen-Infektion falsch-negative Ergebnisse erbrachten und auch in diesen Patienten eine fortgeschrittene hepato lienale Schistosomiasis Ursache für die schwere Erkrankung ist. Es besteht ein Bedarf an weitergehender Forschung unter Einsatz sensitiverer Testverfahren.

5.2.4 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Hämatologie

Die hämatologischen Untersuchungen umfassen die Bestimmung der Hämoglobin-, MCV-, Thrombozyten- und der Leukozytenzahlen. Die mittlere Leukozytenzahl war in allen Gruppen im Normbereich und wird im Folgenden deshalb nicht weiter betrachtet. Der mittlere Hämoglobinwert und der mittlere MCV – Wert betragen in der Ausgangspopulation $7,9 \pm 3,2$ g/dl und $7,6 \pm 8,2$ fl. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen den Schistosomen-Infizierten (Gruppe 1) und Nicht-Infizierten (Gruppe 2) in Bezug auf Hämoglobin- und MCV – Wert festgestellt. Die mittleren Hämoglobinwerte unterschieden sich mit 7,3 g/dl (95% Konfidenzintervall(CI) 6,6 – 8,0 g/dl) zu 9,0 g/dl (95%CI 7,8 – 10,1 g/dl) in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 deutlich ($p < 0.01$). Gruppe 1 wies außerdem einen signifikant niedrigeren mittleren MCV – Wert von 74 fl (95% CI 71,6 – 76,0 fl) zu 79 fl (95% CI 75,8 – 81,2 fl) auf ($p < 0.01$). Eine hypochrome Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 13 bzw. 11,5 g/dl (für Männer bzw. Frauen) konnte bei unserer Ausgangspopulation in 90% der Fälle diagnostiziert werden. In 53% der Fälle handelte es sich um eine mikrozytäre Anämie. Der Anteil der Patienten mit einer schweren Anämie (Hämoglobinwert unter 6 g/dl) ist in Gruppe 1 mit 37% signifikant größer ($p < 0.01$) als in Gruppe 2 mit 15%.

Studien aus verschiedenen Regionen Ostafrikas beschreiben eine Assoziation zwischen einer Schistosomen-Infektion und einer Anämie (Ajanga *et al.* 2006, Brito *et al.* 2006, Koukounari *et al.* 2006, Mahgoub *et al.* 2010, Samuels *et al.* 2012). Die Hauptursache der Anämie in intestinaler Schistosomiasis ist der Blutverlust über Läsionen in der Darmschleimhaut, der zu einem Eisenmangel führt. Die Schwere der hierdurch hervorgerufenen Eisenmangelanämie wird laut Brito *et al.* durch eine Koinfestation mit anderen Parasiten verstärkt (Brito *et al.* 2006). In unserer Studie ergab die parasitologische Untersuchung der Stuhlproben nur in sieben Fällen eine Koinfestation mit anderen Helminthen. Jedoch konnten auch nur in vier Proben Schistosomeneier nachgewiesen werden, was für eine mindere Qualität der Proben sprechen könnte. Wir gehen jedoch davon aus, dass das untersuchte Patientenkollektiv in der

Diskussion

Vergangenheit mehrfach medikamentös behandelt wurde und deshalb der parasitologische Nachweis von Schistosomen und anderen Parasiten misslang. Dass eine Koinfestation verschiedener Helminthen zu früheren Zeitpunkten in den einzelnen Individuen vorgelegen hat, ist dagegen sehr wahrscheinlich. Eine Studie an Schulkindern im Nordwesten Tansanias an den Ufern des Lake Victoria konnte eine hohe Prävalenz an Infektionen durch mehrere Parasiten, wie Schistosomen, intestinale Helminthen und Malaria nachweisen. Bei 26% der Kinder lag eine Infektion durch mehr als eine Spezies vor, besonders häufig war hier die Koinfektion von Schistosomen und Ankylostomen (Mazigo *et al.* 2010).

Die chronische Entzündung, die durch die Infestation der Schistosomen in Gefäßen der Infizierten entsteht, gilt als eine weitere Ursache für die hohe Prävalenz der Anämie in dem Patientenkollektel. Eine Studie von Butler *et al.* aus Kenia stellt die Hypothese auf, dass die chronische Entzündungsreaktion in Schistosomen-Infizierten die Hauptursache für die schwere Anämie ist und dass eine Schistosomen-Infektion mit einem erhöhten Serumferritin assoziiert ist (Butler *et al.* 2012). In der SchiCo Studie wurden die Ferritinwerte regelhaft bestimmt, sie liegen nur in 10% der Teilnehmer über einem Wert von 100 µg/ml (Normwert 50-100µg/l). Es ist möglich, dass die chronische Entzündung eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Anämie in Schistosomen-Infizierten spielt, diese jedoch durch den Ferritinwert nur unzureichend dargestellt wird. Das Ferritin ist ein „Akute Phase Protein“ und weniger aussagekräftig bei chronischen Infektionen. Die niedrigen Ferritinwerte in der vorgelegten Studie sind vor allem Ausdruck der Eisenmangelanämie in den Schistosomen-Infizierten.

Als weiterer hämatologischer Parameter wurde die Thrombozytenzahl bestimmt. Unter allen untersuchten Patienten lag die mittlere Thrombozytenzahl bei $100 \times 10^6/\text{ml}$ (95% Konfidenzintervall 74 – 126 $\times 10^6/\text{ml}$). Eine Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^6/\text{ml}$) und eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl unter $20 \times 10^6/\text{ml}$) wurde bei 79 (86%) bzw. 9 (10%) Patienten festgestellt, wobei kein Unterschied in Bezug auf eine Schistosomiasis oder Hepatitis B/C Infektion bestand.

Diskussion

Laut Souza *et al.* tritt in Patienten mit einer *Schistosoma mansoni* Infektion eine Thrombozytopenie erst im hepatolienalen Stadium auf. Nach Aussage der Autoren markiert eine Thrombozytopenie von $130 \times 10^6/\text{ml}$ die Schwelle zwischen einer Schistosomiasis mit und ohne portale Hypertension (Souza *et al.* 2000).

Die Thrombozytopenie in 86% der Patienten der SchiCo Studie ist durch die portale Hypertension mit konsekutiver Splenomegalie bei fortgeschrittener Leberfibrose bzw. –zirrhose zu erklären. Pathophysiologisch kommen hier verschiedene Ursachen zusammen. Auf der einen Seite liegt bei vorliegender portaler Hypertension aufgrund des erhöhten portalen Druckes eine Splenomegalie verschiedenen Ausmaßes vor und der resultierende Hypersplenismus führt zu einem erhöhten Abbau von Thrombozyten in der Milz. Auf der anderen Seite ist die Produktion des Thrombopoetin in den Leberzellen durch die fortgeschrittene Leberzellschädigung kompromittiert und es kommt zu einer geringeren Produktion von Thrombozyten im Knochenmark (Weksler 2007). Dies wird auch für die fortgeschrittene hepatolienale Schistosomiasis beschrieben, was entgegen der Annahme steht, dass es in der chronischen Schistosomiasis zu keinem Leberzelluntergang kommt (Camacho-Lobato and Borges 1998). Die Ergebnisse der SchiCo Studie zeigten keinen Unterschied der Thrombozytenzahl zwischen Schistosomen- und Hepatitis B/C-Infizierten. Es wird angenommen, dass beide Infektionen Ursachen der deutlichen Thrombozytopenie in unserem Patientenkollektiv sind, wobei im Fall der Schistosomen-Infizierten womöglich der Hypersplenismus und im Fall der chronischen Hepatitis der Thrombopoetinmangel verstärkt als Ursache herangezogen werden kann.

Die Studie von Leite *et al.* bestätigt das Vorliegen der Thrombozytopenie in fortgeschrittenen Stadien der hepatolienalen Schistosomiasis und beschreibt weiter eine Gerinnungsstörung als Folge der Leberfibrose und portalen Hypertension, welche sich unter anderem in der Thrombozytopenie aber auch in einer verminderten Produktion von Gerinnungsfaktoren wie Faktor VII und Protein C widerspiegelt. Alle drei, Thrombozytenzahl, Faktor VII und Protein C, seien laut Leite *et al.* gute Prädiktoren für eine fortgeschrittene Fibrose in Schistosomiasis-Patienten (Leite *et al.*).

Diskussion

Klinische Chemie

Zur Einschätzung der Leberfunktion und des Leberzellschadens wurden aus Serumproben die Leberenzyme AST, ALT, GGT, ALP und CHE sowie das Bilirubin bestimmt. Zusätzlich untersuchten wir die Nierenfunktion mit Bestimmung des Serumkreatinin.

Die mittleren Werte der AST, der ALP, der GGT und des Bilirubins waren in allen Gruppen leicht erhöht, während die ALT sich im Normbereich befand. Das Bilirubin zeigte in Gruppe 2, der Patienten ohne Schistosomiasis-Infektion, einen signifikant erhöhten Wert im Vergleich zu Gruppe 1. In Bezug auf Gruppe 1a und 1b ergaben sich die folgenden Ergebnisse: die AST war geringfügig erhöht und unterschied sich signifikant ($p < 0.05$) mit einem Mittelwert von 62 U/l von einem Mittelwert von 44 U/l in Gruppe 1b. Die GGT bzw. die ALP waren ebenfalls mit einem Mittelwert von 86 U/l bzw. 142 U/l in Gruppe 1a im Vergleich zu Gruppe 1b mit den Mittelwerten 68 U/l bzw. 114 U/l leicht erhöht. Ein signifikanter Unterschied ergab sich hier nicht.

Erhöhungen der Transaminasen ALT und AST im Serum zeigen einen akuten Leberzellschaden an. Eine Erhöhung sagt grundsätzlich nichts über die Ursache und die Dauer des Zellschadens aus. In chronischer Schistosomiasis ist das Einschwemmen der Eier der Parasiten in die Sinusoidalräume und die dadurch ausgelöste Granulombildung Ursache für die fortschreitende Fibrose der Leber mit Folge der portalen Hypertension (Vennervald and Dunne 2004). Ein Leberzellschaden ist nicht pathophysiologisches Merkmal der chronischen Schistosomiasis und in Studien sind nur geringe Abweichungen der Transaminasen im Serum beschrieben (Abdel-Rahim *et al.* 1990). Diese Ergebnisse konnten auch in unserer Studie gewonnen werden. Demgegenüber führen die viralen Hepatitiden vor allem in der akuten Phase zu einem massiven Leberzellschaden mit bis zu 100-fachem Anstieg der Leberenzyme ALT und AST (Schmidt and Schmidt 1993).

Als Parameter für die Syntheseleistung der Leber wurde die Cholinesterase bestimmt. Die Cholinesterase liegt bei allen Patienten mit einem Mittelwert von 3398 U/l (95% Konfidenzintervall 3153 – 3643 U/l) deutlich unter dem unteren Grenzwert von 5320 U/l. In der

Diskussion

Gruppe 1a, der Patienten mit einer Koinfektion von Schistosomiasis und chronischer Hepatitis nahm diese einen Mittelwert von 3080 U/l (95% Konfidenzintervall 2412 – 3749 U/l) an und unterschied sich deutlich von dem Mittelwert der Gruppe 1b, Patienten ohne Koinfektion, von 3544 U/l (95% Konfidenzintervall 3189 – 3899 U/l). Der Unterschied verdeutlichte sich bei der Betrachtung des Anteils an Patienten mit einer stark erniedrigten Cholinesterase von unter 2000 U/l. Bei 24% der Patienten der Gruppe 1a war dies der Fall, während in Gruppe 1b kein Patient (0%) eine derart stark erniedrigte Cholinesterase aufwies. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0.01$).

Die Leberenzymdiagnostik zeigte, dass in der Gruppe der Koinfizierten (Gruppe 1a) die größten Abweichungen zur Norm vorlagen. Im Vergleich zur Gruppe 1b und 2a lag die AST hier bei durchschnittlich 62,3 U/l im Gegensatz zu 44,3 bzw. 53,9 U/l in den Gruppen 1b und 2a ($p < 0.05$). Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse der ALP sowie der GGT fiel auf, dass die höchsten Werte in der Gruppe 1a, 142 U/l sowie 86,1 U/l und die niedrigsten in der Gruppe 2a, 102 U/l sowie 51,6 U/l gemessen wurden. Da diese Abweichungen nicht pathologisch sind, werden sie hier aufgrund ihrer statistischen Bedeutung aufgeführt. Im Gegensatz dazu sind die gemessenen Abweichungen der Cholinesterase von klinischer Relevanz. Die Bestimmung der Cholinesterase wird in Deutschland vergleichsweise selten durchgeführt. Sie wurde entwickelt um die Sensitivität eines Patienten auf Succinylcholin in der Anästhesiologie zu ermitteln. Klinisch dient es als Marker für die Exposition zu Organophosphaten und wird außerdem als Marker für eine reduzierte Proteinbiosynthese in der Leber bestimmt, wo es produziert wird (Mosca 2005). In chronischer Hepatitis befindet sich die Cholinesterase-Aktivität im niedrig-normalen Bereich, während eine stark reduzierte Aktivität ein Zeichen des Zellunterganges und der fortgeschrittenen Funktionseinschränkung wie im Fall der Leberzirrhose sein kann (Brown *et al.* 1981). Zu dem Zweck der Quantifizierung der Leberfunktion wurde die Bestimmung der Cholinesterase auch in der vorgelegten Studie durchgeführt. Die ermittelten Ergebnisse der ChE-Bestimmung aus der Studie bestätigen die aufgestellte Hypothese, dass eine Koinfektion von *Schistosoma mansoni* und viraler Hepatitis B bzw. C die Schwere der Lebererkrankung maßgeblich beeinflusst. Die Proteinbiosynthese als Maß der Lebersyntheseleistung war in einer

Diskussion

Koinfektion stärker kompromittiert als in einer Monoinfektion durch *Schistosoma mansoni* oder virale Hepatitis.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen zunächst, dass die Cholinesterase nur in maximal 11% der Fälle im Normbereich von über 5320 U/l liegt. Weiter ist sie in 40 – 50% der Patienten der vorgelegten Studie erniedrigt und in 10 – 26% mit einem Wert unter 2000 U/l stark erniedrigt. Der Unterschied innerhalb der Gruppen wird bei Betrachtung der stark erniedrigten Werte der Cholinesterase unter 2000 U/l deutlich, welche signifikant häufiger in der Gruppe der Koinfizierten mit 26% im Vergleich zu 0% und 10% in den Gruppen Ia und IIa (Patienten mit Monoinfektionen durch Schistosomiasis bzw. viraler Hepatitis) vorliegen.

Dies widerspricht der weit verbreiteten Annahme, dass in chronischer *Schistosoma mansoni*-Infektion kein Leberzellschaden und damit einhergehende Leberfunktionsstörung eintritt. Dabei wird aus mehreren Studien deutlich, dass es ab dem fortgeschrittenen Stadium der hepatolienalen Schistosomiasis zu eben dieser Beeinträchtigung der Leberfunktion kommt, die an einer stark erniedrigten Cholinesterase gemessen werden kann (Abdel-Rahim *et al.* 1990, Camacho-Lobato and Borges 1998). Die Studie von Leila *et al.* aus Brasilien beschreibt als Ursache der Leberfunktionsstörung einen Leberzellschaden infolge gehäuft auftretender gastrointestinaler Blutungsepisoden mit akuter Schocksymptomatik, die zu einer Minderperfusion von Arealen in der Leber mit nachfolgender Nekrose führt (Leite *et al.*). Dies ist eine Ursache für die Leberfunktionsstörung der Teilnehmer der SchiCo-Studie sowohl der Monoinfizierten als auch der Koinfizierten.

Eine Studie, die 1990 im Sudan an 58 Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis durchgeführt wurde, stellte eine deutlich erniedrigte Cholinesterase, ein erniedrigtes Serumalbumin und minimale Abweichungen der Transaminasen in diesen Patienten fest (Abdel-Rahim *et al.* 1990). Diese Ergebnisse sind konkordant zu den hier vorgelegten. In der erwähnten Studie wird jedoch kein Ausschluss einer Koinfektion mit viraler Hepatitis B/C beschrieben. Es ist zu vermuten, dass eine Koinfektion mit viraler Hepatitis B oder C zu der stark eingeschränkten Leberfunktion bei wenigstens einem Teil der untersuchten Patienten in der

Diskussion

sudanesischen Studie führte. So bestätigen die Ergebnisse der Labordiagnostik der SchiCo-Studie die Hypothese, dass eine Koinfektion mit der nachgewiesenen verstärkten Leberfunktionsstörung eine Auswirkung auf die Schwere der Erkrankung hat. Die Studie von Camacho-Lobato und Borges aus Brasilien postuliert dagegen das Auftreten schon einer relativ frühen Biosynthesestörung der Leber in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis ohne Koinfektion mit einer viralen Hepatitis (Camacho-Lobato and Borges 1998).

Eine Studie der Universitätsklinik Aachen von Tacke und Fiedler et al an 111 Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung unterschiedlicher Entität, die im Rahmen der Vorbereitung zur Lebertransplantation untersucht wurden, zeigt die Relevanz der Messung der Cholinesterase zur Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung und als prognostischen Wert für die Risikoabschätzung einer Varizenblutung bei portaler Hypertension. Die Cholinesterase liegt hier im Durchschnitt ab dem Child B Stadium unter einem Wert von 2,0 kU/l, was in unserer Studie als stark erniedrigt klassifiziert wird. Ein in der Studie entwickelter Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos bezeichnet weiter eine Cholinesterase von unter 2,25 kU/l, neben einem INR-Wert von über 1,2, vorbestehende Ösophagusvarizen und eine alkoholische oder virale Hepatitis als Ursache für die Leberzirrhose als erhöhtes Risiko für eine rezidivierende Varizenblutung (Tacke *et al.* 2007). Hieraus lässt sich ableiten, dass die Patienten unserer Studie mit einer Koinfektion durch virale Hepatitis B/C und einer stark erniedrigten Cholinesterase in der Gruppe der Koinfizierten, einem erhöhten Risiko für eine Varizenblutung unterliegen. In Folgestudien sollten zur Evaluation des genannten Scores die Gerinnungsparameter bestimmt werden, die in dieser Studie nicht bestimmt werden konnten.

Die Bedeutung der signifikant erhöhten Bilirubinwerte der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 kann hier nicht geklärt werden, da die einzelnen pathologischen Entitäten der Gruppe 2b nicht feststehen. Deshalb wird auf eine weitere Betrachtung des Bilirubinwertes hier verzichtet.

Die Kreatininwerte befanden sich in allen Gruppen im Normbereich. Ein signifikant höherer Mittelwert in der Gruppe 2, der Patienten ohne Schistosomiasis, im Vergleich zu den

Diskussion

Schistosomiasis-Infizierten der Gruppe 1 fiel zwar auf, wird aber aufgrund der fehlenden Relevanz nicht näher betrachtet.

Urinanalyse mittels Reagenzteststreifen

Urinproben von allen Patienten wurden mittels Reagenzteststreifen semiquantitativ auf eine bestehende Hämaturie, Leukozyturie und Proteinurie hin untersucht. In der Ausgangspopulation wurden diese in 21%, 15% und 19% der Fälle festgestellt. Sowohl in Gruppe 1, der Schistosomen-Infizierten, als auch in Gruppe 2, Patienten ohne Nachweis einer Schistosomiasis, wurde in 21% bzw. 22% der Fälle eine Hämaturie aufgedeckt. Auch für eine Leukozyturie ergab sich mit jeweils 13% bzw. 19% der Fälle kein Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2. Eine Proteinurie schließlich wurde in 31% der Fälle der Gruppe 2 und nur in 12% der Fälle der Gruppe 1 beobachtet ($p < 0.05$). Innerhalb der Gruppe 2 konnte, in Bezug auf eine bestehende Proteinurie kein Unterschied zwischen chronisch HBV/HCV infizierten Patienten und solchen ohne Infektionsmarker für eine chronische Hepatitis, festgestellt werden.

In den Gruppen 1 und 2, Patienten mit und ohne nachgewiesener Schistosomen-Infektion, wurde eine Hämaturierate von 21 bzw. 22% gemessen. Der Hämaturienachweis ist ein sensitiver jedoch kein spezifischer Nachweis einer *Schistosoma haematobium* Infektion (Lengeler *et al.* 1993). Dass zwischen den Gruppen mit und ohne serologischem Nachweis einer Schistosomen-Infektion kein Unterschied in der Hämaturierate festgestellt wurde, bestätigt die Annahme, dass es sich bei den nachgewiesenen Schistosomen-Infektionen um *Schistosoma mansoni* und nicht um *Schistosoma haematobium* Infektionen handelt. Eine relevante Rate an *Schistosoma haematobium* Infektionen ist in dem vorliegenden Patientenkollektiv, mit bekannter portaler Hypertension, Ösophagusvarizen, ohne bekannte Nebenerkrankungen und nach mehrfacher antihelminthischer Vorbehandlung, unwahrscheinlich bzw. kann ausgeschlossen werden.

Eine Glomerulonephritis als Ursache der erhöhten Proteinurierate in der Gruppe 2 kann im Zusammenhang mit einer viralen Hepatitis B/C, einer chronischen Schistosomiasis oder auch

Diskussion

mit einer möglicherweise vorliegenden Autoimmunerkrankung mit Leber- und Nierenbeteiligung stehen. Eine weitere Diagnostik zur Klärung der Frage, welche seltenen Erkrankungen ein Rolle und mögliche Ursache der fortgeschrittenen Morbidität in unserem Patientenkollektiv spielen, konnten in unserer Studie nicht durchgeführt werden. Deshalb folgt an dieser Stelle keine weitere Aufklärung und Diskussion der aufgetretenen Proteinurie und des möglichen Nierenzellschaden in dem Patientenkollektiv der SchiCo Studie.

Parasitologie

Von insgesamt 72 der 98 Patienten lagen Stuhlproben vor, die parasitologisch untersucht wurden. In vier Proben (5,5%) konnten *Schistosoma mansoni* Eier nachgewiesen werden, die Serologie und der CCA Antigentest dieser Patienten zeigten konkordant positive Ergebnisse. Weiter wurden in drei Stuhlproben *Blastocystis hominis* nachgewiesen, in zwei Proben fanden sich Eier von Hakenwürmern, in jeweils einer Probe wurde *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* und *Chylomastix mesnili* nachgewiesen. Eier von *Schistosoma haematobium* wurden in keiner der 72 Proben nachgewiesen. Damit konnte in 11% der Fälle parasitologisch eine singuläre Infestation durch Helminthen nachgewiesen werden. Eine Studie im Nordwesten Tansanias, in denen Schulkinder am Lake Victoria auf Malaria und Helminthen untersucht wurden, stellte eine Rate von 54,5% an einzelnen und 29% an zwei oder mehr Infektionen fest. Die Prävalenz der *Schistosoma mansoni* Infektion betrug hier 64,3%. Eine Kombination aus Schistosomiasis und Hakenwurminfestation wurde am häufigsten nachgewiesen und stellte 69% der gemischten Infektionen dar (Mazigo *et al.* 2010). Dies stellt einen klaren Unterschied zu den Ergebnissen unserer Studie dar. Dies überrascht jedoch nicht, da in der SchiCo Studie Patienten untersucht wurden, die an einer fortgeschrittenen Erkrankung durch eine chronische Infektion mit *Schistosoma mansoni* leiden. Der Großteil dieser Patienten stellte sich zur Varizenligaturbehandlung ambulant in der endoskopischen Abteilung im Bugando Medical Center vor. Der überwiegende Teil der Patienten wurde hier und in der Vergangenheit mehrfach antihelminthisch vorbehandelt. Weiter ist die Aussage unserer parasitologischen Ergebnisse über die Prävalenz der Schistosomiasis in dem vorliegenden Patientenkollektiv generell eingeschränkt, da es sich in den meisten Fällen um chronische Folgezustände der

Infektionen handelt und bei diesen ein Einachweis im Stuhl nicht sicher gelingt. Weiterhin wird der Nachweis beeinflusst von der Anzahl und Qualität der Stuhlproben (Enk *et al.* 2008). In dieser Studie konnte jeweils nur 1 Stuhlprobe pro Patient untersucht werden.

5.2.5 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen

Die abdominelle Ultraschalluntersuchung, durchgeführt nach dem Niamey Protokoll, gliederte sich wie vorbeschrieben in vier Teile. Die Bewertung des Leberparenchymmusters und die Messung des Wanddurchmessers der segmentalen Portalvenenäste dienen dem Erkennen und Bewerten einer periportal Fibrose. Als Parameter für eine portale Hypertension wurde der Portalvenendurchmesser gemessen und Aszites und Kollateralvenen, wenn vorhanden, dokumentiert. Als letztes wurden die Organe Leber und Milz vermessen.

Das WHO Niamey Protokoll wurde für die bessere und einheitlichere Beschreibung der im Ultraschall detektierbaren Morbiditätszeichen der *Schistosoma mansoni* Infektion verfasst. Zudem wurde ein Score entwickelt, der, mit in Studien ermittelten Grenzwerten, den Grad der periportal Fibrose und der portalen Hypertension einstufen soll (Richter 1996). In unserer Studie wurde das Protokoll als Leitfaden und die Grenzwerte der benannten Scores als Richtwerte zur standardisierten Erfassung der Morbidität der untersuchten Patienten benutzt. Da die portale Hypertension mit Ösophagusvarizen Einschlusskriterium für die Teilnehmer der SchiCo Studie war, wurden die Scores zur Bewertung der portalen Hypertension und zur Einschätzung der Morbidität nicht betrachtet und diskutiert.

Periportale Fibrose – Leberparenchymmuster

Die qualitative Bewertung des Schweregrades der Leberfibrose und die Dokumentation abweichender Parenchymmuster wie Zirrhose, Verfettung oder tumoröser Veränderungen der Leber wurden anhand von Vergleichsmustern (A – F, X/Y/Z) aus dem Niamey Protokoll vorgenommen. Die in dieser Studie betitelten 'Mischbilder' sind Bilder aus Zirrhose und verschiedenen Graden der Leberfibrose.

Diskussion

Bei 98% der Patienten der Ausgangspopulation wurde eine mittel- bis hochgradige Fibrose, eine Zirrhose oder Mischbilder aus Fibrose und Zirrhose festgestellt. Dies zeigt deutlich die fortgeschrittene Pathologie in dem untersuchten Patientenkollekt. Acht der insgesamt 98 Patienten wiesen im Ultraschall Zeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (X) auf. Mit 8% ist der Anteil der Zirrhosen unter den Schistosomen-Infizierten (Gruppe 1) genauso hoch wie in der Ausgangspopulation und in der Gruppe der Patienten ohne Schistosomen-Infektion (Gruppe 2). In 18 Fällen waren sowohl Zeichen einer Zirrhose als auch der periportalen Fibrose zu erkennen, was als Mischbild benannt wurde, auch hier bestand kein Unterschied zwischen der Gruppe 1 und 2. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch zwischen den Gruppen 1a und 1b, den Gruppen mit und ohne Koinfektion. So wurde ein besonders hoher Anteil an Leberzirrhosen, 22% zu 0%, und an 'Mischbildern', 22% zu 15%, in Gruppe 1a zu Gruppe 1b ($p < 0.05$) verzeichnet. Niedrige Fibrosegrade mit den Image Pattern B oder C waren in Gruppe 1a nicht mehr vorhanden. Hier wurde eine Verschiebung in Richtung Zirrhose und Mischbildern aus Zirrhose und Fibrose im Ultraschall bei Patienten mit einer nachgewiesenen Koinfektion von *Schistosoma mansoni* und Hepatitis B/C festgestellt.

Weiter fiel auf, dass dagegen keiner der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B bzw. C ohne Schistosomiasis (Gruppe 2a) eine reine Leberzirrhose in der durchgeführten Ultraschalluntersuchung aufwies. Bei 30% dieser Patienten wurden jedoch Mischbilder aus Zirrhose und Fibrose sowie bei 70% fortgeschrittene Fibroestadien beschrieben.

Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Koexistenz einer fortgeschrittenen hepatolienalen Schistosomiasis und einer chronischen Hepatitis B/C zu einer höheren Rate an Leberzirrhose führt, als es eine Monoinfektion tut. Dies bestätigt unsere Hypothese, dass eine Koinfektion von *Schistosoma mansoni* und viraler Hepatitis B/C die Schwere der Lebererkrankung beeinflusst. Die beschriebenen Mischbilder wurden als Folge der zwei unterschiedlichen Pathologien und als Zeichen der fortgeschrittenen Morbidität in Koinfizierten gewertet. Diese werden im Niamey Protokoll nicht beschrieben, da hier die Morbidität der *Schistosoma mansoni* Infektion ohne eine mögliche Koinfektion durch Hepatitis B/C betrachtet wird.

Diskussion

Bezüglich der Abstufung der periportalen Fibrose, gemessen anhand der Parenchymmuster B – F, bestand kein Unterschied zwischen der Ausgangspopulation und den einzelnen Gruppen. Je nur 2% der 62 Patienten aus Gruppe 1 wurde das Muster B und C zugeordnet, D und E waren mit jeweils 27% und 35% am häufigsten vertreten. Auch zu den Gruppen 1a und 1b stellte sich kein signifikanter Unterschied ein, die Anteile der einzelnen Fibrosegrade war bis auf einen höheren Anteil an Image Pattern C in den Gruppen gleich.

Die Sonografie ist eine harmlose, kostengünstige und gut reproduzierbare Methode, die sich besonders gut für die Untersuchung der Leber eignet. Der Ultraschall zeigt eine moderate Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchern bei der Untersuchung der Image Pattern nach dem Niamey Protokoll und eine perfekte Reproduzierbarkeit bei statischen Bildern, wenn der gleiche Untersucher die Bilder erneut auswertet (Doehring-Schwerdtfeger *et al.* 1992, Pinto-Silva *et al.* 2010). Differentialdiagnostisch ist vor allem das Bild der Leberzirrhose schwieriger von fortgeschrittenen Fibrosestadien zu unterscheiden. Gemeinsam ist diesen Bildern die teils unregelmäßige Oberfläche des Organs, milde- bis hochgradige Fibrosierung der Portalvenenwände, portale Hypertension und Splenomegalie. Unterschieden werden können diese Bilder unterschiedlicher Entitäten vor allem durch das Bestehenbleiben der Konfiguration der Lebervenen auch bei fortgeschrittener hepatolienaler Schistosomiasis und das Fehlen der diffusen echoreichen Heterogenität wie sie bei einer Leberzirrhose typisch ist (Pinto-Silva *et al.* 2010). Für den erfahrenen Untersucher, der in Gebieten mit Schistosomiasis tätig ist, fällt die Unterscheidung zwischen periportal Fibrose und Zirrhose im Sonogramm leicht. Dies war auch der Fall in der vorliegenden Studie, in der die Autorin in einem Gebiet mit weit verbreiteter Morbidität durch Schistosomiasis neben den Studienteilnehmern auch täglich hospitalisierte Patienten aus der Klinik für Innere Medizin sonografierte.

Eine Studie aus Ägypten und Kenia von Blanton *et al.* beschreibt die höheren Anteile an fortgeschrittener Fibrose bei den ägyptischen im Vergleich zu den kenianischen Teilnehmern der Studie. Einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Koinfektionsrate mit Hepatitis C und einem erhöhten Fibrosierisiko bei den ägyptischen Teilnehmern konnte zwar nicht nachgewiesen werden. Neben einem höheren Anteil an fortgeschrittener Fibrose lag aber auch

Diskussion

ein höherer Anteil an anderen Pathologien wie Zirrhose und Fettleber bei den ägyptischen Teilnehmern vor, die eine hohe Rate an Hepatitis C-Koinfizierten aufwiesen (Blanton *et al.* 2002). Dies korreliert mit der Beobachtung der erhöhten Zirrhoserate bei Hepatitis B/C-Koinfizierten in der SchiCo Studie. Kamal *et al.* führen dies in einer weiteren Studie aus Ägypten an Patienten mit einer Koinfektion von Schistosomiasis und Hepatitis C aus, die eine erhöhte Inzidenz an Zirrhose, eine erhöhte Inzidenz an hepatocellulärem Karzinom und eine deutlich erhöhte Mortalität aufweisen im Vergleich zu Patienten mit einer Monoinfektion. Die erhöhte Mortalität entsteht laut Kamal *et al.* aus dem Zusammenspiel der Leberfunktionsstörung mit kompromittierter Gerinnung durch die chronische Hepatitis C und der fortgeschrittenen portalen Hypertension mit Ausbildung von Ösophagusvarizen und konsekutiven Blutungen durch die hepato lienale Schistosomiasis (Kamal *et al.* 2000).

Zu der Fragestellung der Schistosomiasis- und Hepatitis C-Koinfektion und der sonografisch ermittelten Zirrhoserate dieser Patienten konnte keine weitere Literatur gefunden werden. Es wird angenommen, dass eine Hepatitis B und/oder C Infektion ähnliche Auswirkungen auf die Morbidität Schistosomen-Infizierter hat, so dass die angeführten Studien zum Vergleich herangezogen wurden. Bei der schwachen Studienlage wird auch in dieser speziellen Frage die Durchführung weiterer Studien in der Zukunft empfohlen.

Periportale Fibrose – Wanddurchmesser der segmentalen Portalvenen

Sonografisch wurden zwei bis drei Portalvenenäste zweiter Ordnung aufgesucht und deren Wanddurchmesser bestimmt. Nach den, im Niamey Protokoll aufgestellten, Grenzwerten wurden die Ergebnisse als normal, verbreitert und stark verbreitert ausgewertet.

Nach den Untersuchungen der Autorin haben 53% der Schistosomiasis-Patienten (Gruppe 1) keine verbreiterten Portalvenenwände und somit keine messbare periportale Fibrose, während 29% verbreiterte und 18% stark verbreiterte Portalvenenwände aufwiesen. In der Gruppe 2 fielen die Anteile verbreiteter und stark verbreiteter mit 22% und 11% kleiner aus, 67% wiesen hier keine periportale Fibrose nach den Richtlinien des Niamey Protokolls auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

Diskussion

In Bezug auf die quantitative Messung der periportalen Fibrose unterschieden sich auch die beiden Gruppen 1a und 1b nicht voneinander. Die Messung der Wanddicke der Portalvenenäste zweiter Ordnung ergab, dass in Gruppe 1a bzw. Gruppe 1b in 61% bzw. 49% der Fälle eine normale Wanddicke vorlag. 22% bzw. 33% der Patienten wiesen erweiterte und 17% bzw. 18% stark erweiterte Portalvenenwände auf. Damit bestand auch kein Unterschied zur Gesamtgruppe 1 (1a + 1b) oder zur Ausgangspopulation (1a + 1b + 2).

Die Messung des Wanddurchmessers in der Gruppe 2a zeigte keine verbreiterten oder fibrosierten Portalvenenäste bei den Patienten mit Hepatitis-Infektion ohne Schistosomiasis. Dies steht im signifikanten Gegensatz zu den Ergebnisse der Gruppen 1a und 1b, bei denen bei jeweils 39% bzw. 51% eine Fibrose festgestellt wurde ($p < 0.05$).

Diese Ergebnisse überraschen besonders vor dem Hintergrund der vorher aufgeführten Image Pattern, die in 98% der Patienten der Ausgangspopulation fortgeschrittene Fibrosegrade, Mischbilder oder Zirrhose nachweisen konnten. Es zeigt sich eine deutliche Diskrepanz der Ergebnisse, da bei über 50% der Patienten mit fortgeschrittener hepatolienaler Schistosomiasis keine periportale Fibrose nach den Abmessungen der Periportalvenenwände festgestellt wurde. Dies könnte daran liegen, dass ein Drittel (37%) der Studienteilnehmer keine Schistosomen-Infektion tragen und hier andere Pathologien wie virale Hepatitiden eine entscheidendere Rolle spielen. In diesen Fällen liegt dann keine periportale Fibrose mit Verbreiterung der Portalvenenwände vor, es können jedoch andere pathologische Parenchymmuster im Ultraschall festgestellt werden. Dagegen spricht jedoch, dass auch in der Gruppe der Schistosomen-Infizierten 53% der Patienten keine Verbreiterung der Portalvenenwände aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nur zur Gruppe 2a, der Patienten mit nachgewiesener viraler Hepatitis ohne Schistosomiasis, deren fortgeschrittene Lebererkrankung nachgewiesen eine andere Ursache als eine *Schistosoma mansoni*-Infektion hat. In dieser Gruppe wurde kein Fall der periportalen Wandverbreiterung im Sinne der Fibrose festgestellt.

Diskussion

In das Niamey Protokoll wurde 1996 aufgrund der schwierigen Durchführung der Vermessung der Portalvenenwände die qualitative Methode zur Erfassung periportal Fibrose anhand von Vergleichsbildern der pathologischen Parenchymmuster, die Image Pattern, aufgenommen. Es wurde hierzu formuliert, dass es sich in weiteren Studien zeigen würde, welche der beiden Methoden sich als sensitiv, gut anwendbar und reproduzierbar beweisen würde (Richter 1996). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die qualitative Methode, periportale Fibrose anhand von Vergleichsbildern zu detektieren, eine sensitivere und besser anwendbare Methode ist als die quantitative Methode mit Vermessung der Venenwände. Zudem wird hier die Vermutung aufgestellt, dass es zu fortgeschrittenen fibrotischen Veränderungen der Leber kommen kann ohne Fibrosierung der mittleren und kleinen Portalvenen. In dem Patientenkollektiv der SchiCo Studie spielen die größeren Veränderungen an der Aufzweigung und den größeren Ästen der Portalvene die entscheidene Rolle, während die Fibrose der Portalvenenäste 2. Ordnung seltener zu beobachten war. Ob dies die Ursache der weit fortgeschrittenen hepatolienalen Schistosomiasis, eine Varianz in der Morbidität der Infektion oder Ausdruck regionaler Unterschiede ist, ist in weiteren Studien zu klären.

King *et al.* beschreiben in ihrer Studie aus Ägypten und Kenia eine große Varianz zwischen der Prävalenz der Schistosomiasis-assoziierten periportal Fibrose in ägyptischen und kenianischen Patienten. Die Messergebnisse der Wandstärke der Portalvenen und der Durchmesser der Portalvene unterschieden sich deutlich zwischen den Studienorten. So war bei kenianischen Teilnehmer, die im Durchschnitt eine stärkere Infektion mit *Schistosoma mansoni* aufwiesen, die Rate der periportal Fibrose anhand der Image Pattern deutlich niedriger als in ägyptischen Patienten. 36% der ägyptischen Pateinten zeigten Zeichen der Fibrose, während es in Kenia nur 3% waren. Dies indiziert, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Ländern gibt, deren Ursachen nicht bekannt sind. Daneben stellte sich in der Studie auch heraus, dass bei Patienten mit dem Image Pattern A vermehrt eine periportale Fibrose mit Verbreiterung der Portalvenenwände vorlag (King *et al.* 2003). Dies steht im starken Kontrast zur Studie der Autorin, in der in über 50% der Schistosomen-Infizierten mit hepatolienaler Schistosomiasis keine Wandverbreiterung der periportal Venen festgestellt wurde. Starke regionale

Diskussion

Unterschiede in den Messergebnissen der periportalen Fibrose beschreiben Boisier *et al.* sogar zwischen einzelnen Dörfern in Madagaskar (Boisier *et al.* 2001). Weiter zeigt eine Studie aus Kenia, dass eine hepato lienale Schistosomiasis mit portaler Hypertension auch gänzlich ohne sonografisch darstellbare periportale Fibrose auftreten kann (Vennervald *et al.* 2004).

Die Studie von King *et al.* aus Ägypten und Kenia beschreibt weiter eine zu hohe Sensitivität und fehlende Spezifität der Messung der Wandbreite und des Portalvenendurchmessers. Daneben weisen Malenganisho *et al.* in einer Studie, die in zwei Dörfern an den Ufern des Viktoriasees durchgeführt wurde, die stimmige Assoziation zwischen Erhöhung des Wanddurchmesser periportal Venen, periportal Fibrose und Erweiterung der Portalvene im Sinne der portalen Hypertension nach (Malenganisho *et al.* 2008).

In der vorliegenden Studie wird die fortgeschrittene periportale Fibrose der Teilnehmer anhand der Parenchymmuster eindeutig nachgewiesen. Die Messung der Wandverbreiterung der Portalvenenwände erwies sich dagegen als nicht ausreichend sensitive Methode für die Detektierung der Schistosomiasis-assoziierten Fibrose in dem vorliegenden Patientenkollektiv.

Portale Hypertension – Portalvenendurchmesser

Um die portale Hypertension sonografisch zu detektieren, wurde der Portalvenendurchmesser bestimmt und vorhandener Aszites dokumentiert. In 94% der Ausgangspopulation konnte eine erweiterte oder stark erweiterte Portalvene dargestellt werden. Unter den Schistosomiasis-Patienten hatten 34% bzw. 61% eine erweiterte bzw. stark erweiterte Portalvene. Der mittlere Portalvenendurchmesser betrug in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 $16,4 \pm 2,54\text{mm}$ bzw. $15,4 \pm 2,05\text{mm}$, der Unterschied war schwach signifikant ($p < 0.05$). Zwischen den Gruppen 1a, 1b und 2a lag kein signifikanter Unterschied vor.

Dieses Ergebnis bestätigt das Vorliegen einer portalen Hypertension in 94% der Patienten des Studienkollektives, in nur 6% der Teilnehmer konnte keine Dilatation der Portalvene festgestellt werden. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind zu vernachlässigen.

Diskussion

In Studien zur Ultraschall-gestützten Risikoabschätzung der Varizenblutung bei Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und portaler Hypertension wird auch die Messung des Portalvenendurchmessers durchgeführt. Sie geht als ein Teil in einen Score ein, der zwischen einem niedrigen und hohen Risiko für das Auftreten einer Varizenblutung unterscheiden soll. Weiterer wichtiger Bestandteil und Grundvoraussetzung für einen Score-Wert, der für ein erhöhtes Blutungsrisiko spricht, ist die periportale Fibrose mit sonografisch nachgewiesener Verbreiterung der Periportalvenenwände (Richter 1998). In der SchiCo-Studie weisen diese aber nur 47% der Patienten auf. Dem Score von Richter *et al.* folgend, läge demnach für 53% der Patienten der Studie kein erhöhtes Risiko für eine Varizenblutung vor. Speziell durch die Koinfektion mit chronischer Hepatitis B/C ist zu vermuten, dass das Risiko jedoch deutlich erhöht ist. Eine Koinfektion wird in der Studie von Richter *et al.* nicht betrachtet. Es ergibt sich hieraus die Empfehlung den vorhandenen Score nur an Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis einzusetzen, bei denen eine Koinfektion mit Hepatitis B/C ausgeschlossen wurde. Alternativ könnten die sonografischen Zeichen der Leberzirrhose in einem überarbeiteten Score zur Risikoabschätzung der Varizenblutung einfließen. In Anbetracht der hohen Rate an Komorbidität von Schistosomiasis und chronischer Hepatitis B/C erscheint dies sinnvoll.

Warum in nur 47% der Patienten der SchiCo-Studie eine periportale Fibrose mit Wandverbreiterung der Portalvenenäste festgestellt werden konnte, obwohl das Ergebnis der Image Pattern bei 98% der Teilnehmer eine fortgeschrittene Fibrosierung bzw. Leberzirrhose anzeigt, sollte ebenso Fragestellung weiterer Studien sein.

Portale Hypertension – Aszites

Aszites als Zeichen der portalen Hypertension wurde in 37% (n = 23) bzw. 36% (n = 13) der Fälle in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 festgestellt. Ein signifikanter Unterschied wurden zwischen den Gruppen 1a und 1b verzeichnet. So lag Aszites in 52% der Fälle der Koinfizierten (Gruppe 1a) vor, während nur 27% der Fälle der Gruppe 1b (ohne Koinfektion) Aszites aufwiesen. Ein

Diskussion

ebenso hoher Anteil an Aszites (50%) wurde in der Gruppe 2a, der chronisch Hepatitis-Infizierten ohne Schistosomiasis, festgestellt.

Aszites ist ein Zeichen der dekompensierten Lebererkrankung neben Ikterus, Gerinnungsstörungen, Hypalbuminämie und der hepatischen Enzephalopathie (Wiegand and Berg 2013). Der erhöhte Anteil an Aszites in der Gruppe der Koinfizierten spricht damit für eine höhere Rate an dekompensierter Lebererkrankung in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und viraler Hepatitis B/C. Dieses Ergebnis ist konkordant mit der parallel festgestellten stark erniedrigten Cholinesterase in koinfizierten Patienten, die eine fortgeschrittene Leberfunktionsstörung anzeigt.

In einer Studie von Aquino *et al.* aus Brasilien wird die Koinfektion mit Hepatitis B/C als gravierender Faktor für die Dekompensation der Lebererkrankung in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis genannt. Eine Dekompensation findet zwar auch in Patienten ohne Koinfektion statt, wie in der SchiCo Studie zu sehen, die Rate der Dekompensation ist jedoch erhöht (Aquino *et al.* 2000).

Die Rate an Aszites ist in der Gruppe der Hepatitis B/C Infizierten ebenso hoch (50%) wie in der Gruppe der Koinfizierten (52%). Dies unterstreicht die Rolle der viralen Infektion in der Dekompensation der Lebererkrankung, das Auftreten von Aszites bezeichnet jedoch keinen Unterschied in der Schwere der Erkrankung im Vergleich zu Hepatitis B/C-Infizierten ohne Schistosomiasis. Dies steht im Unterschied zu den Ergebnissen der Cholinesterasebestimmung, bei denen signifikant erniedrigte Werte in der Gruppe der Koinfizierten gemessen wurden, sowohl im Vergleich zu Schistosomen- und Hepatitis- Mono-Infizierten.

Aszites allein ist laut Tacke und Fiedler kein prädiktiver Befund für eine Varizenblutung bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und Zirrhose (Tacke *et al.* 2007). Diese haben einen Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos entwickelt, der die stark erniedrigte Cholinesterase neben einem erhöhten INR, vorhandenen Ösophagusvarizen und alkoholtoxischer oder viraler Leberzirrhose als Risikoparameter benennt.

Diskussion

Die Detektion von Aszites ist trotzdem ein wichtiger Bestandteil der Ultraschalluntersuchung in Lebererkrankungen und sollte im Zusammenhang mit Laborparametern in die Auswertung zur Schwere der Leberfunktionsstörung eingehen.

Organometrie – Leber und Milz

Der rechte und linke Leberlappen wurden im Sonogramm in sagittalen Schnitten, rechts medioklavikular bzw. links parasternal, ausgemessen. Die Größe des linken Leberlappens betrug im Durchschnitt $112 \pm 20,1\text{mm}$ bzw. $103 \pm 16,2\text{mm}$ in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2. Der rechte Leberlappen hat im Durchschnitt $124 \pm 18,6\text{mm}$ bzw. $118 \pm 16,9\text{mm}$ in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 gemessen.

Aus den Abmessungen wurde berechnet, dass 83% bzw. 73% in Gruppe 1 bzw. 2 einen vergrößerten linken Leberlappen aufwiesen. Der rechte Leberlappen war bei 97% bzw. 89% der Patienten aus Gruppe 1 bzw. 2 normal und nur in 3% bzw. 11% der Fälle verkleinert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Im letzten Schritt der Ultraschalluntersuchung wurde bei jedem Patienten die Länge der Milz in longitudinaler Richtung gemessen.

Insgesamt hatten alle Patienten der Gruppe 1 eine Splenomegalie, davon waren 93,5% ausgeprägter (4 Standardabweichungen (SD) über dem Mittelwert) und nur 6,5% moderater Form (2 bis 4 SD über dem Mittelwert). In Gruppe 2 wurde nur in 92% der Fälle eine Splenomegalie festgestellt. Die Länge der Milz betrug im Durchschnitt $21 \pm 4,0\text{ cm}$ (95% Konfidenzintervall 20 - 22cm) in Gruppe 1 und $19 \pm 4,2\text{ cm}$ (95% Konfidenzintervall 17,8 – 20,6 cm) in Gruppe 2. Der Unterschied ist schwach signifikant ($p < 0.05$).

Zwischen den Gruppen 1a und 1b sowie 2a und 2b lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Die Organometrien der Leber und Milz sind laut WHO Niamey Protokoll schwer zu bewerten, da Vergleichsgrößen gesunder Menschen der jeweiligen ethnischen Gruppe fehlen und das Vorliegen anderer Erkrankungen mit Einfluss auf Organgrößen nicht ausgeschlossen werden kann (Richter 1996).

Diskussion

Veränderungen der Leber und Milz in Größe und Form in hepatolienaler Schistosomiasis sind schon vor der Anwendung des Ultraschalls bekannt. So führt die Symmersche Fibrose zu einer Vergrößerung des linken Leberlappens neben einer Verkleinerung des rechten Leberlappens und zu einer Splenomegalie als Folge der portalen Hypertension. Daneben gibt es jedoch auch eine Vielzahl anderer Erkrankungen, die zu Hepatosplenomegalie und Veränderungen der Leber führen, wie z.B. Malaria, Hepatitiden, Kala Azar oder Lymphome (Pinto-Silva *et al.* 2010).

Die Ergebnisse der SchiCo Studie zeigen deutlich die Veränderungen von Leber und Milz in dem vorliegenden Patientenkollektiv. Die Vergrößerung des linken Leberlappens liegt in bis zu 83% und eine Splenomegalie in bis zu 98% der Teilnehmer vor. Dagegen konnte eine Verkleinerung des rechten Leberlappens nur in einem kleinen Anteil der Patienten nachgewiesen werden. Ein schwach signifikanter Unterschied stellt sich zwischen den Gruppen 1 und 2 im Auftreten einer Splenomegalie dar. So war das Vorliegen einer Splenomegalie in der Gruppe der Schistosomiasis-Patienten gehäuft und in ausgeprägter Form präsent. Auch in der Studie von Aquino *et al.* fand sich die höchste Rate an Splenomegalie in der Gruppe der Schistosomiasis-Patienten ohne Koinfektion mit viraler Hepatitis (Aquino *et al.* 2000). Frühere Studien hatten die Hypothese aufgestellt, dass eine Splenomegalie durch die Infektion mit viraler Hepatitis in Patienten mit akuter Schistosomiasis entsteht (Ghaffar *et al.* 1991). Unsere Daten lassen dagegen den Schluss zu, dass die Schistosomiasis Hauptursache für die ausgeprägte Splenomegalie ist.

5.3 Fazit

Dies ist die erste Studie, die die Fragestellung der Koinfektion von *Schistosoma mansoni* mit viraler Hepatitis B/C in Tansania untersucht. Es ist gelungen hierfür 98 Patienten mit portaler Hypertension und endoskopisch gesicherten Ösophagusvarizen zu detektieren und in die SchiCo Studie einzuschließen.

Die ermittelten Prävalenzen für eine abgelaufene (93,9%) sowie für eine chronische Hepatitis B (31,7%) lagen deutlich über denen der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere war die Prävalenz der chronischen Hepatitis B in der Gruppe der Schistosomen-Infizierten (35,5%) der Studie erhöht. Dies bestätigt die eingangs gestellte Hypothese, dass die Prävalenz der chronischen Hepatitis B höher ist in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis als in der Allgemeinbevölkerung der gleichen Region. Eine Erklärung für die hohe Prävalenz der Koinfektion konnte bisher nicht gefunden werden, die Möglichkeiten der verminderten Virus-Clearance und der erhöhten Exposition gegenüber den Hepatitisviren wurden aufgeführt. Aus der Befragung der Studienteilnehmer konnten keine Risikofaktoren für die Koinfektion mit Hepatitis B/C in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis detektiert werden. Eine Klärung sollte Ziel weiterer Studien sein.

Die Prävalenz der Hepatitis C-Infektion (2,0%) in dem Studienkollektiv unterschied sich dagegen nur minimal von der der Allgemeinbevölkerung in Mwanza (1,2% KI 95% 0,4 – 2,5%).

Die Schistosomiasis ist die häufigste Ursache einer portalen Hypertension in der Region Mwanza. Die Rate an Schistosomiasis (63,3%) unter den Studienteilnehmern fiel jedoch entgegen der Erwartung relativ niedrig aus und lässt Fragen bezüglich der Sensitivität der angewandten diagnostischen Methoden offen.

In 26 Teilnehmern konnte weder eine Schistosomiasis noch eine virale Hepatitis B/C nachgewiesen werden. Die Ursache für die fortgeschrittene Lebererkrankung mit portaler Hypertension und Ösophagusvarizen in diesen Patienten ist unklar. Eine Erklärung hierfür könnte die alkoholinduzierte Lebererkrankung, Autoimmunhepatitiden oder Speichererkrankungen sein, die in der SchiCo Studie nicht untersucht wurden. Dass ein Großteil

Diskussion

dieser 26 Patienten durch die serologischen Verfahren als nicht-infiziert klassifiziert wurde und trotzdem an einer chronischen Schistosomiasis leidet, wäre eine weitere jedoch weniger wahrscheinliche Erklärung.

Die Bestimmung der Plasmacholinesterase erfolgte zur Einschätzung der Biosyntheseleistung und der Funktion der Leber. Das Ergebnis, eine stark erniedrigte Cholinesterase in Koinfizierten im Vergleich zu den anderen Gruppen, bestätigte die Hypothese der schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion und der früheren Dekompensation der Lebererkrankung in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis und einer Koinfektion durch Hepatitis B/C.

Die Ergebnisse der sonografischen Untersuchung unterstrichen diese Aussage. Es wurden sowohl mehr hochgradige Zeichen der Fibrose und Zirrhose als auch gehäufte Aszites in Patienten mit Koinfektion beobachtet als in Patienten mit nur einer der beiden Infektionen.

Der Ultraschallleitfaden der WHO hat sich für die sonografische Untersuchung und zur Auswertung der Ergebnisse als gut geeignet erwiesen. Bei der Messung der periportal Fibrose der Leber zeigte sich die Methode der Parenchymbewertung anhand von Vergleichsmustern überlegen zu der Abmessung der portalen Venenwände. Weitere Studien sollten hier zur Unterscheidung von regionalen und krankheitsspezifischen Unterschieden durchgeführt werden.

Es wurden verschiedene Scores zur Einschätzung des Risikos einer Ösophagusvarizenblutung bewertet. Aufgrund nicht untersuchter Parameter, wie den Gerinnungsparametern, konnte keiner der Scores in der Studie Anwendung finden. Aus der vorliegenden Arbeit wird jedoch ersichtlich, dass die Morbidität der Lebererkrankung abhängig ist von der Entität und speziell, ob eine Koinfektion durch eine Hepatitis B/C in Patienten mit hepatolienaler Schistosomiasis vorliegt. Eine stark erniedrigte Cholinesterase, wie sie in der SchiCo-Studie nur bei Koinfizierten Teilnehmern festgestellt wurde, ist laut Tacke und Fiedler *et al.* ein Prädiktor für das Auftreten einer Varizenblutung (Tacke *et al.* 2007). Koinfizierte Patienten haben somit von vornherein ein erhöhtes Risiko für eine Ösophagusvarizenblutung.

5.3.1 Empfehlungen

Die Schistosomiasis ist in Tansania wie auch anderen Teilen Afrikas und der Welt weiterhin weit verbreitet (siehe die Karte zur Epidemiologie der Schistosomiasis im Anhang) und Ursache fortgeschrittener Morbidität vor allem in Hochendemiegebieten, in denen die Menschen einer ständigen Exposition gegenüber den Parasiten unterliegen.

Ziel aktueller und zukünftiger Forschung sollte es sein, das Fortschreiten der Erkrankung bis zur hepatolienalen Form mit seinen schweren Folgen zu verhindern. Hierfür sind auch die diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung der chronischen Schistosomiasis zu reevaluieren.

Die flächendeckende Einführung des Ultraschalls als effiziente und kostengünstige Bildgebung sollte weiter gestärkt und die Ausbildung von geschultem Personal gefördert werden.

Aus der SchiCo Studie ergibt sich konkret die Empfehlung alle Patienten mit einer hepatolienalen Schistosomiasis und insbesondere solche mit endoskopisch gesicherten Ösophagusvarizen auf Hepatitis B und C zu testen und entsprechend zu therapieren.

Weiter ist zu empfehlen die Plasmacholinesterase neben den Gerinnungsparametern in diesen Patienten zu bestimmen, um das Risiko einer lebensbedrohlichen Ösophagusvarizenblutung einzuschätzen und Patienten früh genug einer ÖGD und eventuell einer notwendigen Varizenbehandlung zu unterziehen.

Die hervorragende Arbeit der erfahrenen Endoskopiker und die Ausbildung nachfolgender Ärztegenerationen in der Endoskopie am Bugando Medical Center sollte stärker gefördert werden und Beispiel für den Aufbau weiterer Endoskopieeinheiten in der Region und in Tansania sein.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die hepatolienale Schistosomiasis, verursacht durch *Schistosoma mansoni*, und die chronische Hepatitis B und C sind mit Prävalenzen von bis zu 50%, 8,8% bzw. 1,5% Hauptursachen chronischer Lebererkrankungen in Tansania (Clements *et al.* 2006, Matee *et al.* 2006). Bisher liegen jedoch keine Daten über die Rate an Koinfektionen von *Schistosoma mansoni* und chronischer Hepatitis B/C und ihre Auswirkung auf die Schwere der Lebererkrankung aus Tansania vor. Die Region Mwanza am Viktoriasee gehört zu den Gebieten mit der höchsten Prävalenz an Schistosomiasis des Landes.

Methoden: Am Bugando Medical Center (BMC) in Mwanza, Tansania, wurde im Zeitraum von Januar bis September 2010 eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Insgesamt wurden 98 Patienten eingeschlossen, bei denen eine portale Hypertension durch den Nachweis von Ösophagusvarizen Grad I-IV mittels Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) diagnostiziert worden war. In einem standardisierten Interview wurden Risikofaktoren für Hepatitis B / C sowie die Exposition gegenüber der Schistosomiasis erfasst. Neben der Dokumentation klinischer Parameter wurde eine abdominelle Ultraschalluntersuchung mit Klassifizierung der sonomorphologischen Veränderungen der Leber nach den Empfehlungen der WHO (Richter 1996) durchgeführt. Serumproben wurden auf Schistosomen-Antikörper, Anti-HBc, HBsAg, Anti-HCV und HCV-RNA untersucht. Es erfolgte eine Bestimmung des Blutbildes, der ALT, AST, Cholinesterase und GGT. Stuhlproben wurden nach Anreicherung mikroskopisch auf Schistosomeneier und Urinproben mittels des *Schistosoma* – CCA (Circulating Cathodic Antigen) - Schnelltest (Rapid Medical Diagnostics, Südafrika) untersucht.

Ergebnisse: Von 98 Patienten wurden 62 (63,3%) positiv auf Schistosomen-Antikörper getestet, bei 92 (93,9%) konnte Anti-HBc, bei 31 (31,6%) HBsAg, bei 3 (3,0%) Anti-HCV und bei 2 (2,0%) HCV-RNA nachgewiesen werden. Bei 22 (35,5%) der 62 Patienten mit serologisch bestätigter Schistosomiasis bestand eine Koinfektion mit chronischer Hepatitis B. Zusätzlich bestand in der Gruppe der Schistosomiasis-Infizierten bei einem Teilnehmer eine chronische Hepatitis C.

Zusammenfassung

Die Cholinesterase als Parameter für die Lebersyntheseleistung war in der Gruppe der Koinfizierten signifikant erniedrigt ($P < 0.05$). Sonographisch zeigte sich in dieser Gruppe eine höhere Rate an Leberzirrhose und Aszites ($P < 0.05$) als in der Vergleichsgruppe.

Schlussfolgerung: Die Schistosomiasis ist die häufigste Ursache einer portalen Hypertension in der Region Mwanza, gefolgt von der chronischen Hepatitis B. Bei mehr als einem Drittel der Schistosomiasis-Antikörper-positiven Patienten bestand eine chronische Hepatitis B – Koinfektion. Die Koinfektion beeinflusst entscheidend die Schwere der Lebererkrankung und erhöht das Risiko einer Ösophagusvarizenblutung in diesen Patienten.

7 Literaturverzeichnis

Abdel-Rahim, I. M., C. Kaiser, M. Homeida, M. Elsheikh, E. Schmidt, J. H. Ehrich and E. Doehring-Schwerdfeger (1990). "Enzyme activities and protein concentrations in serum of patients with hepatosplenic schistosomiasis." Trop Med Parasitol **41**(3): 262-264.

Ajanga, A., N. J. Lwambo, L. Blair, U. Nyandindi, A. Fenwick and S. Brooker (2006). "*Schistosoma mansoni* in pregnancy and associations with anaemia in northwest Tanzania." Trans R Soc Trop Med Hyg **100**(1): 59-63.

Al-Shamiri, A. H., M. A. Al-Taj and A. S. Ahmed (2011). "Prevalence and co-infections of schistosomiasis/hepatitis B and C viruses among school children in an endemic areas in Taiz, Yemen." Asian Pac J Trop Med **4**(5): 404-408.

Andrade, J. R., C. M. Silva Ld Fau - Guimaraes, E. Guimaraes Cm Fau - Bassetti-Soares, R. D. Bassetti-Soares E Fau - Cambraia, O. F. M. Cambraia Rd Fau - Couto, R. Couto Of Fau - Teixeira and R. Teixeira (2014). "Chronic hepatitis B and liver schistosomiasis: a deleterious association." Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014 Mar;108(3):159-64

Andrade, Z. A. (2009). "Schistosomiasis and liver fibrosis." Parasite Immunol **31**(11): 656-663.

Angelico, M., E. Renganathan, C. Gandin, M. Fathy, M. C. Profili, W. Refai, A. De Santis, A. Nagi, G. Amin, L. Capocaccia, F. Callea, M. Rapicetta, G. Badr and G. Rocchi (1997). "Chronic liver disease in the Alexandria governorate, Egypt: contribution of schistosomiasis and hepatitis virus infections." J Hepatol **26**(2): 236-243.

Aquino, R. T., P. P. Chieffi, S. M. Catunda, M. F. Araujo, M. C. Ribeiro, E. F. Taddeo and E. G. Rolim (2000). "Hepatitis B and C virus markers among patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis." Rev Inst Med Trop Sao Paulo **42**(6): 313-320.

Ashton, R. A., B. T. Stewart, N. Petty, M. Lado, T. Finn, S. Brooker and J. H. Kolaczinski (2011). "Accuracy of circulating cathodic antigen tests for rapid mapping of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infections in Southern Sudan." Trop Med Int Health **16**(9): 1099-1103.

Badawi, A. F. and M. S. Michael (1999). "Risk factors for hepatocellular carcinoma in Egypt: the role of hepatitis-B viral infection and schistosomiasis." Anticancer Res **19**(5C): 4565-4569.

Barreto, M. L. (1991). "Geographical and socioeconomic factors relating to the distribution of *Schistosoma mansoni* infection in an urban area of north-east Brazil." Bull World Health Organ. 1991; 69(1): 93–102.

Barth, R. E., Q. Huijgen, J. Taljaard and A. I. Hoepelman (2010). "Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis." Int J Infect Dis **14**(12): e1024-1031.

Bassily, S., Z. Farid, G. I. Higashi, I. A. Kamel, N. A. El-Masry and R. H. Watten (1979). "Chronic hepatitis B antigenaemia in patients with hepatosplenic schistosomiasis." J Trop Med Hyg **82**(11-12): 248-251.

Berhe, N. (2007). "Intensity of *Schistosoma Mansoni*, Hepatitis B, Age, and Sex Predict Levels of Hepatic Periportal Thickening/Fibrosis (PPT/F): A Large-Scale Community-Based Study in Ethiopia." Am J Trop Med Hyg. 2007 Dec;77(6):1079-86.

Berhe, N., J. T. Geitung, G. Medhin and S. G. Gundersen (2006). "Large scale evaluation of WHO's ultrasonographic staging system of schistosomal periportal fibrosis in Ethiopia." Trop Med Int Health **11**(8): 1286-1294.

Blanton, R. E., E. A. Salam, H. C. Kariuki, P. Magak, L. K. Silva, E. M. Muchiri, F. Thiongo, I. E. Abdel-Meghid, A. E. Butterworth, M. G. Reis and J. H. Ouma (2002). "Population-based

differences in *Schistosoma mansoni*- and hepatitis C-induced disease." J Infect Dis **185**(11): 1644-1649.

Boisier, P., C. E. Ramarokoto, P. Ravoniarimbinina, L. Rabarijaona and V. E. Ravaoalimalala (2001). "Geographic differences in hepatosplenic complications of schistosomiasis mansoni and explanatory factors of morbidity." Trop Med Int Health **6**(9): 699-706.

Brito, L. L., M. L. Barreto, C. Silva Rde, A. M. Assis, M. G. Reis, I. M. Parraga and R. E. Blanton (2006). "Moderate- and low-intensity co-infections by intestinal helminths and *Schistosoma mansoni*, dietary iron intake, and anemia in Brazilian children." Am J Trop Med Hyg **75**(5): 939-944.

Brooker, S., N. B. Kabatereine, J. L. Smith, D. Mupfasoni, M. T. Mwanje, O. Ndayishimiye, N. J. Lwambo, D. Mbotha, P. Karanja, C. Mwandawiro, E. Muchiri, A. C. Clements, D. A. Bundy and R. W. Snow (2009). "An updated atlas of human helminth infections: the example of East Africa." Int J Health Geogr **8**: 42.

Brown, S. S., W. Kalow, W. Pilz, M. Whittaker and C. L. Woronic (1981). "The Plasma Cholinesterases: A New Perspective." Advances in Clinical Chemistry **22**: 1-123.

Bruun, B. (2008). "The social context of schistosomiasis and its control." WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR)

Bukenya, G. B., J. L. Nsungwa, B. Makanga and A. Salvator (1994). "Schistosomiasis mansoni and paddy-rice growing in Uganda: an emerging new problem." Ann Trop Med Parasitol **88**(4): 379-384.

Butler, S. E., E. M. Muok, S. P. Montgomery, K. Odhiambo, P. M. Mwinzi, W. E. Secor and D. M. Karanja (2012). "Mechanism of anemia in *Schistosoma mansoni*-infected school children in Western Kenya." Am J Trop Med Hyg **87**(5): 862-867.

Butzeck, B. (2010). "Klinische Praxis Leitlinien für HFE - Hämochromatose." Journal of Hepatology Vol. 53, 3-22

Caldas, I. R., A. C. Campi-Azevedo, L. F. Oliveira, A. M. Silveira, R. C. Oliveira and G. Gazzinelli (2008). "Human schistosomiasis mansoni: immune responses during acute and chronic phases of the infection." Acta Trop **108**(2-3): 109-117.

Camacho-Lobato, L. and D. R. Borges (1998). "Early liver dysfunction in schistosomiasis." J Hepatol **29**(2): 233-240.

Chai, J. Y. (2013). "Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update." Infect Chemother. 2013 Mar;45(1):32-43

Chen MG, M. K., Wang Q & Kane M. (1993). "Hepatitis B and schistosomiasis: interaction or no interaction." Trop Dis Bull(90): 97-115.

Chiavaroli, R. and P. Grima (2008). "Detection of early liver fibrosis in patients with intestinal schistosomiasis: sonographic and histologic findings in *Schistosoma mansoni* infection." Infection **36**(6): 585-589.

Chitsulo, L. (2000). "The global status of Schistosomiasis and its control." Acta Trop. 23;77(1):41-51.

Choo, Q. L., A. J. Kuo G Fau - Weiner, L. R. Weiner Aj Fau - Overby, D. W. Overby Lr Fau - Bradley, M. Bradley Dw Fau - Houghton and M. Houghton (1989). "Isolation of a cDNA clone

derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome." J Hepatol. 2002 May;36(5):582-5.

Clements, A. C., N. J. Lwambo, L. Blair, U. Nyandindi, G. Kaatano, S. Kinung'hi, J. P. Webster, A. Fenwick and S. Brooker (2006). "Bayesian spatial analysis and disease mapping: tools to enhance planning and implementation of a schistosomiasis control programme in Tanzania." Trop Med Int Health **11**(4): 490-503.

Colley, D. G., A. A. Garcia, J. R. Lambertucci, J. C. Parra, N. Katz, R. S. Rocha and G. Gazzinelli (1986). "Immune responses during human schistosomiasis. XII. Differential responsiveness in patients with hepatosplenic disease." Am J Trop Med Hyg **35**(4): 793-802.

Conceicao, M. J., C. A. Argento, V. L. Chagas, C. M. Takiya, D. C. Moura and S. C. Silva (1998). "Prognosis of schistosomiasis mansoni patients infected with hepatitis B virus." Mem Inst Oswaldo Cruz **93 Suppl 1**: 255-258.

Crane, M. (2012). "Human immunodeficiency virus infection and the liver." World J Hepatol **4**(3): 91.

Cunin, P., L. A. Tchuem Tchente, B. Poste, K. Djibrilla and P. M. Martin (2003). "Interactions between *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* in humans in north Cameroon." Trop Med Int Health **8**(12): 1110-1117.

da Silva, A. A., R. N. Cutrim, M. T. e. A. M. T. de Britto e Alves, L. C. Coimbra, S. R. Tonial and D. P. Borges (1997). "Water-contact patterns and risk factors for *Schistosoma mansoni* infection in a rural village of northeast Brazil." Rev Inst Med Trop Sao Paulo **39**(2): 91-96.

Daneshmend, T. K., M. Homeida, A. A. Satir and E. M. Vandervelde (1984). "Increased hepatitis B infection in hepatosplenic schistosomiasis in the Sudan." East Afr Med J **61**(2): 133-135.

Darwish, M. A., T. A. Raouf, P. Rushdy, N. T. Constantine, M. R. Rao and R. Edelman (1993). "Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors." Am J Trop Med Hyg **49**(4): 440-447.

de Vlas, S. J. and B. Gryseels (1992). "Underestimation of *Schistosoma mansoni* prevalences." Parasitol Today **8**(8): 274-277.

Degu, G., G. Mengistu and J. Jones (2002). "Some factors affecting prevalence of and immune responses to *Schistosoma mansoni* in schoolchildren in Gorgora, northwest Ethiopia." Ethiop Med J **40**(4): 345-352.

Derbala, M. F., A. M. Amer, M. Almohanadi, A. John, A. Amin, M. Sharma, S. R. Alkaabi, N. Z. Al Dweik, F. Pasic, R. Yaqoob, M. T. Butt and F. M. Shebl (2011). "Hepatitis C virus genotype 4 with normal transaminases: histological changes, schistosomiasis and response to treatment." J Viral Hepat **18**(7): e258-262.

Doehring-Schwerdtfeger, E., C. Kaiser, D. Franke, R. Kardorff, Q. M. Ali and I. M. Abdel-Rahim (1992). "Inter-observer variance in ultrasonographical assessment of *Schistosoma mansoni*-related morbidity in young schoolchildren." Acta Trop **51**(1): 85-88.

Doenhoff, M. J., P. L. Chiodini and J. V. Hamilton (2004). "Specific and sensitive diagnosis of schistosome infection: can it be done with antibodies?" Trends Parasitol **20**(1): 35-39.

Downs, J. A., C. Mguta, G. M. Kaatano, K. B. Mitchell, H. Bang, H. Simplicite, S. E. Kalluvya, J. M. Changalucha, W. D. Johnson, Jr. and D. W. Fitzgerald (2011). "Urogenital schistosomiasis in women of reproductive age in Tanzania's Lake Victoria region." Am J Trop Med Hyg **84**(3): 364-369.

Efraim L Fau - Peck, R. N., S. E. Peck Rn Fau - Kalluvya, R. Kalluvya Se Fau - Kabangila, H. D. Kabangila R Fau - Mazigo, B. Mazigo Hd Fau - Mpondo, H. Mpondo B Fau - Bang, J. Bang H Fau - Todd, D. W. Todd J Fau - Fitzgerald, J. A. Fitzgerald Dw Fau - Downs and J. A. Downs (2013). "Schistosomiasis and impaired response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania." J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Apr 15; 62(5): e153–e156.

El-Khoby, T. (2000). "The Epidemiology of schisto in nine governorates in Egypt." Am J Trop Med Hyg. 62(2 Suppl):88-99.

Eltom, I. (1991). "Lack of association between schistosomiasis and hepatitis B virus infection in Gezira-Managil area, Sudan." Trans R Soc Trop Med Hyg. 85(1):81-2.

Enk, M. J., A. C. Lima, S. C. Drummond, V. T. Schall and P. M. Coelho (2008). "The effect of the number of stool samples on the observed prevalence and the infection intensity with *Schistosoma mansoni* among a population in an area of low transmission." Acta Trop **108**(2-3): 222-228.

Erko, B. (2009). "Diagnostic efficacy of indirect Hemagglutination test in relation to Kato Method for diagnosis of schistosomiasis mansoni." Ethiopian journal of health sciences 01; 19(2).

Ezilon (2009). "Political Map of Tanzania." Regional Maps
<http://www.ezilon.com/maps/africa/tanzania-maps.html>

Feldmeier, H. and I. Krantz (1993). "A synoptic inventory of needs for research on women and tropical parasitic diseases. I. Application to urinary and intestinal schistosomiasis." Acta Tropica 55(3):117-138

Frank, C., M. K. Mohamed, G. T. Strickland, D. Lavanchy, R. R. Arthur, L. S. Magder, T. El Khoby, Y. Abdel-Wahab, E. S. Aly Ohn, W. Anwar and I. Sallam (2000). "The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt." Lancet **355**(9207): 887-891.

Gad, A., E. Tanaka, K. Orii, A. Rokuhara, Z. Nooman, A. H. Serwah, M. Shoair, K. Yoshizawa and K. Kiyosawa (2001). "Relationship between hepatitis C virus infection and schistosomal liver disease: not simply an additive effect." J Gastroenterol **36**(11): 753-758.

Ghaffar, Y. A., S. A. Fattah, M. Kamel, R. M. Badr, F. F. Mahomed and G. T. Strickland (1991). "The impact of endemic schistosomiasis on acute viral hepatitis." Am J Trop Med Hyg **45**(6): 743-750.

Gray, D. J., A. G. Ross, Y. S. Li and D. P. McManus (2011). "Diagnosis and management of schistosomiasis." BMJ **342**(may17 1): d2651-d2651.

Gryseels, B., J. Polman K Fau - Clerinx, L. Clerinx J Fau - Kestens and L. Kestens "Human schistosomiasis." Lancet 2006 Sep 23;368(9541):1106-18.

Gumodoka, B., J. Vos, Z. A. Berege, H. A. van Asten, W. M. Dolmans and M. W. Borgdorff (1996). "Injection practices in Mwanza Region, Tanzania: prescriptions, patient demand and sterility." Trop Med Int Health **1**(6): 874-880.

Hasegawa, I., Y. Tanaka, F. Kurbanov, N. Yoshihara, A. El-Gohary, E. Lyamuya, M. Matee, P. Magessa, K. Fujiwara, A. Ozasa, F. Sugauchi, E. Orito, R. Ueda and M. Mizokami (2006). "Molecular epidemiology of hepatitis B virus in the United Republic of Tanzania." J Med Virol **78**(8): 1035-1042.

Hyams, K. C., M. A. el Alamy, G. Pazzaglia, N. M. el Ghorab, O. Sidhom, M. Habib and M. A. Dunn (1986). "Risk of hepatitis B infection among Egyptians infected with *Schistosoma mansoni*." Am J Trop Med Hyg **35**(5): 1035-1039.

Hyams, K. C., M. M. Mansour, A. Massoud and M. A. Dunn (1987). "Parenteral antischistosomal therapy: a potential risk factor for hepatitis B infection." J Med Virol **23**(2): 109-114.

Jacobs, B., P. Mayaud, J. Changalucha, J. Todd, G. Ka-Gina, H. Grosskurth and Z. A. Berege (1997). "Sexual transmission of hepatitis B in Mwanza, Tanzania." Sex Transm Dis **24**(3): 121-126.

Kamal, S., M. Madwar, L. Bianchi, A. E. Tawil, R. Fawzy, T. Peters and J. W. Rasenack (2000). "Clinical, virological and histopathological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C co-infected with *S. mansoni*." Liver **20**(4): 281-289.

Kamal, S. M., B. Turner, Q. He, J. Rasenack, L. Bianchi, A. Al Tawil, A. Nooman, M. Massoud, M. J. Koziel and N. H. Afdhal (2006). "Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: correlation with serum markers of fibrosis." Hepatology **43**(4): 771-779.

Kardorff, R., R. M. Gabone, C. Mugashe, D. Obiga, C. E. Ramarokoto, C. Mahlert, N. Spannbrucker, A. Lang, V. Gunzler, B. Gryseels, J. H. Ehrich and E. Doehring (1997). "*Schistosoma mansoni*-related morbidity on Ukerewe Island, Tanzania: clinical, ultrasonographical and biochemical parameters." Trop Med Int Health **2**(3): 230-239.

Khalil, H. M., M. E. Azab, F. M. Abdel Ghaffar, S. A. Makhlof, E. A. el Zayyat, N. M. Khalil and N. I. Ramadan (1994). "Evaluation of different serological tests in mansonian schistosomiasis and correlation to hepatitis B virus infection." J Egypt Soc Parasitol **24**(1): 1-12.

King, C. H., P. Magak, E. A. Salam, J. H. Ouma, H. C. Kariuki and R. E. Blanton (2003). "Measuring morbidity in schistosomiasis mansoni: relationship between image pattern, portal vein diameter and portal branch thickness in large-scale surveys using new WHO coding guidelines for ultrasound in schistosomiasis." Trop Med Int Health **8**(2): 109-117.

Koukounari, A., C. A. Donnelly, M. Sacko, A. D. Keita, A. Landoure, R. Dembele, E. Bosque-Oliva, A. F. Gabrielli, A. Gouvras, M. Traore, A. Fenwick and J. P. Webster (2010). "The impact of single versus mixed schistosome species infections on liver, spleen and bladder morbidity within Malian children pre- and post-praziquantel treatment." BMC Infect Dis **10**: 227.

Koukounari, A., A. Fenwick, S. Whawell, N. B. Kabatereine, F. Kazibwe, E. M. Tukahebwa, J. R. Stothard, C. A. Donnelly and J. P. Webster (2006). "Morbidity indicators of *Schistosoma mansoni*: relationship between infection and anemia in Ugandan schoolchildren before and after praziquantel and albendazole chemotherapy." Am J Trop Med Hyg **75**(2): 278-286.

Kullberg, M. C., E. J. Pearce, S. E. Hieny, A. Sher and J. A. Berzofsky (1992). "Infection with *Schistosoma mansoni* alters Th1/Th2 cytokine responses to a non-parasite antigen." J Immunol **148**(10): 3264-3270.

Lavanchy, D. (2004). "Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures." J Viral Hepat **11**(2): 97-107.

Leite, L. A., C. S. Pimenta Filho Aa Fau - Martins da Fonseca, B. Martins da Fonseca Cs Fau - Santana dos Santos, R. d. C. d. S. Santana dos Santos B Fau - Ferreira, S. M. L. Ferreira Rde C Fau - Montenegro, E. P. Montenegro Sm Fau - Lopes, A. L. C. Lopes Ep Fau - Domingues, J. S. Domingues Al Fau - Owen, V. L. d. M. Owen Js Fau - Lima and V. L. Lima "Hemostatic dysfunction is increased in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni and advanced periportal fibrosis." PLoS Negl Trop Dis 2013 Jul 18;7(7):e2314.

Lengeler, C., H. Mshinda, D. Morona and D. deSavigny (1993). "Urinary schistosomiasis: testing with urine filtration and reagent sticks for haematuria provides a comparable prevalence estimate." Acta Trop **53**(1): 39-50.

Li, Y., D. Chen, A. G. Ross, M. L. Burke, X. Yu, R. S. Li, J. Zhou and D. P. McManus (2011). "Severe hepatosplenic schistosomiasis: clinicopathologic study of 102 cases undergoing splenectomy." Hum Pathol **42**(1): 111-119.

Lyra, L. G., G. Reboucas and Z. A. Andrade (1976). "Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatosplenic schistosomiasis." Gastroenterology **71**(4): 641-645.

Madwar, M. A., M. el Tahawy and G. T. Strickland (1989). "The relationship between uncomplicated schistosomiasis and hepatitis B infection." Trans R Soc Trop Med Hyg **83**(2): 233-236.

Mahgoub, H. M., A. A. Mohamed, M. Magzoub, G. I. Gasim, W. N. Eldein, A. A. Ahmed and I. Adam (2010). "*Schistosoma mansoni* infection as a predictor of severe anaemia in schoolchildren in eastern Sudan." J Helminthol **84**(2): 132-135.

Malenganisho, W. L., P. Magnussen, H. Friis, J. Siza, G. Kaatano, M. Temu and B. J. Vennervald (2008). "*Schistosoma mansoni* morbidity among adults in two villages along Lake Victoria shores in Mwanza District, Tanzania." Trans R Soc Trop Med Hyg **102**(6): 532-541.

Matee, M. I., P. M. Magesa and E. F. Lyamuya (2006). "Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses and syphilis infections among blood donors at the Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania." BMC Public Health **6**: 21.

Mazigo, H. D., R. Waihenya, N. J. Lwambo, L. L. Mnyone, A. M. Mahande, J. Seni, M. Zinga, A. Kapesa, E. J. Kweka, S. E. Mshana, J. Heukelbach and G. M. Mkoji (2010). "Co-infections with

Plasmodium falciparum, *Schistosoma mansoni* and intestinal helminths among schoolchildren in endemic areas of northwestern Tanzania." Parasit Vectors **3**: 44.

Miller, W. C., J. F. Shao, D. J. Weaver, G. H. Shimokura, D. A. Paul and G. J. Lallinger (1998). "Seroprevalence of viral hepatitis in Tanzanian adults." Trop Med Int Health **3**(9): 757-763.

Mohamed, A., A. Elsheikh, Z. Ghandour and M. Al Karawi (1998). "Impact of hepatitis C virus infection on schistosomal liver disease." Hepatogastroenterology **45**(23): 1492-1496.

Moradpour, D., A. Cerny, M. H. Heim and H. E. Blum (2001). "Hepatitis C: an update." Swiss Med Wkly **131**(21-22): 291-298.

Mosca, A. (2005). "National survey on the use of measurement of cholinesterase activity in serum." Clin Chem Lab Med 2005;43(2):256-7.

Msuya, S. E., E. M. Mbizvo, A. Hussain, N. E. Sam and B. Stray-Pedersen (2006). "Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among women of childbearing age in Moshi Urban, Tanzania." East Afr Med J **83**(2): 91-94.

Mudawi, H. M., H. M. Smith, I. A. Fletcher and S. S. Fedail (2007). "Prevalence and common genotypes of HCV infection in Sudanese patients with hepatosplenic schistosomiasis." J Med Virol **79**(9): 1322-1324.

Mwanga, J. R., C. L. Magnussen P Fau - Mugashe, R. M. Mugashe Cl Fau - Gabone, J. Gabone Rm Fau - Aagaard-Hansen and J. Aagaard-Hansen (2004). "Schistosomiasis-related perceptions, attitudes and treatment-seeking practices in Magu district, Tanzania: public health implications." Journal of Biosocial Science 02/2004; 36(1):63-81.

Oliveira, L. M., M. M. L. Santos HI Fau - Goncalves, M. G. M. Goncalves Mm Fau - Barreto, J. M. Barreto Mg Fau - Peralta and J. M. Peralta (2010). "Evaluation of polymerase chain reaction as an additional tool for the diagnosis of low-intensity *Schistosoma mansoni* infection." Diagn Microbiol Infect Dis 2010 Dec;68(4):416-21.

Pellizzer, G., C. Ble, N. Zamperetti, T. Stroffolini, G. Upunda, M. Rapicetta, P. Chionne, U. Villano, P. Fabris and F. de Lalla (1994). "Serological survey of hepatitis B infection in Tanzania." Public Health **108**(6): 427-431.

Pereira, L. M., M. C. Melo, C. Lacerda, V. Spinelli, A. L. Domingues, P. Massarolo, S. Mies, M. G. Saleh, I. G. McFarlane and R. Williams (1994). "Hepatitis B virus infection in schistosomiasis mansoni." J Med Virol **42**(2): 203-206.

Pereira, L. M., M. C. Melo, M. G. Saleh, P. Massarolo, J. Koskinas, A. L. Domingues, V. Spinelli, S. Mies, R. Williams and I. G. McFarlane (1995). "Hepatitis C virus infection in Schistosomiasis mansoni in Brazil." J Med Virol **45**(4): 423-428.

Perez del Villar, L., J. Burguillo Fj Fau - Lopez-Aban, A. Lopez-Aban J Fau - Muro and A. Muro (2012). "Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis." PLoS ONE 7(9): e45867.

Pinto-Silva, R. A., L. C. Queiroz, L. M. Azeredo, L. C. Silva and J. R. Lambertucci (2010). "Ultrasound in schistosomiasis mansoni." Mem Inst Oswaldo Cruz **105**(4): 479-484.

Pontes, L. A., N. Oliveira Mc Fau - Katz, E. Katz N Fau - Dias-Neto, A. Dias-Neto E Fau - Rabello and A. Rabello (2003). "Comparison of a polymerase chain reaction and the Kato-Katz technique for diagnosing infection with *Schistosoma mansoni*." Am J Trop Med Hyg 68: 652-656.

Richter, J. (1996). "Ultrasound in Schistosomiasis: A Practical Guide to the Standardized Use of Ultrasonography for the Assessment of Schistosomiasis-related Morbidity.: second international workshop held in Niamey, Niger, 22-26 October, 1996" 2000 pp. 49 pp.

Richter, J. (1998). "Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *Schistosoma mansoni*." Trop Med Int Health **3**(9): 728-735.

Samuels, A. M., E. Matey, P. N. Mwinzi, R. E. Wiegand, G. Muchiri, E. Ireri, M. Hyde, S. P. Montgomery, D. M. Karanja and W. E. Secor (2012). "*Schistosoma mansoni* morbidity among school-aged children: a SCORE project in Kenya." Am J Trop Med Hyg **87**(5): 874-882.

Sarin, S. K. (2002). "Non-cirrhotic portal fibrosis: Current concepts and management." J Gastroenterol Hepatol. 2002 May;17(5):526-34.

Schmidt, E. and F. W. Schmidt (1993). "Enzyme diagnosis of liver diseases." Clin Biochem **26**(4): 241-251.

Secor, W. E., D. M. Karanja and D. G. Colley (2004). "Interactions between schistosomiasis and human immunodeficiency virus in Western Kenya." Mem Inst Oswaldo Cruz **99**(5 Suppl 1): 93-95.

Serufo, J. C. (1998). "Chronic carriers of Hepatitis B Surface Antigen in an endemic area for schistosomiasis mansoni in Brazil." Mem Inst Oswaldo Cruz 1998;93 Suppl 1:249-53.

Shane, H. L., J. R. Verani, B. Abudho, S. P. Montgomery, A. J. Blackstock, P. N. Mwinzi, S. E. Butler, D. M. Karanja and W. E. Secor (2011). "Evaluation of urine CCA assays for detection of *Schistosoma mansoni* infection in Western Kenya." PLoS Negl Trop Dis **5**(1): e951.

Silva, J. L., V. S. de Souza, T. A. Vilella, A. L. Domingues and M. R. Coelho (2011). "HBV and HCV serological markers in patients with the hepatosplenic form of mansonic schistosomiasis." Arg Gastroenterol **48**(2): 124-130.

Sorgho, H., M. Bahgat, J. N. Poda, W. Song, C. Kirsten, M. J. Doenhoff, I. Zongo, J. B. Ouedraogo and A. Ruppel (2005). "Serodiagnosis of *Schistosoma mansoni* infections in an endemic area of Burkina Faso: performance of several immunological tests with different parasite antigens." Acta Trop **93**(2): 169-180.

Souza, M. R., C. F. Toledo and D. R. Borges (2000). "Thrombocytopenia as a predictor of portal hypertension in schistosomiasis." Dig Dis Sci **45**(10): 1964-1970.

Standley, C., N. Lwambo, C. Lange, H. Kariuki, M. Adriko and J. Stothard (2010). "Performance of circulating cathodic antigen (CCA) urine-dipsticks for rapid detection of intestinal schistosomiasis in schoolchildren from shoreline communities of Lake Victoria." Parasit Vectors **3**(1): 7.

Strickland, G. T., H. Elhefni, T. Salman, I. Waked, M. Abdel-Hamid, N. N. Mikhail, G. Esmat and A. Fix (2002). "Role of hepatitis C infection in chronic liver disease in Egypt." Am J Trop Med Hyg **67**(4): 436-442.

Tacke, F., K. Fiedler and C. Trautwein (2007). "A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease." Scand J Gastroenterol **42**(3): 374-382.

Tavares-Neto, J., A. Prata, R. Parana, V. B. Valente, L. Vitvitski and J. F. Figueiredo (2005). "Very low prevalence of hepatitis C virus infection in rural communities of northeastern Brazil with a high prevalence of schistosomiasis mansoni." Rev Soc Bras Med Trop **38**(4): 290-293.

Tayo Ma Fau - Pugh, R. N., A. K. Pugh Rn Fau - Bradley and A. K. Bradley (1980). "Malumfashi Endemic Diseases Research Project, XI. Water-contact activities in the schistosomiasis study area." Ann Trop Med Parasitol 1980 Jun;74(3):347-54.

Tess, B. H., A. Levin, G. Brubaker, J. Shao, J. E. Drummond, H. J. Alter and T. R. O'Brien (2000). "Seroprevalence of hepatitis C virus in the general population of northwest Tanzania." Am J Trop Med Hyg 62(1): 138-141.

Turner, P., K. Laloo, J. Bligh, M. Armstrong, C. J. Whitty, M. J. Doenhoff and P. L. Chiodini (2004). "Serological speciation of human schistosome infections by ELISA with a panel of three antigens." J Clin Pathol 57(11): 1193-1196.

Uchida, T., M. Shimojima, K. Gotoh, T. Shikata, E. Tanaka and K. Kiyosawa (1994). ""Silent" hepatitis B virus mutants are responsible for non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis." Microbiol Immunol 38(4): 281-285.

Valli, L. C., H. Y. Kanamura, R. M. Da Silva, M. I. Silva, S. A. Velloso and E. T. Garcia (1997). "Efficacy of an enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of and serologic distinction between acute and chronic *Schistosoma mansoni* infection." Am J Trop Med Hyg 57(3): 358-362.

Van-Lume, D. S., A. I. d. Albuquerque Mde F Fau - Souza, A. L. C. Souza Ai Fau - Domingues, E. P. d. A. Domingues Al Fau - Lopes, C. N. L. d. Lopes Ep Fau - Morais, S. M. L. Morais Cn Fau - Montenegro and S. M. Montenegro "Association between Schistosomiasis mansoni and hepatitis C: systematic review." Rev Saude Publica 2013 Apr;47(2):414-24.

Van Lieshout, L. (2000). "Immunodiagnosis of schistosomiasis by determination of cca and caa in particular in individuals with recent or light infections." Acta Trop. 2000 Oct 23;77(1):69-80.

Vennervald, B. J. and D. W. Dunne (2004). "Morbidity in schistosomiasis: an update." Curr Opin Infect Dis **17**(5): 439-447.

Vennervald, B. J., L. Kenty, A. E. Butterworth, C. H. Kariuki, H. Kadzo, E. Ireri, C. Amaganga, G. Kimani, J. Mwatha, A. Otedo, M. Booth, J. H. Ouma and D. W. Dunne (2004). "Detailed clinical and ultrasound examination of children and adolescents in a *Schistosoma mansoni* endemic area in Kenya: hepatosplenic disease in the absence of portal fibrosis." Trop Med Int Health **9**(4): 461-470.

Weksler, B. B. (2007). "Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease." Aliment Pharmacol Ther **26 Suppl 1**: 13-19.

WHO (2011). "Distribution of schistosomiasis worldwide, 2011."

WHO (2012). "Neglected Diseases - Schistosomiasis."

WHO (2013). "Hepatitis B - Key facts."

WHO (2014). "Hepatitis C - Key facts."

WHO (2015). World Health Statistics.

Wiegand, J. and T. Berg (2013). "The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis." Dtsch Arztebl Int **110**(6): 85-91.

X.-P., Y. (1998). "Absence of relationship between *Schistosoma japonicum* and *mansoni*." Epidemiol. Infect., **121**, 193-195.

Anhang

I) Politische Karte von Tansania und der Region Mwanza



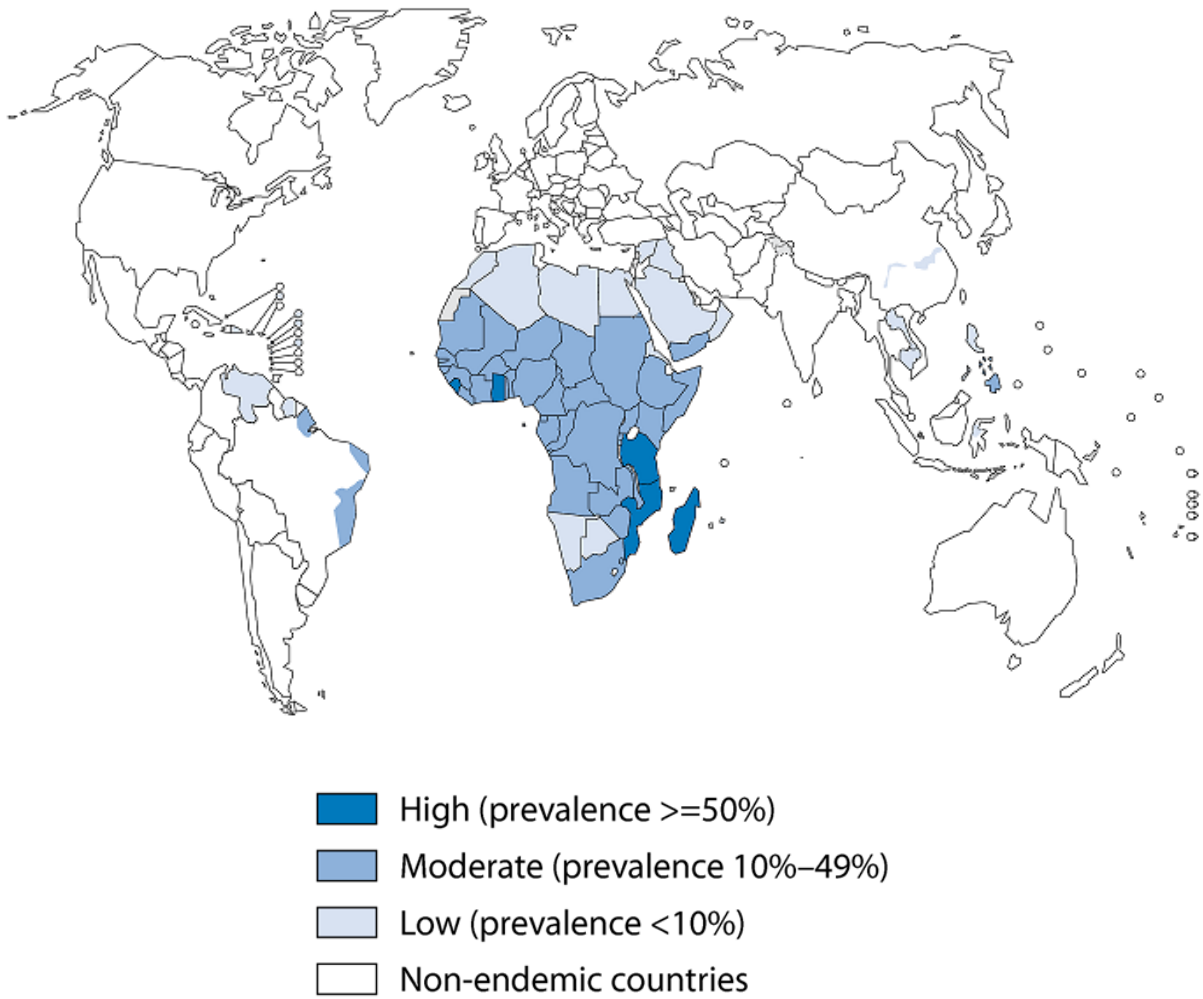
Karte 1: Politische Karte von Tansania und der Region Mwanza am Viktoriasee (Ezilon 2009)

II) Herkunftsgebiete der Studienteilnehmer



Karte 2: Ausschnitt aus der Tansaniakarte mit den Herkunftsregionen der Studienteilnehmer

III) Prävalenz der Schistosomiasis weltweit, 2011



Karte 3: Epidemiologie der Schistosomiasis weltweit (WHO 2011)

IV) Informationsbogen und schriftliche Einverständniserklärung

PATIENT INFORMATION SHEET & CONSENT FORM

Study title:

Schistosomiasis and Viral Hepatitis Co-Infection Study

(Abbreviated “SchiCo – Study”)

An observational study to assess the prevalence of chronic hepatitis B or C co-infection in patients with schistosomiasis presenting with portal hypertension and their influence on the severity of liver disease

Invitation paragraph

You are being invited to take part in a research study. Before you decide it is important for you to understand why the research is being done and what it will involve. Please take time to read the following information carefully and discuss it with others if you wish. Ask us if there is anything that is not clear or if you would like more information. Take time to decide whether or not you wish to take part.

Thank you for reading this.

Why is this study being done?

The oesophago-gastro-duodenoscopy done on you showed that you have enlarged veins in the oesophagus. This is caused by an increased pressure in the portal vein, the vessel that carries the blood from the intestine to the liver. There are various underlying conditions like a parasitic infection with worms, called schistosomiasis, or a viral infection of the liver (hepatitis). The purpose of this study is to find out how much viral infections of the liver (hepatitis) contribute to liver disease caused by schistosomiasis.

Do I have to take part?

It is up to you to decide whether or not to take part. If you do decide to take part you will be given this information sheet to keep and be asked to sign a consent form. If you decide to take part you are still free to withdraw at any time and without giving a reason. A decision to withdraw at any time, or a decision not to take part, will not affect the standard of care you receive.

How many people will take part in the study?

About 100 people will take part in this study.

What will happen if I take part in this research study?

You will need to have a few examinations, tests or procedures. All of them are part of regular medical care and may be done even if you do not join the study. If you have

had some of them recently, they may not need to be repeated. This will be up to your study doctor.

- *Oesophago-gastro-duodenoscopy (“endoscopy”)*
- Answering a questionnaire
- *Blood sample*
- *Urine test*
- *Stool specimen*
- *Ultrasound of the abdomen*

How long will I be in the study?

All of the procedures and tests will be done once only. It is not planned to do follow up investigations. Therefore you will not have any further obligations.

Can I stop being in the study?

Yes. You can decide at any time to withdraw your consent. The data obtained from you will be removed from the study data base and the specimen obtained will be destroyed.

What side effects or risks can I expect from being in the study?

It needs to be pointed out that the oesophago-gastroduodenoscopy was done on you because of an obvious or suspected medical problem and not as a part of the study. Prior to the examination you have been counseled about the necessity, benefit and potential risks by your physician.

To provide a urine sample and stool specimen for laboratory investigations does not bear any risks for you.

Taking a blood sample from a vein on the forearm is a routine medical procedure, which will be done by experienced medical personnel under sterile conditions. Sometimes a small haematoma may be visible for a few days.

Abdominal ultrasound is a technique to visualize internal organs. It does not use any potentially harmful technology (like X-ray) and is used in medicine in manifold ways. In the way used in the study it does not have any side effects.

Are there personal benefits to taking part in the study?

Part of the laboratory investigations is a test for active schistosomiasis, a worm disease that can reliably be treated with drugs. In case an active infection is found you will be prescribed the appropriate medication. If you wish your study doctor will discuss the results of the ultrasound examination and laboratory tests with you. Some of the specialised tests will be done outside of Tanzania and the results may take a long time, e.g. several month. But all results will be made available as soon as possible.

What other choices do I have if I do not take part in this study?

Your physician will treat you according to your clinical needs and absolutely independent from your decision to take part in the study.

Will my medical information and my taking part in this study be kept confidential?

All information which is collected about you during the course of the research will be kept strictly confidential. Any information about you which leaves the hospital/surgery will have your name and address removed so that you cannot be recognized by a third party.

What are the costs of taking part in this study?

You will need to pay for regular diagnostic and therapeutic procedures caused by your medical condition. You will not need to pay for any study specific procedures. You will not be paid for taking part in this study.

What happens if I am injured because I took part in this study?

As pointed out above it is very unlikely that you will be harmed or injured due to study specific procedures. But if you feel so, it is important that you tell your study doctor, _____ (*investigator's name*). You can tell the doctor in person or call him/her at _____ [*telephone number*].

What are my rights if I take part in this study?

Taking part in this study is your choice. You may choose either to take part or not to take part in the study. If you decide to take part in this study, you may withdraw your consent at any time. In this case your data will be removed from the study database and your specimens destroyed.

No matter what decision you make, there will be no penalty for you and you will not lose any of your regular benefits. Withdrawing your consent will not affect your medical care. You can still get your medical care from our institution.

Who can answer my questions about the study?

You can talk to your study doctor about any questions or concerns you have about this study. Contact your study doctor _____ [*name*] at _____ [*telephone number*].

Additional Information about your rights while taking part in this study, can be obtained by the Institutional Review Board of Bugando University College of Health Sciences (BUCHS).

Please give your consent

Signature

I have been given a copy of all 4 pages of this form. I have read it or it has been read to me. I understand the information and have had my questions answered. I agree to take part in this study.

Participant _____

Date _____

V) Schriftliche Einverständniserklärung in Kisuaheli

Fomu ya Idhini

Unakaribishwa katika utafiti huu wa kichocho. Tafadhali uchukue muda mfupi kusoma maelekezo yafuatayo na kama kuna sehemu ambayo hujaelewa tafadhali tuulize kwa ufafanuzi zaidi. Unaweza kuchukua muda wakufikiria kama unataka kushiriki katika utafiti huu sasa hivi.

Kile kipimo cha endoscopy ulichofanyiwa kinaonesha kwamba mishipa ya damu katika tumbo lako imepanuka sana, na ndiyo sababu wewe unatapika damu. Hali hii inatokana na magonjwa fulani ya ini kama kichocho pia kuambukizwa na virusi fulani vya ini.

Ukiamua kushiriki katika utafiti huu:

Ita bidi ufanye vipimo fulani, kama vipimo hivyo ulishavifanya inawezekana kwamba uvirudie tena kwa utafiti huu.

Katika utafiti huu

Kutakuwa nakujaza dodoso

- **Kuchukuliwa damu kwa ajili ya kipimo cha kichocho**
- **Kuchukuliwa mkojo na Choo**
- **Kufanyiwa kipimo cha ultrasound ya tumbo**

Madhara ambayo unaweza kupata kwa kushiriki katika utafiti huu:

Kutoa damu, choo na mkojo havina madhara na vile vile ultrasound haina madhara katika mwili.

Faida utakayo pata katika utafiti huu:

Kipimo cha mkojo, choo na ultrasound utafanyiwa bure na majibu utapata haraka iwezekanavyo kwavile baadhi ya vipimo havitafanyiwa hapa nchini.

Na kama kipimo kikionesha una kichocho, sisi tutamjulisha daktari wako ambaye atakuandikia dawa.

Vipimo vitakazo ombwa na daktari tofauti na hivi tutakazofanya ita bidi uvigharamikie mwenyewe.

Nasisitiza tena kama una maswali yoyote kuhusu utafiti huu tafadhali tuulize ili upewe ufafanuzi zaidi.

Kama unakubali kushiriki katika utafiti huu tunakuomba usaini hapa chini.

Jina kamili **Saini**

VI) Dokumentationsbogen der SchiCo-Studie

SchiCo-Study Report Form

VISIT DATE

D	D	M	M	Y	Y

PATIENT CHARACTERISTICS

NAME _____

REG.NR.

--	--	--	--	--	--

Date of birth

D	D	M	M	Y	Y

Sex

male	
female	

Date of informed consent

D	D	M	M	Y	Y

HISTORY

Symptoms:

Haematemesis

Melaena

Exposure to Schistosomiasis

Yes

None

Occupation / other associated activities _____

Former Treatment of Schistosomiasis

Yes

None

If yes, when _____

how many times

Chronic Viral Hepatitis

Yes None

If yes, HBs Ag pos

Anti HCV pos

Known since

M	M	Y	Y

Blood Transfusions in the past None single multiple occasions

Parenteral Drug Treatment None single multiple occasions

Traditional Marks - Scarifications Yes None

Family History

• Chronic Liver Disease Yes None

• Malignancy / Other diseases _____

Alcohol Consumption Yes None

If yes, < 20 Units/week* > 20 Units/week

For how many years _____

*1 Unit ~ 9g Ethanol ~ 1spirits measure ~ 1 glass wine/half cup local brew ~ 33cl beer

PHYSICAL EXAMINATION

Weight kg Height cm

Pallor Jaundice Fever

ENDOSCOPY FINDINGS

Oesophageal Varices

Date of diagnosis
D D M M Y Y

Grade*:

Variceal Banding: Done Not done

How many times Banding done

CONCOMITANT DISEASES (significant) None

	Disease	Date onset DDMMYY	Date stop DDMMYY	On going
1				
2				

SIGNIFICANT CONCOMITANT MEDICATION

None

(last 4 weeks)

	Medication	Way of application	Dosage	Date onset DDMMYY	Date stop DDMMYY	On going
1						
2						
3						

LABORATORY

Collection date

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D	D	M	M	Y	Y

blood and urine

Urine Dipstick	Units	Value
Protein	g/l	neg / trace / 0.3 / 1.0 / 3.0 / 20
Leucocytes		neg / + / ++ / +++
Blood		neg / trace / + / ++ / +++
Sugar		neg / + / ++ / +++
Bilirubin		neg / + / ++ / +++
Ketones		neg / + / ++ / +++

Test	Units	Value	Reference Intervall
Haemoglobin	g/dl		♂ 13 – 18 g/dl ♀ 11,5 – 16 g/dl
MCV	fI		76 – 96 fl
Leucocytes	10 ⁹ /l		4 – 11 × 10 ⁹ /l
Platelets	10 ⁹ /l		150 – 400 × 10 ⁹ /l
ALT (GPT)	U/l		3 – 35 U/l
AST (GOT)	U/l		3 – 35 U/l
Alk. Phosphatase	U/l		30 – 35 U/l
Bilirubin	µmol/l		3 – 17 µmol/l
Creatinine	µmol/l		70 – 150 µmol/l
HBs Antigen	pos/neg		/
HepC Antibodies	pos/neg		/
Schistosoma Antigen in Urine	pos/neg		/

COMMENTS

None

D	D	M	M	Y	Y

Investigator Signature

VII) Dokumentation der Ultraschalluntersuchung nach WHO Protokoll*

Record sheet for <i>S. mansoni</i> associated ultrasound findings					page 1
Name, other names					
Patient number					
Date of examination (day/month/year)					
Age / Year of birth					
Sex					
				Female <input type="checkbox"/>	Male <input type="checkbox"/>
Ultrasound transducer used: Convex <input type="checkbox"/> Linear <input type="checkbox"/> Sector <input type="checkbox"/>				Height: _____ cm	
MODULE 1 - STANDARD EXAMINATION					
Liver 1: Parenchyma (Section 3.2)					
<i>Parenchyma</i>					_ Image Pattern-Score
No abnormality detected (pattern A) _end examination					= 0
Other abnormalities detected (patterns X, Y, Z) p consider separately					No score given <input type="checkbox"/>
Unable to decide (Image pattern B)					IP-score = 1
Image Pattern C, Cb					IP-score = 2
Image Pattern D, Dc, Db, Dcb					IP-score = 4
Image Pattern E, Ec, Eb, Ecb					IP-score = 6
Image Pattern F, Fc					IP-score = 8
<i>Image pattern (IP) score</i>					
Liver 2: Wall thickness of second order portal branches (i.e. first order segmental portal branches (Section 3.3a)					_ Periportal Thickening (PT) Score
Periportal thickening is suspected ? no = 0 yes = 1					Preliminary PT score
Periportal wall measurement (external diameter minus lumen) of 2nd order portal branches					
Diameter (mm)	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3 (optional)	Mean of diameters	
External					
Internal					
Difference					
Intermediate PT score based on increase above reference mean (see Annex B): + ≤2 SD = +0 +2 SD to ≤4 SD = +3 +>4 SD = +7					Intermediate PT score
Final Periportal Thickening (PT) score (0-8)					

Record sheet for <i>S. mansoni</i> associated ultrasound findings				page 2
Name, other names				
Patient number				
Date of examination (day/month/year)				
Ultrasound transducer used: Convex _ Linear _ Sector <input type="checkbox"/>			Height: cm	
MODULE 1 - STANDARD EXAMINATION continuation				
Liver 3: size and other abnormalities (Section 3.3b)				
Surface irregularity		none = 0	slight = 1	gross = 2
Caudal liver edge		sharp = 0		rounded = 1
Liver shape in PSL		convex/concave = 0		deformed = 1
Size of left lobe (PSL)	mm	Score: mean + $\leq 2SD$ = 0 + $> 2SD - \leq 4SD$ = 1 + $> 4SD$ = 2		
Size of right lobe (AAL)	mm	Score: mean - $\leq 2SD$ = 0 - $> 2SD - \leq 4SD$ = 1 - $> 4SD$ = 2		
Liver 4: Assessment of Portal Hypertension (Section 3.4)				_PH score
Portal vein diameter	mm	Portal vein score (see Annex C) + $\leq 2SD$ score = 0 + $> 2SD$ to $\leq 4SD$ score = 4 + $> 4SD$ score = 6		
Collateral veins duodenal varices _	Splenic varices <input type="checkbox"/> Coronary vein $\geq 4mm$ <input type="checkbox"/> Gastro-oesophageal varices <input type="checkbox"/> Pancreatico- Entirely recanalized paraumbilical vein ($\geq 3mm$) <input type="checkbox"/> Splenorenal shunt <input type="checkbox"/> Others _ Collaterals score: not detected: score = 0 present: score = 4			
Ascites	Ascites score: not detected: score = 0 present: score = 3			
Portal hypertension (PH) score (0-13)				
Final scores:	IP	PT	PH	

MODULE 2 - ADDITIONAL INVESTIGATIONS				
Spleen length	mm	mean + $\leq 2SD$ = 0	$> 2SD$ to $\leq 4SD$ = 1	$> 4SD$ = 2
Gallbladder wall thickness	mm	$< 4mm$ = 0		$\geq 4mm$ = 1

* A Practical Guide to the Standardized Use of Ultrasonography for the Assessment of Schistosomiasis-related Morbidity, WHO 2010 (Richter 1996)

