

**Aus der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik Würzburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. A. Stich
bis 30.06.2004 Chefarzt: Prof. Dr. med. K. Fleischer**

**ONCHOZERKOSE UND EPILEPSIE -
EINE FALLKONTROLLSTUDIE IN DER LÄNDLICHEN REGION
SANAGA-MARITIME IN KAMERUN**

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

**vorgelegt von
Martti Köhler
aus Würzburg**

Würzburg, Juli 2009

Referent: Prof. Dr. med. K. Fleischer

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. K. Brehm

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.09.2010

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Fragestellung	1
1.2 Onchozerkose	2
1.2.1 Geschichte	2
1.2.2 Epidemiologie	3
1.2.3 Ätiologie	4
1.2.4 Pathogenese	7
1.2.5 Klinischer Verlauf	9
1.2.6 Diagnostik	13
1.2.7 Therapie	16
1.2.8 Prävention und Kontrolle	18
1.3 Epilepsien	25
1.3.1 Definition und Abgrenzung	25
1.3.2 Epidemiologie	25
1.3.3 Ätiologie	26
1.3.4 Epilepsie und spezielle Infektionskrankheiten	27
1.3.4.1 Zystizerkose	27
1.3.4.2 Malaria	28
1.3.4.3 Onchozerkose und andere Infektionskrankheiten	30
1.3.5 Einteilung	31
1.3.6 Pathogenese	32
1.3.7 Klinik	33
1.3.8 Diagnostik	34
1.3.9 Therapie	35
1.3.10 Folgen von Epilepsie	36
1.3.11 Internationale Initiativen	39

1.4	Rahmenbedingungen der Feldstudie	41
1.4.1	Studien-Hypothese	41
1.4.2	Geographische Voraussetzungen	42
1.4.3	Bevölkerung	43
1.4.4	Sozioökonomische Bedingungen	45
1.4.5	Medizinische Versorgung	47
2	Material und Methoden	50
2.1	Vorbedingungen der Vor- und Hauptstudie	50
2.2	Anamnese	51
2.3	Körperliche Untersuchung	52
2.4	Entnahme und Beurteilung einer Hautbiopsie (Skin snip)	52
2.5	Serumantikörperbestimmung	54
2.5.1	Blutentnahme	54
2.5.2	Antigenherstellung für den IIFT	55
2.5.3	Durchführung des Tests	55
2.5.4	Auswertung	57
2.6	Statistische Auswertung	58
3	Ergebnisse	59
3.1	Ergebnisse der Voruntersuchung	59
3.2	Ergebnisse der Hauptuntersuchung	60
3.2.1	Allgemeine Daten	60
3.2.2	Onchozerkose	64
3.2.2.1	Serologie	65
3.2.2.2	Skin snip	68
3.2.2.3	Onchozerkose-Knoten	73
3.2.2.4	Hautveränderungen	75
3.2.2.5	Juckreiz	77
3.2.2.6	Sehstörungen	78

3.2.3	Epilepsie	79
4.	Diskussion	82
4.1	Die Entwicklung der Vor- und Hauptstudie	82
4.2	Die Durchführung der Studien	83
4.3	Allgemeine Daten der Studie	85
4.4	Ergebnisse Onchozerkose	87
4.5	Ergebnisse Epilepsie	88
4.6	Assoziation von Onchozerkose und Epilepsie	89
5.	Zusammenfassung	95
6.	Anhang	97
7.	Literaturverzeichnis:	102

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung:	Bedeutung:
A	Proband aus der Gruppe „Patient mit Krampfanfällen“
AK	Antikörper
Anz.	Anzahl
APOC	African Programme for Onchocerciasis Control
B	Proband aus der Gruppe „Kontrollperson“
C	Cuticula (Beurteilungsmerkmal bei IIFT)
CBZ	Carbamazepin
CCT	Computertomographie des Schädels (Craniale-CT)
CDTI	Community directed treatment with Ivermectin
DNA	Desoxyribonucleid - acid
DEC	Diethylcarbamazepin
E	Embryonen (Beurteilungsmerkmal bei IIFT)
ELISA	Enzyme - linked - immuno - sorbent - assay
EPM	Embryonen, Pseudocoelom, Muskel (Beurteilungsmerkmal bei IIFT)
EEG	Elektroenzephalogramm
FAO	Food and Agriculture Organization
GABA	Gammaaminobutteracid
Gruppe A	siehe A
Gruppe B	siehe B
HV	Hautveränderungen
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IBE	Internationales Büro für Epilepsie
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenz Test
ILAE	International League against Epilepsy
L	Larvenstadium von Simulium (L1 bis L5)
M	Muskel (Beurteilungsmerkmal bei IIFT)
M.	Mansonella perstans / ozzardi / rodhaini

Mf	Mikrofilarien (von O. volvulus)
Merkmal C	siehe C
Merkmal EPM	siehe EPM
n	n = Anzahl
neg.	negativ
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
No.	Nummer (laufende Nummer)
NOTF	National Onchocerciasis Task Forces
NRO	Nicht Regierungs Organisation
O.	Onchocerca
OCP	Onchocerciasis Control Programme
OEPA	Onchocerciasis Elimination Programme for the Americas
P	Pseudocoelom (Beurteilungsmerkmal bei IIFT)
PAHO	Pan American Health Organization
PB	Phenobarbital
PBS	Mal - PBS (pH 7.2) Pufferlösung bei IIFT
PCR	Polymerase - chain - reaction
Pers.	Personen
PET	Positronen - Emissions - Tomographie
Prob.	Proband
pos.	Positiv
S.	Simulium
SDF	Social Democratic Front (politische Partei)
SPECT	Single - Photon - Emission - CT
SUDEP	Sudden unexpected death in Epilepsy
UDP	Union de la Population du Cameroun (politische Partei)
UNDP	United Nations Development Programme
USD	US Dollar
WHO	World Health Organization
x	Zeichen für „Multipliziert“
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Krampfanfälle und Epilepsien treten mit einer Vielzahl unterschiedlicher Ursachen und in verschiedenen Formen weltweit auf. Manche Ursachen sind unabhängig von äußeren Lebensumständen oder geographischer Lage. Andere kommen in bestimmten Regionen vermehrt vor. Demzufolge variieren auf der Welt Häufigkeit und Ausprägung verschiedener Typen von Epilepsie und ihre Folgen für den einzelnen Individuen und die betroffenen Gesellschaften.

Die Prävalenz von Epilepsie liegt in den Industrienationen bei ca. 5 pro 1000 Einwohner, in sozioökonomisch ärmeren Ländern ist sie meist höher. Aus einer Region in Tansania wird von einer zehnfach höheren Häufigkeit als in westlichen Ländern berichtet (49), eine Studie in Uganda nennt sogar Prävalenzen von bis zu 57 pro 1000 Einwohner (3). Ein Bericht der Weltbank sprach Epilepsien einen Anteil von fast 1 % an der gesamten weltweiten Last von Krankheit im Jahre 1990 zu. Häufig sind junge Menschen in den produktivsten Jahren ihres Lebens betroffen (93).

Aus Untersuchungen in tropischen Ländern lassen sich eine Reihe von häufigen aber auch selteneren Ursachen für Krampfanfälle und Epilepsien zusammentragen. Geographische, soziale, kulturelle und ökonomische Ursachen spielen dabei eine wichtige Rolle (116).

Im Bezug auf Gesundheitsversorgung führen Faktoren wie häufig nur eingeschränkte perinatale Versorgung über unzureichende Behandlung von Infektionskrankheiten oder Kopftraumata häufiger zu vorübergehenden oder bleibenden Folgeschädigungen (95). Als mögliche Ursachen kommen die Exposition für teilweise endemisch auftretende Krankheiten wie Zystizerkose, Malaria, HIV, Tuberkulose und andere hinzu, die in weiten Teilen der Erde verbreitet sind.

In einer Region der Provinz Littoral des zentralafrikanischen Staates Kamerun fiel Mitarbeitern der Gesundheitsdienste eine Häufung von epilepsieartigen Anfällen vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Der Eindruck hoher Fallzahlen, die Altersstruktur der Betroffenen, sowie mögliche Assoziationen mit Umweltfaktoren ließen eine spezifische Grunderkrankung in einer Reihe der Fälle möglich erscheinen.

Von Beginn der Überlegungen an lag der Verdacht nahe, die in der Region hyperendemisch vorkommende Filarienerkrankung Onchozerkose (115) könnte eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Krampfanfällen spielen. Bekannte Manifestationen, wie typische Hauterscheinungen, Onchozerkose-Knoten und Augenveränderungen, sind häufig zu finden (28,79). Nachweisverfahren zeigen positive Ergebnisse bei der Mehrzahl der Bevölkerung. Als Ursache für Krampfanfälle ist die Onchozerkose in verschiedenen Studien bereits vermutet oder beschrieben worden. Aus Beobachtungen wird ihr auch in diesem geographischen Gebiet eine wichtige Rolle zugeschrieben. Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Onchozerkose und Epilepsie zu finden und zu erörtern ist Inhalt der folgenden Arbeit.

Im Vorfeld einer gezielten Studie sollten einige weitere mögliche und in der Region vorstellbare Ursachen von Krampfanfällen geprüft werden. Dazu gehörten besonders das Vorkommen von Neurozystizerkose, Krampfanfällen in Verbindung mit Malaria sowie eine Einschätzung des Stellenwertes hereditärer Faktoren.

1.2 Onchozerkose

1.2.1 Geschichte

Hinweise in der Literatur zu Onchozerkose gehen bis in das 19. Jahrhundert zurück. Im Jahre 1875 stellte O'Neill zum ersten Mal eine Verbindung zwischen Mikrofilarien von *Onchocerca volvulus* und einer in Ghana "Craw-craw" genannten juckenden papulösen Dermatitis her (74). 1893 beschrieb Leuckhart, der an der Namensgebung beteiligt war (85), adulte Würmer in subkutanen Knoten. Im Jahre 1917 veröffentlichte Robles Ergebnisse zu einer Erkrankung in Guatemala mit subkutanen Knoten, Läsionen im Auge, einer Dermatitis und Mikrofilariennachweis. Blacklock zeigte 1923 in Sierra Leone, dass die Kriebelmücke *Simulium damnosum* den Überträger darstellte (74). Bei unterschiedlichen Formen von Parasit und Überträger sprachen Duke et al. 1966 von sechs hauptsächlich vorkommenden *Onchocerca-Simulium*-Verbindungen, jede von ihnen mit einem charakteristischen Erkrankungsmuster (85).

1.2.2 Epidemiologie

Onchozerkose tritt endemisch in 37 Ländern weltweit auf. Davon liegen 30 Länder auf dem afrikanischen Kontinent, eines auf der arabischen Halbinsel (Yemen), und sechs in Mittel- und Südamerika. In Afrika gilt als Verbreitungsgürtel ein Gebiet südlich der Sahara von Senegal bis Äthiopien und im Süden von Angola bis Mosambique.

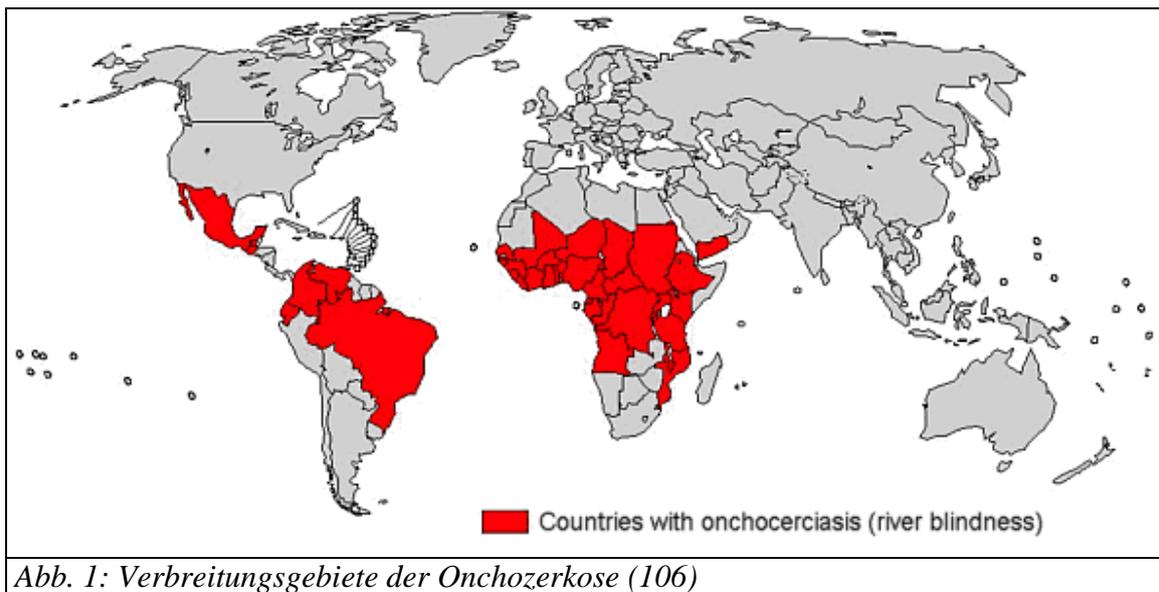


Abb. 1: Verbreitungsgebiete der Onchozerkose (106)

Insgesamt sind mehr als 37 Millionen Menschen infiziert und damit Träger von Mikrofilarien in der Haut, 99 % von ihnen leben in Afrika (73,91,92,120). Ein großer Teil der Infizierten leidet an schweren Symptomen wie starkem Juckreiz und Dermatitis, viele müssen visuelle Einschränkungen bis zur Erblindung hinnehmen (73,74). Diese mögliche Folge der Erkrankung und ihr Vorkommen assoziiert mit fließenden Gewässern begründen den verbreiteten Namen Flussblindheit (französisch: Cecité des rivières, englisch: River blindness, spanisch: Ceguera de los rios). Onchozerkose ist die weltweit zweithäufigste infektiöse Ursache für Blindheit. Nach Angaben der WHO (World Health Organization) leben etwa 120 Millionen Menschen auf der Welt in Gebieten mit Onchozerkose, davon 96 % in Afrika (73). In hyperendemischen Gebieten kann die Infektionsrate für Onchozerkose 100 % erreichen. Blinde Personen können 10 % der Gesamtbevölkerung eines Dorfes ausmachen, bei den Erwachsenen über 40 Jahre sogar bis zu 50 % (74,106).

1.2.3 Ätiologie

Onchozerkose ist eine von einem Vektor übertragene Infektionskrankheit. Ihr Erreger sind humanpathogene Filarien der Gattung *Onchocerca volvulus* (*O. volvulus*). Sie gehören in der Gruppe der Würmer (Helminthen) zum Stamm der Rundwürmer (Nematoden). Nematoden bilden Ordnungen, darunter die Spirurida (Filarien) mit verschiedenen Gattungen (77).

Filariosen lassen sich nach der Lokalisation der adulten Würmer aufteilen. Zu den lymphatischen Filariosen gehören die Wuchereriose (*Wuchereria bancrofti*) und die Brugiose (*Brugia timori*, *Brugia malayi*). Die Kutis und Subkutis sind die vorwiegend betroffenen Gewebe bei der Loase (*Loa loa*), der Onchozerkose (*O. volvulus*), der Drakunkulose (*Dracunculus medinensis*) und der nur bedingt pathogenen Filariose mit dem Erreger *Mansonella streptocerca*. Seröse Filariosen werden Infektionen mit 3 Arten von *Mansonella* (*M.*), *M. perstans*, *M. ozzardi* und *M. rodhaini* genannt (72). Überträger, Verbreitung und Krankheitsfolgen der einzelnen Filarienerkrankungen sind unterschiedlich. Anatomisch und morphologisch unterschieden werden bei *O. volvulus* adulte Makrofilarien und unreife Mikrofilarien. Eine Mikrofilarie ist unbescheidet und misst ca. 220 - 360 µm x 8 µm. Ihr Körper ist spitz zulaufend und endet in einem gewundenen Schwanz (74,77,85). Männliche Makrofilarien haben eine Länge von ca. 3 - 5 cm und eine Breite von ca. 0,2 mm. Ihre Spitze ist knollig erweitert, der Schwanz läuft in einer leichten Spirale aus (77,85). Eine weibliche Makrofilarie hat eine Länge von ca. 35 - 70 cm und eine Breite von 0,4 mm. Der Kopf ist rund und abgeflacht, der Schwanz gekrümmt. Der Durchmesser der Eier beträgt ca. 30 - 50 µm, sie haben eine gestreifte Oberfläche mit beidseitig spitzem Pol (74,85).



Abb. 2: Mikrofilarie in Skin snip (108)



Abb. 3: Makrofilarien in Knoten (106)

Der Parasit *O. volvulus* entwickelt sich im Menschen und in Mücken der Gattung *Simulium*. Neben Phasen im Reifungsprozess ist er auch bei der Übertragung auf seinen Vektor angewiesen.

Der Vektor Kriebelmücke (englisch: Blackfly) gehört zu der Familie der weltweit verbreiteten Simuliidae. Es kommen verschiedene Genus von *Simulium* (S.) mit ca. 1.300 bekannten Spezies vor. Neben morphologischen Aspekten liegen Unterschiede in geographischer Verbreitung, Lebensgewohnheiten, Verhalten und Wirtswahl vor. *S. damnosum*-Komplex, mit mindestens acht chromosomal unterschiedlichen Typen, und *S. neavei*-Komplex sind die wichtigsten Zwischenwirte und Überträger von *O. volvulus* in afrikanischen Ländern. In Amerika handelt es sich um andere Arten, besonders *S. ochraceum*, *S. metallicum* und *S. exiguum* (72,80,85). In Afrika gibt es eine weitere Einteilung verschiedener Arten von *O. volvulus*. Differenziert wird die Pathogenität in unterschiedlicher Umgebung. Es gibt Trockensavannen-, Feuchtsavannen- und Waldformen. Die Verbreitung richtet sich stark nach Brutplätzen an Gewässern. Im Bereich der Gebiete mit Trockensavanne konzentrieren sich Simulien in großer Zahl dicht an vorhandene, besonders größere Wasserläufe. Die Verbreitungszonen der Onchozerkose sind bei insgesamt geringerer Vegetation direkt auf die Flusszonen begrenzt, die Übertragung ist dort sehr hoch. In den feuchteren Bereichen des Waldes verteilen sich Simulien mehr. Die Prävalenz der Onchozerkose ist geringer als in der oben genannten Zone. In der Feuchtsavanne bietet sich ein intermediäres Bild. Bei allen drei Formen kann die *Simulium*-Population zusätzlich dynamisch je nach Feuchtigkeit und Wasserangebot in Trocken- und Regenzeit ihr Verbreitungsgebiet variieren (72,80). Afrikanische *Simulium*-Arten beißen den Menschen meist im Bereich der Hüfte und der unteren Extremitäten, während südamerikanische *Simulium*-Arten Kopfbereich und Oberkörper bevorzugen (74).

Morphologisch lässt sich die Kriebelmücke als eine ca. 1 - 3 (- 6) mm lange, schwarze, zweiflügelige Mücke beschreiben (72). In der Seitenansicht erscheint sie buckelig (85,88). Die Weibchen sind Blutsauger mit klingenartigen Mundwerkzeugen. Bei den Männchen sind diese nur ansatzweise ausgebildet. Beide Geschlechter haben kurze Fühler (85).



Abb. 4: Larvenstadium von *Simulium* (107) | Abb. 5: Adulte Kriebelmücke (102)

Die Kriebelmücke durchläuft in ihrem Lebenszyklus ein Ei-, ein Larven- und ein Puppenstadium im Wasser. Sie ist dabei auf sauerstoff- und nährstoffreiches Wasser an schnell fließenden, oft turbulenten Flüssen und Strömen angewiesen. Weibliche Simulien legen hier ihre ca. 300 - 500 dreieckförmigen Eier auf Pflanzen und Steine unter der Wasseroberfläche ab. Um Eier bilden zu können brauchen sie eine Blutmahlzeit. Abhängig von der Temperatur entwickeln sich in 7 - 15 Tagen aus den Eiern über ein Larven- und ein Puppenstadium adulte Mücken. (82,85). Besonders in der Regenzeit können sie ein weites Territorium besiedeln, bei günstigen Windverhältnissen erreicht die Flugreichweite von Simulien bis 200 - 400 km (72,85).



Abb. 6: Brutplätze von *Simulium* (107)

Verglichen mit der adulten Form ist der Vektor im Larvenstadium besser zu lokalisieren und somit für Kontrollmaßnahmen mit Insektiziden im Bereich der Brutstätten zugänglich. Die Übertragung durch Bisse der Kriebelmücke findet besonders im Zeitraum von Sonnenaufgang bis Sonnenuntergang, und bevorzugt außerhalb von menschlichen Behausungen statt (72,85). Beim Biss wird die Haut des Wirtes durch die oberen Zähne der Mücke gedehnt, und mit dem Kiefer eingeschnitten. Die Mücke nimmt über einen Stechrüssel Blut in sich auf und gibt Speichel mit einem antikoagulatorisch wirksamen Stoff dazu (83,90). Trägt sie infektiöse *Onchocerca*-Larven in sich, können diese in die Haut des Wirtes gelangen und weiter in das subkutane Gewebe eindringen. Mikrofilarien in der Haut des Wirtes werden durch einen chemischen Lockstoff im Speichel aus dem umliegenden Gewebe angelockt und beim gleichen Biss aufgenommen (74,80,90). Unter Umständen werden auch andere *Onchocerca*-Stämme als die menschen-pathogenen *O. volvulus*-Parasiten übertragen. Diese sind jedoch für den Menschen apathogen, können aber protektive immunologische Reaktionen auslösen und somit eine pathogene Infektion günstig beeinflussen (87).

1.2.4 Pathogenese

Der Lebenszyklus von *O. volvulus* umfasst fünf Phasen, der Mensch ist dabei der einzige Endwirt. Der Zyklus beginnt mit dem Biss des Menschen durch den obligaten Zwischenwirt, die weibliche Kriebelmücke. Diese gibt während ihrer Blutmahlzeit infektiöse Larven (sog. L3-Larven) ab, die in subkutanes Gewebe eindringen und wandern. Über zwei Zwischenstufen entwickeln sich männliche und weibliche adulte Würmer. Dieser Prozess vollzieht sich in bestehenden oder neu gebildeten subkutanen Knoten und dauert 6 - 12 Monate. Adulte männliche Würmer können zur Befruchtung der Weibchen zwischen verschiedenen Knoten wandern. Nach der Paarung entwickeln sich aus Eiern im Weibchen am Tag zwischen 700 und 1.900 Mikrofilarien, unreife Larven des Wurms. Adulte Weibchen sind einzeln oder zu mehreren aufgewickelt in subkutanen Knoten zu finden. Ihre Lebensdauer beträgt bis zu 14 Jahre. Mikrofilarien bewegen sich in subkutanem Gewebe, Haut und Lymphbahnen und haben besondere Affinität zu Geweben des Auges. Ihre Lebensdauer beträgt 6 - 30 Monate, die meisten

sterben ohne ihren Lebenszyklus zu beenden. Die durch ihren Tod verursachte Entzündungsreaktion im umliegenden Gewebe führt zu den klinischen Symptomen der Onchozerkose. Bei schwerer Infektion kann die Zahl der täglich sterbenden Mikrofilarien bis zu 100.000 erreichen (73,74,86). Nach Erkenntnissen aus einer 2003 veröffentlichten Studie erscheint eine Entzündungsreaktion auch durch endosymbiotisch lebende Wolbachia-Bakterien verursacht zu sein. Nach Absterben von Mikrofilarien gelangen sie in die Blutbahn und führen zu einer akuten Entzündungsreaktion (68).

Mikrofilarien von *O. volvulus* verhalten sich anders als viele andere Filarienarten nicht-periodisch, d.h. ohne Periodizität zur Tageszeit (77,85). Wird der Wirt von einer weiblichen Kriebelmücke gebissen, kann diese Mikrofilarien aufnehmen und der Entwicklungszyklus sich in der Mücke schließen. In der Mücke bewegen sich die Mikrofilarien in das Muskelgewebe des Flügels. In zwei Stufen entstehen in einem Zeitraum von 6 - 18 Tagen wieder neue infektiöse Larven, die in den Stechrüssel auswandern (73,74,81,86,89).

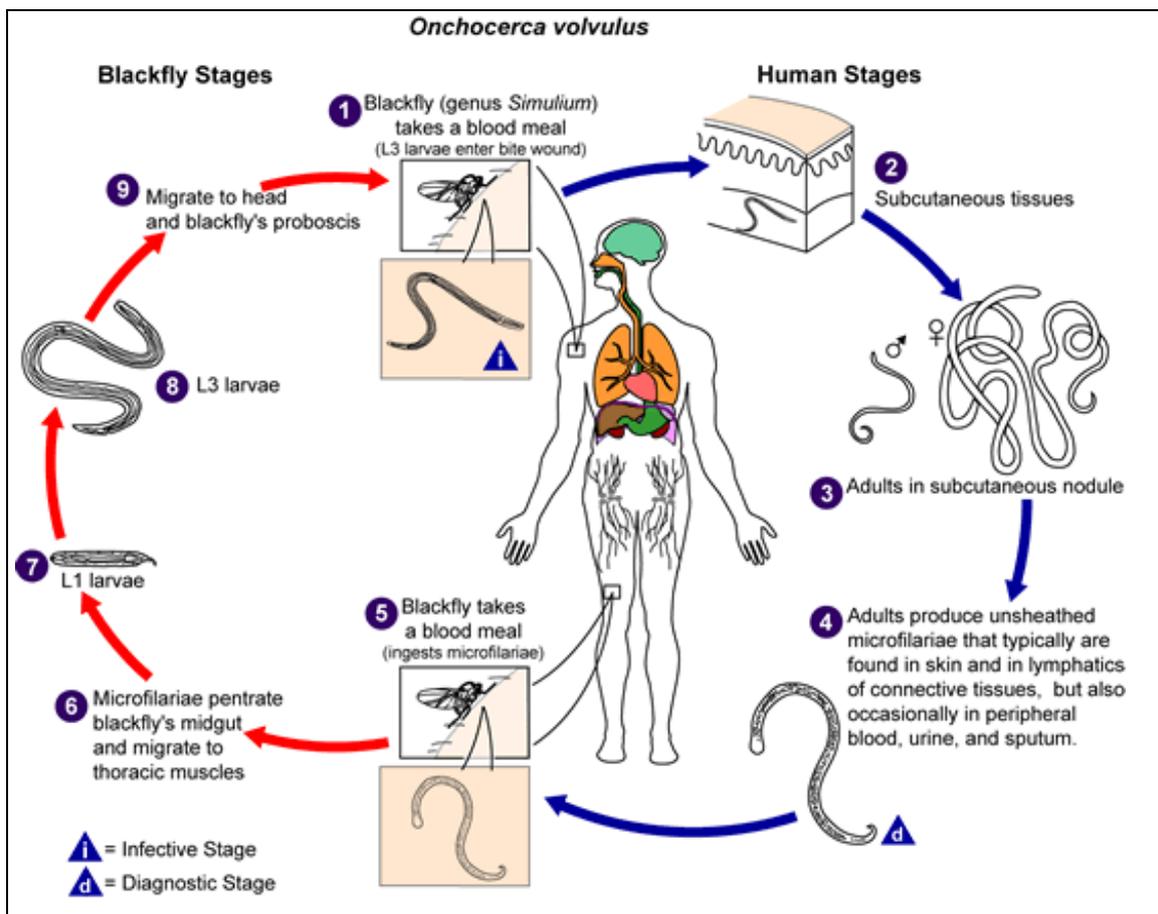


Abb. 7: Lebenszyklus von *Onchocerca volvulus* (109)

1.2.5 Klinischer Verlauf

Onchozerkose ist eine verschiedene Organsysteme betreffende, chronische parasitäre Erkrankung. Sie manifestiert sich vorrangig an Haut, Weichteilgeweben und Augen. Onchozerkose führt nicht direkt zum Tode, kann aber durch die Symptome und Folgen umfangreiche gesundheitliche, soziale und wirtschaftliche Auswirkungen nach sich ziehen (74,87). Nach Neuinfektion ist zwischen dem Biss der Kriebelmücke und klinischen Symptomen eine Latenz von 1 - 3 Jahren typisch (73,74). Abhängig von der Schwere der Infektion gibt es auch oligo- oder asymptomatische Verläufe (72,80,85). Vorrangige Immunreaktion ist zum einen die Produktion von humoralen Antikörpern sowie zelluläre Reaktionen, besonders durch eosinophile Granulozyten. Die Symptome der Onchozerkose werden durch lokalisierte Entzündungsreaktionen auf absterbende oder tote Mikrofilarien hervorgerufen (74,85).

Juckreiz ist ein häufiges frühes Symptom. Er kann alle Grade der Intensität erreichen und intermittierend bis dauerhaft sein (74,80). Im weiteren Krankheitsverlauf ist der Pruritus mit anderen Symptomen, besonders den verschiedenen dermatitischen Pathologien assoziiert.

Die Haut ist eines der Hauptmanifestationsorgane, in vielen endemischen Gebieten hat die Onchodermatitis vorrangigen Krankheitswert. Die akute papulöse Dermatitis („Gale filarienne“ oder „Craw-craw“) besteht aus kleinen juckenden Papeln auf teils hyperpigmentierten Arealen besonders an Extremitäten, Stamm und Schultern. Aus den Papeln können Bläschen oder Pusteln hervorgehen (72,74).

Ein Lymphödem kann hinzutreten und die sog. Orangerhaut hervorrufen. In einigen Fällen ist die Haut verdickt, trocken, schuppig und lichenifiziert, hier spricht man von Xerodermie, Elefantenhaut oder „Lizard skin“. In einem fortgeschrittenen Stadium treten besonders an den unteren Extremitäten und an Genitalien depigmentierte Areale auf, man spricht von der sog. „Leopardenhaut“.



Abb. 8: Lizard skin (107)

Abb. 9: Leopardenhaut (110)

Schließlich kann eine Atrophie mit trockener, brüchiger, faltiger Haut und Verlust von Elastizität eintreten, ähnlich einer Presbydermie. Eine besondere Form im Yemen wird Sowda (arabisch: schwarz) genannt. Neben Ödemen, hyperpigmentierten Papeln und Plaques tritt ein ausgeprägter Juckreiz auf. Generalisiert oder häufiger auf eine untere Extremität beschränkt ist dieses Krankheitsbild mit einer regionalen Lymphadenopathie vergesellschaftet. In Lateinamerika kommen weitere Hautmanifestationen an Oberkörper und Kopf vor (72,85).

Eine Beteiligung von Lymphgefäßen und Lymphknoten bei Onchozerkose ist möglich. Lymphadenopathie und Fibrose können zu sog. "Hanging groins" im Bereich der Leiste führen. Schwellungen an Genitalien kommen vor, eine echte Elephantiasis bei Onchozerkose wird aber kontrovers diskutiert (72,73,85).

Im subkutanen Gewebe liegen die von derbem Bindegewebe umgebenen Knoten der adulten Filarien, die sog. Onchozerkome. Sie sind häufig über oberflächlichen Knochen liegend einzeln oder als Konglomerate verschieblich tastbar. Ihr Durchmesser beträgt ca. 0,5 - 2 cm, selten mehr. Meistens treten sie auf Höhe des Beckens, aber auch an Brustkorb, Kopf oder Knie auf (72,77,85,96).



Abb. 10: Hanging groins (107)



Abb. 11: Onchozerkose-Knoten (107)

Neben der Haut sind die Augen ein weiterer Hauptmanifestationsort. Abhängig von Dauer und Intensität der Infektion können Mikrofilarien hier bereits in frühen Stadien der Erkrankung gefunden werden (72,74). Sie treten von der Konjunktiva durch Sklera oder Kornea in das Auge ein (74).

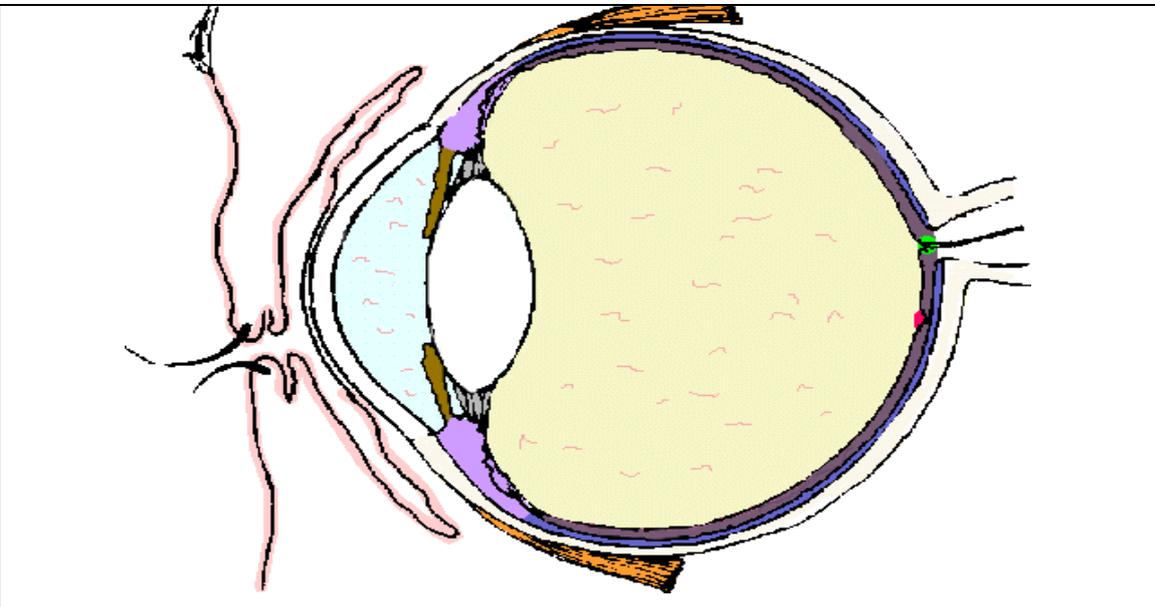
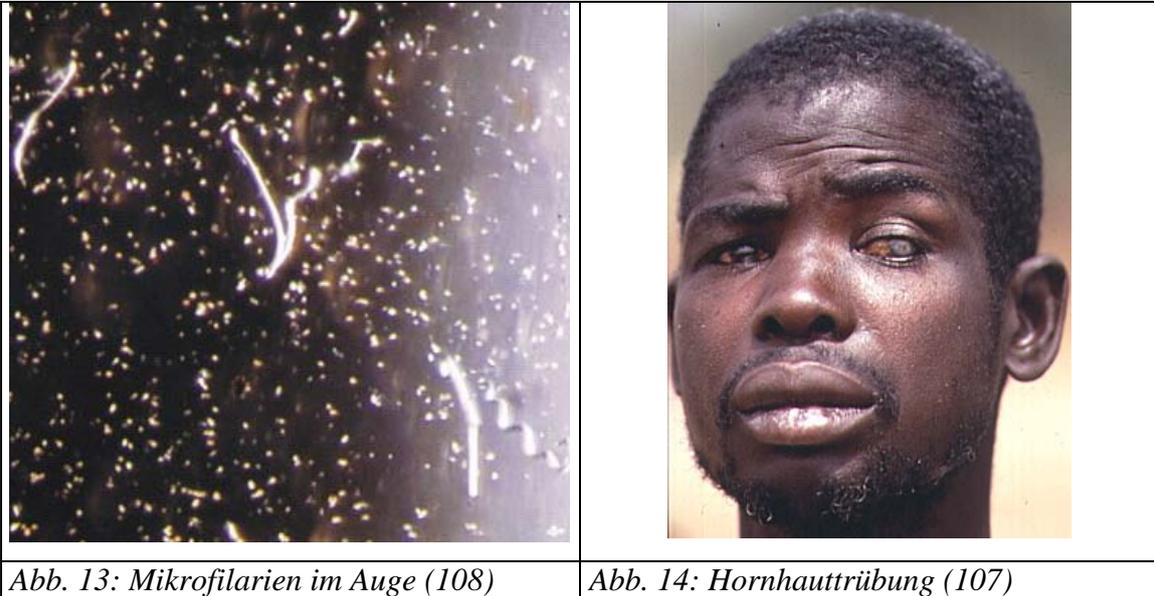


Abb. 12: Mikrofilarien im Auge (schemat.) (114)

Die Wanderung von lebenden Mikrofilarien und ihr Absterben rufen Entzündungs- und Immunreaktionen im Auge hervor mit verschiedenen möglichen Folgen (72,74,85). Schneeflockenartige Hornhauttrübung ("Punctate keratitis") ist eine der ersten durch

abgestorbene Mikrofilarien verursachten Veränderungen. Diese Reaktion kann nach Abklingen der Entzündung nachlassen. Sklerosierende Keratitis tritt nach Jahren schwerer Infektion auf. Die progrediente Hornhauttrübung führt zu dauerhaft eingeschränkter Sehfähigkeit bis zur Erblindung (72,74).



Eine sog. vordere Uveitis wird durch Eindringen von Mikrofilarien in Iris und Ziliarkörper, mit oder ohne granulomatöser Entzündung, verursacht. Mögliche Folgen sind Irisatrophie, Glaukom und Katarakt (74).

Der Tod von Mikrofilarien kann Entzündung und Zerstörung des Pigmentepithels von Retina hervorrufen mit Folgen wie Chorioretinitis, chorioretinale Atrophie und Affektion des hinteren Auges. Eine aktive Retinitis kommt nur bei 5 % der Patienten vor. Eine Optikusneuritis kann durch Infektion oder medikamentöse Therapie auftreten. Sowohl Entzündung als auch Atrophie des Nervus opticus führen häufig zur Erblindung (74).

Die Lebenserwartung eines Infizierten in einem Endemiegebiet ist im Vergleich zu einer nichtinfizierten Person deutlich reduziert. Nach Erblinden beträgt die Lebenserwartung etwa 10 Jahre (74). Eine Fall-Kontroll-Studie über 10 Jahre mit 101 Paaren in einem Onchozerkose-Fokus in Kamerun fand ein um den Faktor 2,3 erhöhtes relatives Mortalitätsrisiko bei Erblindeten (22).

Neben den beschriebenen typischen Symptomen der Onchozerkose gibt es einige weitere Manifestationen und Komplikationen. Eine Assoziation von Epilepsie und

Onchozerkose wurde häufig diskutiert und ist Thema dieser Arbeit (siehe 4.6). Das sog. Nakalanga-Syndrom ist eine Affektion von Hypophyse mit konsekutivem Kleinwuchs (7,17,74). Eine akute Monarthritis oder Polyarthritis durch lebende Mikrofilarien, entstandene Immunkomplexe oder Knoten (85), sowie Sehnenscheidenentzündungen nach Behandlung wurden beschrieben (74). Transplazentare Übertragung von Mikrofilarien von der Mutter auf das Kind kann vorkommen (74). In Blut, Liquor, Nieren, Leber, Milz, Lungen und weiteren inneren Organen wurden Mikrofilarien festgestellt (15). Es bleibt zu untersuchen in welcher Häufigkeit und Intensität sie klinische Auswirkungen nach sich ziehen können (72). Eine Reihe von Symptomen der Onchozerkose sind durch kausale oder symptomatische Therapie gut zu behandeln. Ist jedoch z.B. am Auge eine Chorioretinitis oder Erblindung, oder an der Haut eine Depigmentation oder Hautatrophie eingetreten, kann eine Therapie diese Symptome kaum noch verbessern.

Das Erkrankungsrisiko ist unabhängig von Rasse oder Geschlecht. Bezüglich Alter besteht ein kumulativer Effekt. Erblindung tritt meist im Erwachsenenalter nach längerdauernder Infektion auf.

1.2.6 Diagnostik

Zur Diagnosefindung tragen anamnestische Informationen, Befunde der körperlichen Untersuchung sowie einige spezielle Testverfahren bei. Alle Personen, die in endemischen Gegenden leben oder dorthin reisen, sind dem Risiko einer Infektion mit Onchozerkose ausgesetzt. Dieses Risiko steigt mit Dauer der Exposition. Bisse einer Kriebelmücke können deutlich spürbar oder auch unbemerkt bleiben.

Bei der körperlichen Untersuchung achtet man auf typische Zeichen an Haut, subkutane Knoten oder Befunde am Auge. Für den Nachweis einer Onchozerkose liegen verschiedene Untersuchungsverfahren vor. Die Methode der Wahl ist der Nachweis von Mikrofilarien in einer Hautbiopsie oder der Nachweis von adulten Würmern in subkutanen Knoten. Die Augenuntersuchung mit einer Spaltlampe zeigt möglicherweise Mikrofilarien in Geweben des Auges. Immunologische Tests wurden entwickelt,

allerdings beschränkt sich deren Verfügbarkeit und Gebrauch bisher vor allem auf den Bereich der Forschung (74).

Durch eine Hautbiopsie lässt sich eine definitive Diagnose durch den parasitologischen Nachweis von Mikrofilarien in der Haut stellen. Der sog. "Skin snip" entspricht einer unblutigen Biopsie dermalen Papillen mit Gewinnung von 1 - 2 mg Material. Bei blutiger Probe ist eine Kontamination mit anderen Filarienarten nicht auszuschließen. Für eine Diagnosestellung werden normalerweise sechs Proben entnommen, jeweils beidseits auf Schulterhöhe, an Crista iliaca und lateraler Wade. Die Proben werden in physiologische Kochsalzlösung gegeben. Nach Ablauf einer Stunde können Mikrofilarien unter dem Mikroskop bei schwachem Licht betrachtet und ausgezählt werden. Negative "Skin snips" sollten mehrmals in den folgenden 24 Stunden nachbetrachtet werden. Bei schwerer Infektion werden bis zu 100 Mikrofilarien in einem Milligramm Haut gefunden.

Durch eine subkutane Nodulektomie ist eine Bestätigung der Diagnose auch durch den Nachweis adulter Würmer aus exzidierten Knoten möglich. Knoten werden palpatorisch nachgewiesen, als Hilfsmittel eignet sich aber auch die Bildgebung mittels Sonographie bei nichttastbaren Knoten. Ein adulter Wurm erscheint in einem Knoten als homogene Struktur mit echoreichen Partikeln und einem lateralen Schallschatten (74).

Sind bei anzunehmender Infektion "Skin snip" und andere Nachweisverfahren negativ, kommt der sog. Mazzotti-Test zur Anwendung. Es werden 25 - 50 (- 100) mg Diethylcarbamazepine (DEC) oral verabreicht und beobachtet, ob der Patient Symptome wie Fieber, Juckreiz, ein Erythem oder schwerere Reaktionen an Haut oder Augen entwickelt. Diese Zeichen treten im Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden nach Verabreichung auf und können für einige Tage anhalten. Eine Reaktion entsteht in bestimmten Bereichen der Haut ausgehend von durch DEC abgetöteten Mikrofilarien (72,74,85).

Ein kontrollierterer und für den Patienten besser verträglicher Test ist der sog. "DEC patch test". Ein Gemisch aus 10 % DEC und einer Trägercreme wird unter einem Okklusiv-Verband auf ein Hautareal gegeben. Eine lokale entzündliche Reaktion zeigt ein positives Testergebnis an. Die Sensitivität beträgt 30 - 80 %. Dieses Testverfahren wird für den Gebrauch bei Kindern neu beurteilt (74).

Einige weitere Laboruntersuchungen sind für unterschiedliche Fragestellungen für den Nachweis von Erregern der Onchozerkose vorhanden. Es sind zwei immunologische Verfahren in der Anwendung. Eine serologische Testung beruht auf einem ELISA (Enzyme-linked-immuno-sorbent-assay) zum Antikörpernachweis auf verschiedene *O. volvulus*-Antigene. Der Test kann mit Blut aus der Fingerbeere auf einem Filterpapier durchgeführt werden. Die angegebene Sensitivität beträgt 70 - 80 %, die Spezifität 96 - 100 %.

Ein zweiter serologischer Test ist der IIFT (Indirekter Immunfluoreszenztest). Ein auf einem Objektträger fixiertes Antigen wird nach Inkubation mit Verdünnungen menschlichen Serums und fluoreszierenden Antikörpern mikroskopisch beurteilt und der Antikörpertiter bestimmt. Der Nachteil serologischer Nachweise liegt in der unzuverlässigen Unterscheidung zwischen frischen und älteren Infektionen (74,100).

DNA-Tests basieren auf der Grundlage von PCR (Polymerase-chain-reaction) und sind sehr effektiv im Nachweis von Onchozerkose (58). Relativ hohe Kosten und aufwendige Technik verhindern aber den Gebrauch in der Routinediagnostik. Mit PCR kann auch eine Infektion im Vektor nachgewiesen werden (74). Als ein neueres Verfahren liegt ein sog. "DNA Detection Test Strip™" als schnelles und einfaches Mittel zum Nachweis spezieller PCR-Produkte vor (98).

Bei einer hämatologischen Untersuchung kann eine erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten im Differentialblutbild auffallen. Bei bis zu 30 % der Infizierten ist das Differentialblutbild jedoch diesbezüglich normal. Mikrofilarien von *O. volvulus* selbst befinden sich normalerweise nicht im Blut. Ein zeitlich und methodisch sorgfältig durchgeführter Blutaussstrich kann dennoch zur Unterscheidung und zum Ausschluss anderer Filariosen in Endemiegebieten für Onchozerkose notwendig werden. (74).

Bei einigen Kranken in Hyperendemiegebieten können Mikrofilarien im Urin oder Liquor nachweisbar sein. Nach Vorbehandlung mit einer kleinen Testdosis von DEC kann der mikroskopische Nachweis von Mikrofilarien im Urin gelingen. Die Methode ist aber kein Ersatz für einen "Skin snip" (74).

Differentialdiagnostisch zur Onchozerkose müssen Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Symptomatik und andere Filarienerkrankungen berücksichtigt werden.

Juckende Hautveränderungen kommen in tropischen Gebieten häufig vor und können eine Reihe unterschiedlicher Ursachen haben. Klinische Manifestationen bei z.B. Skabies, verschiedenen Insektenstichen, chronischen Ekzemen, Lepra, Frambösie oder verschiedenen Mykosen und bakteriellen Infektionen an der Haut können ein multiformes Bild zeigen. Außerdem gibt diverse Hautveränderungen bei Erkrankungen wie z.B. HIV, Tuberkulose und Leishmaniosen (80,85,87).

Bei differentialdiagnostischer Berücksichtigung anderer Filariosen müssen vor allem die Hautfilarie *Dipetalonema streptocerca* und die häufig koexistente *Loa loa* bedacht werden (85).

1.2.7 Therapie

Das Mittel der Wahl zur Behandlung der Onchozerkose ist Ivermectin. Mit dessen Einnahme kann keine Heilung erzielt werden, jedoch wird die Zahl der Mikrofilarien in der Haut signifikant vermindert und dadurch verschiedene Ebenen der Erkrankung beeinflusst. Eine Therapie mit Ivermectin verringert die Übertragungsrate und führt zu einer Verbesserung klinischer Symptome (27,73). Neben dieser und anderer medikamentöser Maßnahmen gegen Mikrofilarien gibt es die Möglichkeit einer kurativen Therapie durch chirurgische Entfernung der Knoten mit Makrofilarien. Weitere therapeutische Möglichkeiten aus dem ophthalmologischen oder infektiologischen Bereich sind in bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen.

Das Ivermectin (Mectizan®, Stromectol®) bindet selektiv an glutaminerge Chloridkanäle von Nerven- und Muskelzellen wirbelloser Tiere, und verursacht ihren Zelltod. Es hat eine Halbwertszeit von ca. 16 Stunden und wird in der Leber metabolisiert. Für Erwachsene beträgt die zu verabreichende Einzeldosis 0,15 mg / kg. Sie wird bei Indikation halbjährlich bis jährlich empfohlen. Eine Dosierung für Kinder unter fünf Jahren ist nicht gesichert, Kinder über fünf Jahre werden mit der Erwachsenenendosis behandelt. Als Kontraindikation gilt eine nachgewiesene Überempfindlichkeit. Wechselwirkungen mit anderen ligandengesteuerten Ionenkanälen sind möglich. Vorsicht gilt beim Einsatz in der Schwangerschaft, bei stillenden Müttern mit Kindern unter drei Monaten, sowie bei älteren Personen mit schwerwiegenden

gesundheitlichen Einschränkungen. Menschen mit einer Immunschwäche benötigen möglicherweise Wiederholungen ihrer Therapie. Die Einnahme des Mittels kann Nausea, Erbrechen, leichte Störungen des zentralen Nervensystems und Müdigkeit hervorrufen. Bei einer Infektion mit *Loa loa* können nach Gabe von Ivermectin stärkere Nebenwirkungen, z.B. neurologische Symptome, auftreten (124).

Das Suramin (Metaret®, Bayer 205®) ist das einzige verfügbare Mittel zum Abtöten von Makrofilarien. Die extreme Toxizität erfordert jedoch bei der Verabreichung eine mehrtägige stationäre Aufnahme. Von der WHO wird der Einsatz nur zu kurativen Zwecken bei ausgewählten Individuen aus nichtendemischen Gebieten empfohlen, bei denen trotz wiederholter Ivermectin-Gaben eine hyperreaktive Onchodermatitis aufgetreten ist. Die Dosierung für Erwachsene über 60 kg liegt bei einer Gesamtdosis von 4 g. Parenteral (intravenös) verabreicht werden in der Woche eins 0,2 g, Woche zwei 0,4 g, Woche drei 0,6 g, Woche vier 0,8 g und Woche fünf und sechs 1 g. Dosierungsempfehlungen für Personen unter 60 kg und Kinder liegen nicht vor. Schwangerschaft und nachgewiesene Überempfindlichkeit gelten als Kontraindikation. Die Anwendung in der Schwangerschaft zur Behandlung der afrikanischen Schlafkrankheit ist nicht kontraindiziert. Wechselwirkungen sind nicht bekannt. Vor einer Anwendung wird eine Kontaktaufnahme mit offiziellen Stellen der WHO empfohlen.

Diethylcarbamazepine (DEC, Hetrazan®) ist ein mikrofilarizid wirkendes Piperazinderivat mit häufigen unerwünschten Wirkungen. Diese können von Urtikaria und Angioödem bis hin zum Tode durch allergischen Schock reichen. DEC wird heute ausschließlich zur Durchführung des Mazzotti-Tests und nicht mehr zur Therapie verwendet. Bei Erwachsenen verabreicht man die Einmaldosis von meist 50 mg oral. Es gibt keine Empfehlung für den Einsatz bei Kindern. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt, als Kontraindikation gilt bekannte Hypersensitivität. Juckreiz und Schwellung in Bereich des Gesichts (besonders an Augen), Hautausschlag, Fieber, schmerzhafte Schwellung von Lymphknoten an Hals, Axilla oder Leiste können auftreten. Es sind keine Fehlentwicklungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft beschrieben, jedoch ist eine Unbedenklichkeit bei Gebrauch während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht erwiesen. Bei längerem Gebrauch sind als Symptome ein Verlust von Sehkraft, Nachtblindheit und tunnelartige Sichtfeldeinschränkung beschrieben worden.

Als neuere medikamentöse Behandlung wird Doxycyclin in einer Dosierung von 100 mg / Tag über einen Zeitraum von 4 - 6 (- 8) Wochen angewandt. Das Mittel richtet sich gegen die endosymbiotisch lebenden Bakterien der Gruppe Wolbachia. Doxycyclin reduziert Mikrofilarien in der Haut für 12 – 18 Monate (60), wirkt sterilisierend auf adulte Würmer und schränkt zudem deren Viabilität ein (74).

Durch das Abtöten von Wolbachien erfolgt eine Reduktion der nachfolgenden Entzündungsreaktion und Entwicklung von Symptomen der Onchozerkose (68).

Auch Albendazol hat möglicherweise in höheren Dosierungen eine Wirkung gegen *O. volvulus* (80). Das veterinärmedizinische Mittel Moxidectin zeigte im Jahre 2000 in präklinischen Studien im Tiermodell eine potentielle makrofilarizide Wirkung (103).

Nach weiterer Untersuchung und Entwicklung einer für Menschen geeigneten Zubereitung wurde in drei afrikanischen Ländern 2009 zu Moxidectin eine klinische Phase III Studie begonnen (121).

1.2.8 Prävention und Kontrolle

Sowohl für das einzelne Individuum als auch für größere Bevölkerungsgruppen sind eine Reihe von Präventionsmaßnahmen möglich und werden teilweise auch in internationalen Kontrollprogrammen angewandt. Eine Impfung oder Chemoprophylaxe gegen Onchozerkose gibt es bislang nicht. Wie auch in anderen Bereichen von Gesundheit sind Information der Bevölkerung über Erkrankung, Vektor, Lebenszyklus und mögliche Schutzmaßnahmen eine wichtige Voraussetzung um dauerhaft Transmissionsraten und die Auswirkungen der Krankheit zu verringern (74).

Expositionsprophylaxe und Zooprophylaxe sind wesentliche Präventionsmaßnahmen. Persönlicher Schutz umfasst Vermeidung von Kontakt mit dem Vektor, Bedecken der Haut mit Kleidung und gegebenenfalls der Einsatz von Repellentien. Durch z.B. Rinderhaltung wird dem Vektor ein alternativer Blutwirt angeboten. Die Bissrate am Menschen kann durch diese Maßnahmen deutlich verringert werden (84).

Vektorkontrolle durch Insektizide gegen Kriebelmückenpopulationen ist effektiv und wird bei Einsatz von biologischen Larviziden wie “*Bacillus thuringiensis israelensis*“ als ökologisch unbedenklich eingeschätzt. Die Anwendung erfolgt zeitlich und örtlich

begrenzt, durch eine Vektordezimierung kann Übertragung häufig deutlich verringert werden. In dicht bewaldeten oder abgelegenen Gegenden ist diese Kontrollmaßnahme möglicherweise schwierig durchzuführen. Der technische Aufwand ist durch den Einsatz von Flugzeugen oder Hubschraubern relativ hoch. Neben den maschinellen Anforderungen ist adäquate und korrekte Anwendung und ein ausreichender Materialnachschub notwendig. Bei einigen Insektiziden gibt es bereits Resistenzentwicklung (74,80,84).

Massenbehandlungen der Menschen in Endemiegebieten mit Ivermectin werden durchgeführt. Durch Einnahme einer Dosis in halb- bis einjährigen Abständen wird eine Verminderung der Mikrofilarienzahl in Individuen erreicht. Klinische Auswirkungen der Onchozerkose und die Übertragung lassen sich effektiv senken (74,80).

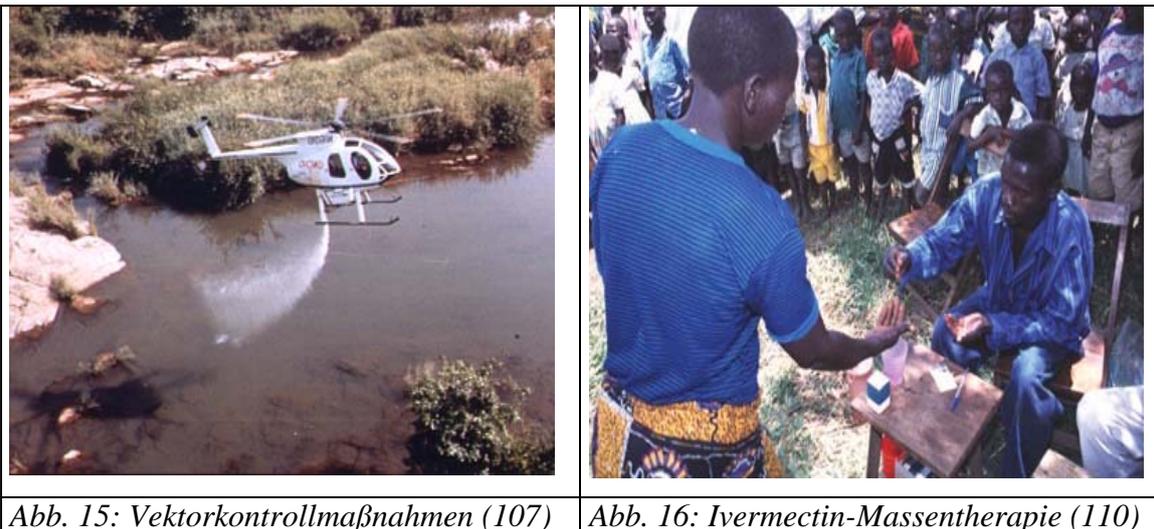


Abb. 15: Vektorkontrollmaßnahmen (107)

Abb. 16: Ivermectin-Massentherapie (110)

Um systematisch einen Einfluss auf die Erkrankung Onchozerkose auszuüben wurden internationale Programme zur Bekämpfung eingeführt:

Das “Onchocerciasis Control Programme“ (OCP)

Im Jahre 1974 wurde ein Programm zur Kontrolle der Onchozerkose ins Leben gerufen. Das OCP wurde von WHO, Weltbank, UNDP (United Nations Development Programme), FAO (Food and Agriculture Organization) und einer Koalition von 20 Geberländern und Gebervereinigungen und weiteren Institutionen unterstützt und

gefördert. Anfangs umfasste das OCP sieben Länder in Westafrika, 1986 wurde es auf vier weitere Länder ausgedehnt und erreichte etwa 30 Millionen Menschen auf einer Fläche von ca. 1,23 Millionen km². Die beteiligten Länder waren Benin, Burkina Faso, Elfenbeinküste, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Mali, Niger, Senegal, Sierra Leone und Togo. Die Methode zur Kontrolle der Onchozerkose war den Zyklus der Übertragung durch Eliminierung der Überträgermücke zu durchbrechen. Die Larven des Vektors wurden durch Anwendung von spezifischen Insektiziden an ihren Brutstätten in Gewässern zerstört. Bei ausreichenden Wasserabflussmengen vom Applikationsort eines Larvizids war im Bereich von mehr als 50 km flussabwärts eine chemische Behandlung erfolgreich möglich. In manchen Regionen fand eine Resistenzentwicklung von Larven statt z.B. gegen das zunächst verwendete "Temephos". Neue biologische Stoffe, wie z.B. Bakterien (*Bacillus thuringiensis*, Serotyp H 14) kamen dann in Gegenden mit Resistenzen mit guter Wirksamkeit zur Anwendung (82).

Man ging davon aus, dass durch Unterbrechung des Zyklus über die Dauer von 14 Jahren die adulten Würmer als Quelle der Erkrankung in der menschlichen Bevölkerung aussterben würden. Ergänzend setzte das OCP später das Arzneimittel Ivermectin ein. Seine Entwicklung um 1980 stellte erstmalig ein sicheres und effektives Medikament zur Abtötung von Mikrofilarien in der Haut infizierter Personen bereit. Erreicht wurden damit eine Besserung der klinischen Symptome und eine Verminderung der Übertragung. Eine neue globale Strategie zur Kontrolle der Onchozerkose wurde definiert. Sie beinhaltete die jährliche Verabreichung von Einzeldosen Ivermectin an betroffene Bevölkerungsgruppen. 1987 sicherte der Hersteller "Merck & Co. Inc." zu, das Medikament solange kostenlos zur Verfügung zu stellen, bis die Erkrankung Onchozerkose als „vorrangiges Problem im Public Health – Bereich“ beseitigt sei. Das "Mectizan® Donation Programme" wurde in Zusammenarbeit mit der WHO, Gesundheitsministerien und Nichtregierungsorganisationen (NROs) gegründet. OCP wurde nach „Erfolgen in der Bekämpfung der Onchozerkose“ wie vorgesehen 2002 eingestellt (73). Einige Länder, wie Burkina Faso, Mali, Niger und Senegal führten nationale Programme erfolgreich weiter. In anderen Ländern waren Zeichen einer erneuten Zunahme von Infektionen nachweisbar, nicht zuletzt durch Zusammenbruch von Gesundheitsstrukturen durch Bürgerkriege der vergangenen Jahre, z.B. in Sierra Leone und der Elfenbeinküste (124).

Das “Onchocerciasis Elimination Programme for the Americas“ (OEPA)

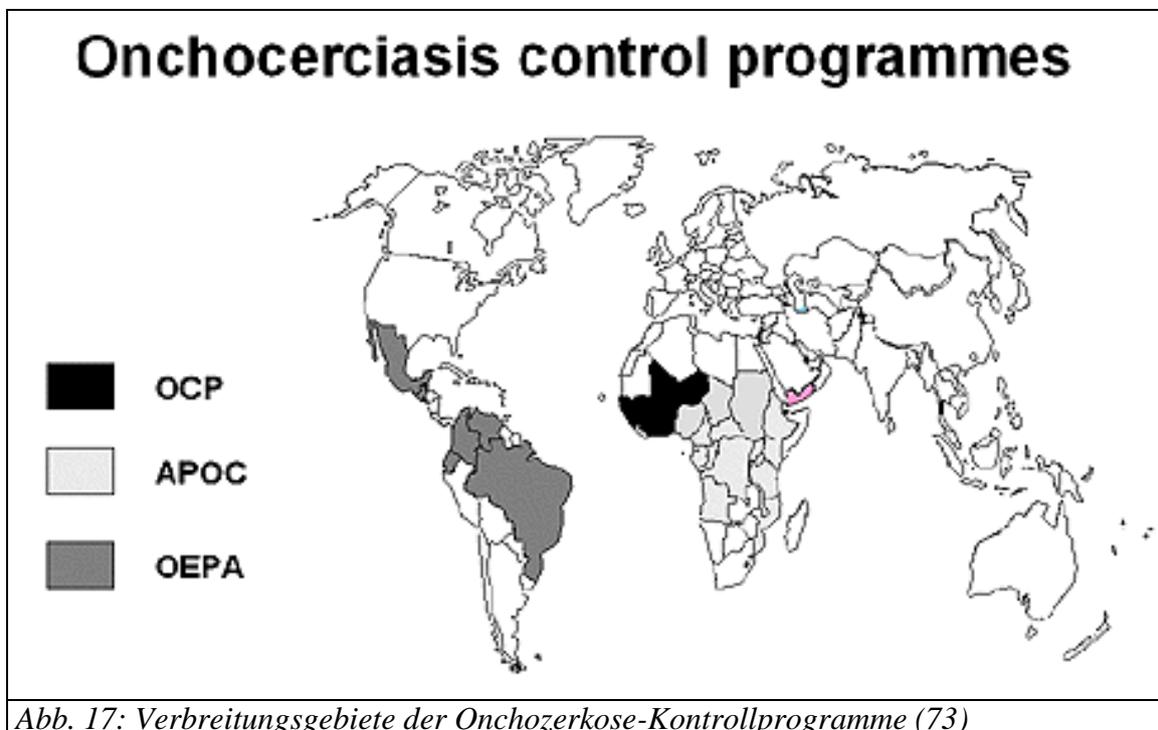
Zur Koordination von Kontrollmaßnahmen der Onchozerkose in den sechs endemischen Ländern Amerikas wurde 1992 das OEPA geschaffen mit dem Ziel „erst das Krankheitsbild und dann die Krankheit zu beseitigen“ (73). OEPA wurde von der PAHO (Pan American Health Organization), einem Konsortium von NROs, den betroffenen Staaten, “Merck & Co. Inc.“ und weiteren Vereinigungen getragen und unterstützt. Im Jahre 2002 wurde erstmals das Ziel erreicht, mehr als 85 % der Bevölkerung mit Infektionsrisiko in den sechs Ländern Mexiko, Guatemala, Ecuador, Kolumbien, Venezuela und Brasilien zu behandeln (99). Ende 2007 waren in den betroffenen Ländern nationale Kontrollprogramme fest etabliert (106).

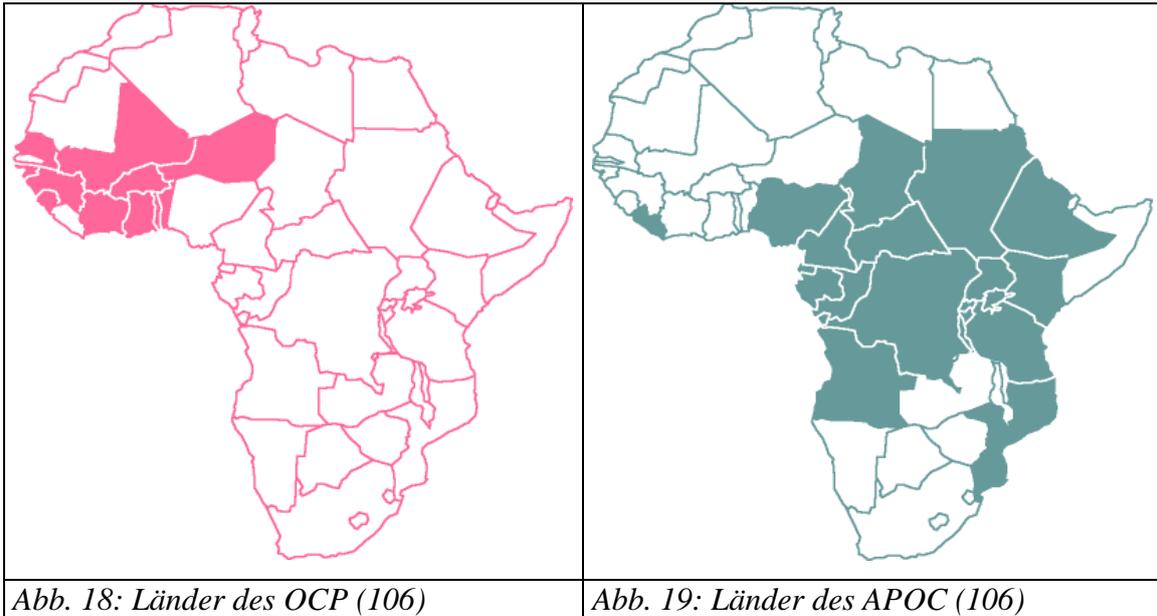
Das “African Programme for Onchocerciasis Control“ (APOC)

Der Erfolg des OCP in verschiedenen Bereichen von Gesundheit, Ökonomie und Entwicklung führte zur Einführung eines neuen Programms, des APOC. 1995 gegründet, wurde es von den gleichen Institutionen und Geldgebern unterstützt wie das OCP. Als nicht-vertikales Programm basiert APOC auf partnerschaftlicher Zusammenarbeit von durch Onchozerkose betroffenen Bevölkerungsgruppen, Landesregierungen, internationaler NROs und weiterer Partner. Ziel des Programms war in einem Zeitraum von zunächst zwölf Jahren ein nachhaltiges, von der Bevölkerung selbst betriebenes Verteilungssystem für Ivermectin einzuführen. Es sollten ca. 50 Millionen Menschen in 19 Ländern außerhalb des ursprünglichen OCP-Gebiets erreicht werden, in denen Onchozerkose ein ernstes Problem im Public Health-Sektor darstellte. Diese Länder waren Angola, Burundi, Kamerun, Tschad, Zentralafrikanische Republik, Kongo, Demokratische Republik Kongo, Äthiopien, Äquatorial Guinea, Gabun, Kenia, Liberia, Malawi, Mosambik, Nigeria, Ruanda, Uganda, Sudan und Tansania. In diesen Ländern ging man von einer Zahl von 15 Millionen Menschen mit schwerer Infektion aus. Mehrere Millionen leben in Gebieten, in denen die parasitäre Belastung eine Hauptursache von Erblindung darstellte. Vorrangige Strategie des Programms war und ist die Massentherapie mit Ivermectin,

das sog. "Community directed treatment with ivermectin" (CDTI). In geeigneten Fällen wird sie durch umweltverträgliche Vektorbekämpfungsmaßnahmen ergänzt. Das APOC-Management wurde im OCP-Hauptquartier eingerichtet, sog. "National Onchocerciasis Task Forces" (NOTF) in 14 Ländern geschaffen. Nach acht Jahren Laufzeit des Programms waren aus Aktivitäten des APOC über 100 Projekte hervorgegangen, welche 2003 etwa 34 Millionen Menschen in 16 Ländern behandelte. 2008 wurden bereits über 60 Millionen Menschen in insgesamt 26 afrikanischen Ländern behandelt (120). Das Programm wurde bis in das Jahr 2015 ausgedehnt. Angestrebte Ziele mit den Programmen in den folgenden Jahren bis zu 90 Millionen Menschen in den 19 Ländern des APOC zu erreichen (106).

Ziel des Gesamtkonzeptes von APOC und Aufgabe für die Zukunft war und ist der Aufbau zuverlässiger Versorgungssysteme auf Gemeindeebene, die auch zur Kontrolle anderer Tropenkrankheiten dienen können. Maßnahmen sollten von Beginn an in vorhandene Gesundheitsstrukturen eingebunden sein. Diese Art der Partnerschaft sollte beispielhaft für nachhaltige Lösungen bei Public Health- und Entwicklungsproblemen darstellen (73, 106).





Zur Frage, ob eine Elimination oder Eradikation der Onchozerkose durch wiederholte Massentherapien mit Ivermectin möglich sei, wurde eine Studie in 14 Flusstälern des OCP-Gebietes und einem Flusstal in Kamerun durchgeführt und 2003 veröffentlicht. Abhängig von der Häufigkeit der durchgeführten Behandlungen (halbjährlich bis jährlich) wurde aus den vorhandenen Daten für den Zeitraum von über zehn Jahren Therapie der Einfluss bezüglich Infektion und Übertragung beurteilt. In allen Flusstälern hatte durch die Therapie eine eindeutige Reduktion der Prävalenz und Intensität der Infektion stattgefunden. Jedoch fand in vielen Flusstälern auch nach 10 - 12 Jahren Therapie noch eine signifikante Übertragung statt. In den untersuchten Gebieten konnte durch Ivermectin-Therapie das angestrebte Ziel erreicht werden, Onchozerkose als Problem im Bereich Public Health zu beseitigen. Es bestanden jedoch deutliche Hinweise durch wiederholte Massenbehandlungen keine Elimination erreichen zu können (69,104).

In einer neuen Veröffentlichung aus dem Jahre 2009 zeigte sich aus für Onchozerkose endemischen Untersuchungsgebieten in Mali und Senegal ein positiverer Eindruck zu dieser Frage. In einer Studie der WHO waren nach 15 - 17 Jahren Therapie nur eine minimale Anzahl an Infektionen für Onchozerkose nachweisbar. Auch nach einer Therapiepause mit Ivermectin von einundeinhalb bis zwei Jahren trat keine nennenswerten Infektionen und Übertragung in den untersuchten Gebieten mehr auf. Eine genauere Prüfung und weitere Untersuchungen in anderen endemischen Gebieten

erscheinen den Autoren notwendig. Jedoch lassen die Ergebnisse eine Elimination nach jahrelanger Behandlung möglich erscheinen (120).

2003 wurde eine Untersuchung aus Kamerun, Nigeria, Togo, Sudan und Uganda veröffentlicht, die einen positiven Effekt auf Gemeindeebene ausgehend von der oben genannten CDTI-Kampagne bestätigte. So seien Gemeinden mit ihren verantwortlichen Individuen in der Lage gewesen auch andere Aufgaben im Rahmen von Gesundheitsversorgung und Entwicklung zu übernehmen. Besonders in ländlichen Bereichen ohne ausreichende Gesundheitsversorgung sei darin eine große Chance zu sehen auch andere Erkrankungen zu bekämpfen zu können (101).

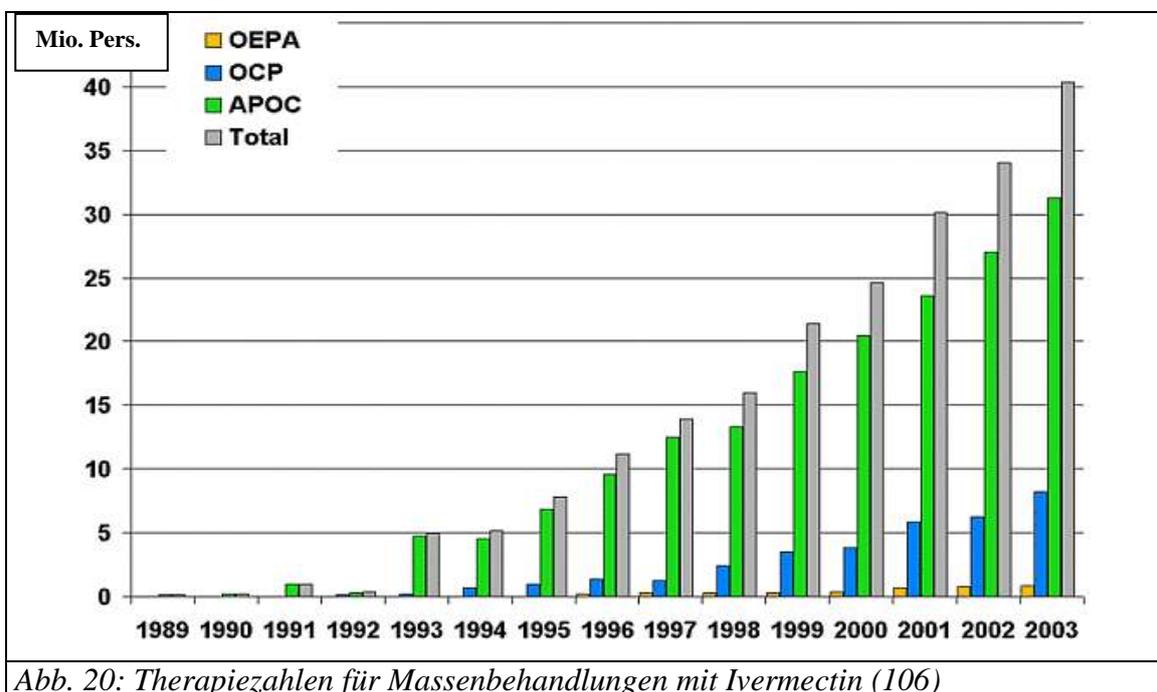


Abb. 20: Therapiezahlen für Massenbehandlungen mit Ivermectin (106)

Bei einer Vielzahl von Menschen in betroffenen Gebieten wurde durch die angegebenen Präventionsmaßnahmen eine Erkrankung verhindert oder zumindest die Symptome deutlich verringert. Die Prävalenz von Infektionen mit Onchocerkose nach Beginn der Aktivitäten des APOC sind nach Angaben der WHO um etwa 73 % zurückgegangen (122). Die Notwendigkeit einer weiteren intensiven und gemeinsamen Arbeit zur Kontrolle und Elimination von Onchozerkose wurde im Rahmen mehrerer Treffen der beteiligten Partner betont. Um den Zielen Nachdruck zu verleihen wurde nach einer Tagung in Kamerun in einer sog. Yaoundé Declaration im September 2006 ein erneuter Aufruf für gemeinsame Anstrengung und Kooperation von Vertretern der betroffenen Länder mit den Partnern des APOC formuliert (86).

1.3 Epilepsien

1.3.1 Definition und Abgrenzung

Epilepsia (griechisch: Fallsucht) wird definiert als anfallsartige Funktionsstörung des Gehirns mit Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) durch gleichzeitige (synchronisierte) exzessive Entladung vieler Neurone (78). Es ist eine häufige neurologische Störung ohne geographische, soziale, ethnische oder geschlechtliche Grenzen. Sie kann in jedem Alter auftreten, allerdings am häufigsten im Kindes- und Jugendalter und im höheren Lebensalter (93). Wiederholte Krampfanfälle aufgrund einer neuronalen Störung werden Epilepsie genannt. Einzelne Anfälle, mit einer Lebenszeitprävalenz von weltweit ca. 5 %, werden nicht als Epilepsie bezeichnet (94). Mannigfaltige Beschreibungen zu Epilepsie, häufig mit spirituellen und übernatürlichen Zusammenhängen, gibt es seit Jahrtausenden aus verschiedenen Kulturen. Schon Hippocrates (460 - 377 v. Chr.) erkannte einen organischen Prozess im Gehirn als Ursache (93).

1.3.2 Epidemiologie

Etwa 50 Millionen Menschen auf der Welt leiden an Epilepsie (93). Sie tritt mit einer Prävalenz von ca. 8,2 pro 1000 Einwohner auf. In industrialisierten Ländern liegt die Prävalenz bei ca. 5 pro 1000, in manchen ärmeren Ländern bei über 10 pro 1000 Einwohner (93). Die jährliche Inzidenz liegt in den westlichen Ländern bei ca. 50 pro 100.000 im Jahr, in den ärmeren Ländern bei ca. 100 pro 100.000 Einwohner (93). Gründe für höhere Inzidenzen und Prävalenzen in ärmeren Ländern werden in der Folge genauer beschrieben. Die Mortalität ist bei Menschen mit Epilepsie erhöht, bei jungen Erwachsenen in Großbritannien beispielsweise um das dreifache (93). Das Epilepsierisiko für Nachkommen ist bei den idiopathischen Formen bei einem betroffenen Elternteil 4 %, bei zwei Elternteilen 25 %. Bezüglich der symptomatischen Formen besteht ebenfalls eine leichte erbliche Disposition von 1,5 %. Bei 70 % der Patienten treten die Anfälle bis zum 20. Lebensjahr auf. Je später sich eine Epilepsie

manifestiert, desto wahrscheinlicher ist eine sog. symptomatische Form. Die häufigste Anfallsform sind sog. Grand-mal-Anfälle (78).

1.3.3 Ätiologie

Ätiologisch werden endogene von exogenen Faktoren unterschieden. Auf endogenen Ursachen beruhende Epilepsien werden auch idiopathische oder genuine Epilepsien genannt. Hier ist keine fassbare Ursache im Sinne eines organischen oder metabolischen Korrelats zu finden. Es besteht erbliche Disposition und somit eine familiäre Häufung. Die endogenen Epilepsien sind meist altersgebunden, treten eher im jüngeren Lebensalter auf und machen insgesamt etwa 50 % aller Fälle aus (78,93).

Epilepsien, die auf exogenen Faktoren beruhen werden symptomatische Epilepsien genannt. Es liegt eine fassbare Ursache durch eine akute oder chronische Gehirnkrankheit oder -schädigung vor, die bei einem Teil der betroffenen Personen Krampfanfälle verursacht (78,93). Daraus resultieren eher fokale Anfälle.

Verschiedene Ursachen für zerebrale Krampfanfälle kommen in Frage (78):

- Perinatale Asphyxie und Hirnschäden (= Residualepilepsie)
- Intrakranielle raumfordernde Prozesse wie Hirntumoren, Hirndruck, Fehlbildungen
- Akutes Schädel-Hirn-Trauma, posttraumatischer Zustand, gliale Narben
- Intrakranielle Blutungen (chronisch subdurales Hämatom, Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutungen), Sinusvenenthrombose, Angiome, Phakomatosen, zerebrale Durchblutungsstörungen, Apoplex
- Infektionen (z.B. Meningitis, Enzephalitis, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit), Entzündungen allgemein, hohes Fieber (Infektionen siehe auch 1.3.4)
- Hirnatrophische Prozesse, Ammonshornsklerose
- Intoxikationen (Abusus und Entzug von Alkohol oder anderen Drogen)
- Akute oder chronische Systemerkrankungen und metabolische Störungen wie z.B. Hypo-, Hyperglykämie, Urämie, Phenolketonurie, Pyridoxinmangel (Vitamin B6)
- Epileptische Anfälle als Komplikation bei schwerer Gestose im Rahmen einer Schwangerschaft (sog. Eklampsie)

Die genannten Grunderkrankungen und Ursachen zeichnen sich im Bezug auf die geographische Verteilung von Epilepsien weltweit durch unterschiedliche Häufigkeit aus.

1.3.4 Epilepsie und spezielle Infektionskrankheiten

Bei Infektionskrankheiten gibt es eine Reihe von Erkrankungen, die als Ursache von Krampfanfällen und Epilepsien bekannt sind. Häufig sind sie in ihrem Vorkommen geographisch, meist auf tropische Regionen, limitiert oder durch verschiedene Faktoren in Übertragungsmodus und Vorkommen in sozioökonomisch unterprivilegierten Ländern häufiger vertreten.

1.3.4.1 Zystizerkose

Die Zystizerkose wird durch fäkal-orale Infektion mit Larven des Schweinebandwurms *Taenia solium* verursacht. Die Erkrankung tritt in vielen afrikanischen, asiatischen und lateinamerikanischen Ländern endemisch auf, und gilt als die häufigste parasitäre Erkrankung des Nervensystems (34,35,37,38,52). Zystizerkose entsteht, wenn der Mensch durch fäkal-orale Aufnahme von Eiern von *Taenia solium* zum Zwischenwirt im Lebenszyklus wird. Über den Dünndarm erreichen die Eier den venösen Blutstrom. Nach Durchtritt durch Leber und Lunge erfolgt schließlich im arteriellen Blutstrom die Embolisation verschiedener möglicher Organe und Gewebe. Die sich entwickelnden Larven können Zysten z.B. auch im Nervensystem bilden. Die Erkrankung kann durch aktive lebende Parasiten in Zysten, Granulome oder Kalzifikationen Symptome verursachen (30).

Im Gegensatz zur Infektion mit Eiern ist die Taeniasis eine Infektion des Darmes mit dem „großen Parasiten“ *Taenia solium*. Hier werden Zysten durch den Verzehr von kontaminiertem Schweinefleisch aufgenommen und verursachen eine Schweinebandwurminfektion im Darm.

Geeignet zur Diagnostik der Zystizerkose sind immunologischen Methoden, Liquoruntersuchungen und bildgebende Verfahren, die Läsionen aufzeigen können

(31,39,41,42,52). Neurozystizerkose ist in ihrem Erscheinungsbild sehr vielseitig (32,51) und individuell abhängig von Anzahl, Größe und Ort der Zysten und der dazugehörigen Entzündungsreaktion. Häufiges klinisches Erscheinungsbild sind Krampfanfälle (29,30,35,39,52), Kopfschmerzen (52), fokale-neurologische Zeichen und erhöhter intrakranieller Druck (35,52). Man geht davon aus, dass etwa 90 % der Patienten mit aktiver Erkrankung im ZNS Krampfanfälle zeigt. In über 50 % der Fälle hat ein Patient nur eine parenchymatöse Läsion in Form einer Zyste, eines Granuloms oder einer Kalzifikation. Die anderen Patienten haben mehrere Läsionen (116).

Mehrere Studien zeigen eine erhöhte Prävalenz von Zystizerkose in bestimmten Gebieten bei Personen mit Epilepsie (24,40,116). In einer Studie aus Brasilien wird sie für 27,1 % der dort auftretenden Epilepsien verantwortlich gemacht (43), andere Quellen sprechen sogar von einem Anteil von bis zu 50% als Ursache bei Epilepsie im Erwachsenenalter in Ländern Lateinamerikas (116).

Eine Studie in Kamerun sieht die Neurozystizerkose für 44,6 % der Fälle verantwortlich (53). Man geht davon aus, dass die Neurozystizerkose an manchen Orten eine der wichtigsten (50,93), oder sogar die Hauptursache für symptomatische Epilepsien darstellt (39,116).

Therapeutisch werden je nach Erscheinungsbild antiparasitäre Medikamente wie Albendazol und Praziquantel, Steroide und auch chirurgische Maßnahmen angewandt. Als symptomatische Therapie können Schmerzmittel und Antikonvulsiva zum Einsatz kommen (33,52). Bei Prävention und Kontrollmaßnahmen muss stets sowohl das menschliche als auch das tierische Reservoir bedacht werden. Eine zentrale Rolle spielen Hygienemaßnahmen z.B. Trennung der Lebensbereiche von Mensch und Tier und Lebensgewohnheiten z.B. bei Verwendung von menschlichen und tierischen Faeces in der Landwirtschaft (36,116).

1.3.4.2 Malaria

Malaria ist eine in vielen tropischen Ländern endemisch auftretende Infektionskrankheit, die neben ihren typischen Symptomen über verschiedene Mechanismen Krampfanfälle hervorrufen kann (44,45,93,116). Vier Arten von

Plasmodien verursachen verschiedene Formen von Malaria, die weltweit schwerwiegendste Form ist die Malaria tropica mit dem Erreger Plasmodium (P.) falciparum. Übertragen durch Anopheles-Mücken befällt der Parasit Blut- und Leberzellen. Abhängig von der Immunitätslage des Patienten kann Malaria leichte Allgemeinsymptome bis hin zu schweren Krankheitsbildern mit hohem Fieber, Anämie, Enzephalopathie, Krampfanfällen und Organversagen verursachen. Neurologische Komplikationen sind besonders bei Kindern und Schwangeren häufige Gründe von schwerer Krankheit und Tod (56). Präventionsmöglichkeiten umfassen diverse Formen der Expositions- und Chemoprophylaxe. Bei Erkrankung an Malaria ist je nach Form, Stadium und Verlauf eine orale oder parenterale Therapie erforderlich.

Malaria kann unter verschiedenen Voraussetzungen Krampfanfälle verursachen. Fieber, Mikrozirkulationsstörungen, Infarzierungen, intrazerebrale Ödembildung, Hypoglykämien, Entzündungsreaktion und Gerinnungsstörungen können einzeln und in Verbindung miteinander Beeinträchtigungen auf Gehirnebene bis hin zu Enzephalopathien verursachen (116). Dabei kann Fieber oder eine direkte zerebrale Beteiligung vorliegen aber auch fehlen (44). Besonders bei Kindern haben komplizierte zerebrale Verlaufsformen eine hohe Morbidität und Mortalität. Man geht davon aus, dass Malaria vorübergehende neurologische Symptome verursacht, aber auch an der Entwicklung von Epilepsien im späteren Leben beteiligt sein kann (48). Prolongierte Krampfanfälle können eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Koma bei Malaria spielen (45). Neurologische Residuen traten vor allem nach Status epilepticus auf. Die Letalität einer zerebralen Malaria kann bis zu 50 % betragen (48). Eine Studie in Kenia untersuchte Ursachen von Krampfanfällen bei Kindern, die im Zeitraum eines Jahres in einem ländlichen Krankenhaus stationär aufgenommen wurden. Bei 15,8 % von 1324 untersuchten Kindern traten Krampfanfälle auf, als Ursache wurde in 69 % Malaria verantwortlich gemacht. In 25 % traten Krämpfe im Zusammenhang mit einer zerebralen Malaria auf. In 54 % der Fälle lag kein Fieber vor (44).

In einer retrospektiven Studie in einer großen Stadt im Amazonas-Gebiet in Lateinamerika hatten von 73 Patienten unter zehn Jahren mit Malaria durch P. falciparum zehn Patienten Krampfanfälle unter Fieber und vier Krampfanfälle als Symptom der Enzephalopathie. Bei Erwachsenen sind Krampfanfälle immer mit einer

zerebralen Beteiligung vergesellschaftet. In der Literatur wird von Krampfanfällen in 3-20 % der Fälle mit akuter Infektion mit *P. falciparum* gesprochen (116).

1.3.4.3 Onchozerkose und andere Infektionskrankheiten

Die Assoziation zwischen Onchozerkose und Epilepsie ist Thema dieser Arbeit und wird ausführlich im Abschnitt 4.6 diskutiert.

Eine zerebrale Beteiligung verschiedener viraler Erkrankungen wie Masern, Mumps und Varizella-Infektionen sind beschrieben und spielen in Ländern mit niedrigem Immunsierungsstand eine wichtige Rolle.

In bereits hohem und noch zunehmendem Maße ist mit Enzephalopathien mit Krampfanfällen und anderen Symptomen bei steigender Prävalenz von HIV-Infektionen und AIDS auszugehen. Symptome können durch die Erkrankung selbst oder in Verbindung mit opportunistischen Infektionen auftreten.

Ebenfalls mit Epilepsie in Verbindung gebracht werden mit unterschiedlicher Häufigkeit Trypanosomiasis (19,59,116), Schistosomiasis (61,62,63,64,116), Toxoplasmose (65,66,67), Toxocariasis (21) und Echinokokkose (116). In der Literatur sind klinische Zustände mit Krampfanfällen unter den genannten Erkrankungen beschrieben. Desweiteren können diverse Infektionskrankheiten wie Lues, Tuberkulose und alle Arten von Meningitis neurologische Störungen und Enzephalopathien verursachen, unter denen Krampfanfälle möglich sind (46,93,116).

Viele der oben genannten Erkrankungen sind durch Aufklärung und Präventionsmaßnahmen in ihrer Häufigkeit deutlich zu vermindern oder ganz vermeidbar. Tritt dennoch eine Erkrankung ein, lassen sich durch adäquate Diagnostik und Behandlung schwere Verläufe und mögliche Folgeschädigungen oft verhindern. Dennoch kommen diese Erkrankungen in Entwicklungsländern mit überwiegend ärmerer Bevölkerung und Ressourcenknappheit häufig vor. Wegen Mangel an adäquater Aufklärung und Gesundheitsversorgung kann es zu schweren Verläufen oder bleibenden Folgeschäden kommen, so zum Beispiel zu wiederkehrenden Krampfanfällen und Epilepsie.

1.3.5 Einteilung

Epilepsien können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Diese umfassen Alter des erstmaligen Auftretens, Anfallsart, mögliches Vorhandensein einer Grunderkrankung des Gehirns und genetische Faktoren (93). Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) wählte in den Jahren ab 1981 folgende Klassifikation:

(andere abweichende Einteilungen können vorliegen)

Table 1: Einteilung der Epilepsien

(aus Gleixner, Müller, Wirth: Neurologie und Psychiatrie 2001 / 2002)

- | |
|---|
| <p>1. Fokale (partielle, lokalisierte) Anfälle = Herdanfälle</p> <p>1.1. Einfach partielle Anfälle ohne Störung des Bewusstseins</p> <p> Motorisch (Jackson-Anfälle), sensibel, Epilepsia partialis continua</p> <p> Sensomotorisch (Rolando-Epilepsie)</p> <p> Somatosensorisch, okzipital</p> <p> Vegetativ</p> <p> Adversivanfälle</p> <p>1.2. Komplexe partielle Anfälle mit Störung des Bewusstseins</p> <p> Psychomotorische Anfälle (Synonym: Temporallappenepilepsie, Dämmerattacken)</p> <p>1.3. Primär fokale sekundär generalisierte Anfälle</p> <p> Sekundär generalisierter Grand-mal</p> <p> Sekundär generalisierter Petit-mal</p> |
| <p>2. Generalisierte Anfälle</p> <p>2.1. Grand-mal (klassischer tonisch-klonischer Anfall)</p> <p>2.2. Petit-mal</p> <p> Blitz-Nick-Salaam-Anfälle (= West-Syndrom oder Propulsiv-Petit-mal)</p> <p> Myoklonisch-astatische Anfälle (= Lennox-Gastaut-Syndrom)</p> <p> Atonische Anfälle</p> <p> Absencen / Pyknolepsie</p> |
| <p>3. Nicht klassifizierbare Anfälle</p> |

Eine Untersuchung in Uganda klassifizierte die Anfallsleiden von 91 Epilepsiepatienten in einer Region in Uganda nach Kriterien der ILAE. Nach alleiniger Beschreibung der Anfälle waren 63 % generalisiert, 24 % partiell und 13 % unklassifizierbar. Eine EEG-Kontrolle bei 57 dieser Patienten ergab epileptiforme Aktivität bei 27 Personen. Zusammengenommen hatten jetzt 21 Personen (78 %) partielle und sechs Personen (22 %) generalisierte Anfälle. Das vorrangige Auftreten partieller Anfälle spricht, nach Autorenangaben, für das häufige Auftreten von lokalisierten Schäden am Gehirn in dieser Region (3).

Eine Untersuchung in Tansania ordnete 122 Personen mit Epilepsie ein. 58 % hatten generalisierte tonisch-klonische Anfälle, 31,9 % partielle Anfälle und 10,1 % unklassifizierbare Anfälle (47).

In Äthiopien teilte man 139 befragte Personen mit Epilepsie ein. Generalisierte Anfälle machten 69 % der Fälle aus, 20 % waren partielle Anfälle und 11 % unklassifizierbar. Nur 13 % der Personen wurden antiepileptisch behandelt (26).

1.3.6 Pathogenese

Epileptische Potentiale sind abnorme extreme Synchronisierungen von Neuronenaktivitäten im Cortex des Gehirns. Diese können als pathologische Erregung von Gruppen von Nervenzellen als Epilepsie-spezifische Potentiale im EEG abgeleitet werden. Die Aktivität der Millionen von Neuronen wird normalerweise gut organisiert und durch Eigenregulation gesteuert. Eine Störung dieser Funktion, ein Krampfanfall, wird meist durch eine innere Dysregulation verursacht. Von außen verursachte Störungen, wie Sauerstoff- oder Glukosemangel des Gehirns, kommen seltener vor. Auf Ebene der einzelnen Nervenzelle ist die Erregung auch bei einer Epilepsie normal, bei Neuronen als Gruppe ist die Erregung aber normalerweise asynchron. Neben der Synchronisation spielt die fehlende Erregungsbegrenzung eine wichtige pathophysiologische Rolle. Pathologische Entladungen können sich ausbreiten (78).

1.3.7 Klinik

Die klinische Manifestation von Krampfanfällen bewegt sich in einem sehr weiten Bereich, angefangen von kurzen Aufmerksamkeitsstörungen oder Muskelzuckungen bis hin zu schweren und länger andauernden Krämpfen (93). Auch die Häufigkeit variiert stark von weniger als einem Anfall pro Jahr bis zu mehreren an einem Tag (93). Nach dem Ausgangsort von Krampfanfällen unterscheidet man z.B. partielle oder fokale Anfälle. Sie gehen von einer oder mehreren lokalisierten Regionen einer Hirnregion bzw. Hirnrinde aus, können aber sekundär generalisieren und sich ausbreiten. Klinisch äußern sie sich entsprechend der Hirnfunktion des betroffenen Areals, außerdem können sie mit oder ohne Bewusstseinsstörung einher gehen (78,93). Tonische und klonische Muskelkrämpfe als motorische, und Parästhesien und Schmerzen als sensorische Symptome kommen vor. Bei komplexer Symptomatik kann eine Aura, eine Bewusstseinsstörung oder orale wie andere Bewegungsautomatismen auftreten (111). Bei generalisierten Anfällen sind alle Hirnregionen betroffen. Häufig treten dabei Muskelkontraktionen, Steifheit und Bewusstseinsstörung auf (78,93). Grand-mal-Anfälle beginnen plötzlich und ohne Aura. Ein Initialschrei, tonischer Krampf über Sekunden mit Zungenbiss gefolgt von klonischem Krampf über Minuten sind typisch. Orale Schaumbildung, Enuresis und Enkopresis und anschließende postiktale Benommenheit können vorkommen. Sekundenlange Bewusstseinsstörungen bei der Absencenepilepsie vor allem bei Kindern, sowie sekundenlange unkontrollierte Schleuderbewegungen der Extremitäten bei myoklonischen Anfällen sind weitere Formen generalisierter Anfälle (111). Manchmal werden Anfälle durch Provokation ausgelöst. Optische Eindrücke wie Lichtblitze, Schlafmangel, Hyperventilation oder emotionaler Stress können derartige Stimulantien sein und Zeitpunkt oder Häufigkeit von Anfällen beeinflussen (93). Ein klinischer Notfall ist der sog. Status epilepticus, ein Zustand mit wiederholten Krampfanfällen ohne Wiedererlangen des Bewusstseins zwischen den Anfällen. Ohne Behandlung besteht hier die Gefahr von Gehirnschäden oder Tod (93). Neben dem Status epilepticus müssen noch eine Reihe anderer Risiken und Ursachen für Tod von Personen mit Epilepsie berücksichtigt werden. Grunderkrankungen wie Tumoren oder Infektionen, unerwartetes Versterben in oder nach einem Anfall (SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy), Atem- und Herz-

stillstand, Ertrinken, Verbrennungen und Kopfverletzungen im Rahmen eines Sturzes im Anfall sind dabei mögliche Ursachen. Gemeinsam mit einer erhöhten Suizidrate bei Personen mit Epilepsie resultiert daraus eine gesteigerte Mortalität für Personen mit Epilepsie gegenüber der Allgemeinbevölkerung (93).

1.3.8 Diagnostik

Zur Diagnostik bei Krampfanfällen und Epilepsie gehören eine genaue Eigen- und Fremdanamnese, eine körperliche und neurologische Untersuchung, sowie apparative Untersuchungen mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) und bildgebende Verfahren.

Vom Patienten selbst wird nach Möglichkeit eine eigene, subjektive Schilderung der Anfälle erfragt. Besonderes Augenmerk gilt dabei Häufigkeit und dem Zeitpunkt der Anfälle, den Provokationsmöglichkeiten, Vorboten und Sinneswahrnehmungen, einer möglichen Amnesie oder Bewusstseinstäubung, sowie Folgeverletzungen oder Inkontinenz. Diese Informationen werden durch Fremdanamnese aus dem Lebensumfeld ergänzt. Wichtig ist auch die Abklärung einer familiären Disposition, einer möglichen perinatalen Schädigung, früherer Schädel-Hirn-Traumata oder Infektionen, anderer neurologischer oder internistischer Erkrankungen, sowie der Einnahme von Medikamenten oder Drogen. Hilfreich ist ein vom Patienten geführter Anfallskalender.

Zeichen einer möglichen Grunderkrankung oder von Folgeverletzungen nach Anfall können bei der körperlichen und neurologischen Untersuchung festgestellt werden, allerdings ist gerade die neurologische Untersuchung im Intervall häufig unauffällig.

Eine EEG-Ableitung erfolgt meist standardisiert (z.B. Ten-Twenty-System) zur Vergleichbarkeit der Befunde. Während eines Anfalls (iktal) ist die Aussagekraft höher als im Intervall (interiktal). Daher schließt ein normales EEG im Intervall eine Epilepsie nicht aus, weiterführende EEG-Untersuchungen können dann notwendig werden. Es kann versucht werden durch Provokation einen Anfall hervorzurufen, bzw. Epilepsie-spezifische Potentiale abzuleiten. Provokationsmöglichkeiten sind Hyperventilation (Erzeugen einer respiratorischen Alkalose), Schlafentzug (anschließend EEG-Ableitung im Schlaf) oder Lichtstimulation (Detektion einer photogenen Epilepsie). Weitere

Möglichkeiten sind Ableitung eines Langzeit-EEG (bis 24 Stunden) mit oder ohne Videoüberwachung, sowie eines intrazerebralen EEG (z.B. vor Epilepsiechirurgie).

Bildgebende Verfahren, wie CCT oder NMR ggf. mit Kontrastmittel, sowie zerebrale Angiographien bieten Möglichkeiten organische Ursachen abzuklären.

In Einzelfällen kann eine Funktionsdiagnostik z.B. zur Darstellung von Perfusionsunterschieden mit SPECT (Single-Photon-Emission-CT) oder mit PET (Positronen-Emissions-Tomographie) durchgeführt werden.

Die Diagnosestellung bezieht alle vorliegenden Informationen und Befunde ein. Treten mehrere Anfälle pro Jahr ohne akutem auslösenden Reiz auf, liegt sicher ein Anfallsleiden vor. Eine Einordnung wird anhand typischer Symptome und EEG-Veränderungen versucht. Unsicher ist die Diagnose bei einmaligem Anfall (Gelegenheitsanfall), besonders wenn ein definierter Reiz wie z.B. Fieber vorliegt (78).

1.3.9 Therapie

Im Anfall gilt es Kontrolle der kardiorespiratorischen Funktion zu gewährleisten und bei Bedarf zu unterstützen. Zudem muss Schutz vor Verletzung z.B. durch Hinlegen und Polsterung gewährleistet werden. Eine medikamentöse Therapie während eines Anfalls kann, besonders bei einem Status epilepticus, nötig werden. In der Regel werden zum Durchbrechen eines akuten Krampfanfalls Benzodiazepine verwendet (78).

Die Therapie im Intervall setzt sich zusammen aus Allgemeinmaßnahmen und je nach Indikation dem Einsatz von Medikamenten. Eine sorgfältige Aufklärung des Patienten über die Erkrankung ist grundlegend, besonders muss bei Risiko auf anfallsprovozierende Situationen, wie Einnahme von Psychostimulantien (Alkohol, Drogen), Schlafmangel oder optische Impulse eingegangen werden. Eine medikamentöse Einzel- oder Mehrfachtherapie wird notwendig, wenn diese Maßnahmen zur Anfallsvermeidung nicht ausreichen, kein Gelegenheitsanfall vorliegt oder EEG-Veränderungen ohne klinische Anfallsaktivität auftreten. Dann spricht man von einem manifesten Anfallsleiden (mindestens zwei Anfälle in sechs Monaten), und entsprechend des Anfallstyps ist ein geeignetes Medikament auszuwählen (78). Etwa 70 % der neu diagnostizierten Patienten mit Epilepsie lassen sich durch eine adäquate

antiepileptische Therapie erfolgreich behandeln. Nach 2 - 5 Jahren Therapie sind bei Absetzen der Medikamente 70 % der Kinder und 60 % der Erwachsenen anfallsfrei (93). Therapieziel ist die Anfallsfreiheit. Anzustreben ist eine Monotherapie, wichtig ist eine ausreichende Dosierung (Spiegelkontrollen). Vor dem Einsatz einer Kombinationstherapie wird häufig eine Umstellung auf ein anderes Antikonvulsivum versucht. Eine mögliche Latenz von bis zu zwei Monaten bis zum vollen Wirkungseintritt muss berücksichtigt werden. Antiepileptika wirken entweder membranstabilisierend oder hemmen die Neuronenaktivität durch erhöhte Konzentrationen des inhibitorischen Neurotransmitters GABA (Gammaaminobuttersäure) im ZNS.

Besonders bei symptomatischen Epilepsien ist eine chirurgische Therapie zu erwägen. Möglicherweise ist die Ursache operativ zu beseitigen, z.B. Tumoren, Hämatome oder Veränderungen nach einem Trauma. Bei pharmakoresistenten Anfallskranken wird in seltenen Fällen die Resektion eines epileptogenen Fokus versucht.

In der antikonvulsiven Therapie werden Mittel aus den Gruppen Benzodiazepine (z.B. Diazepam), Barbiturate (z.B. Phenobarbital, Primidon), Suximide (z.B. Mesuximid, Phenytoin), Valproinsäure, Carbamazepin / Oxcarbazepin sowie neuere Mittel wie Gabapentin, Vigabatrin, Topiramat, Leviracetam und andere je nach Indikation und vorhergehenden Therapieversuchen eingesetzt.

1.3.10 Folgen von Epilepsie

Epilepsie gilt als eine der häufigsten Erkrankungen des Gehirns in Entwicklungsländern. Es wird geschätzt, dass 80 % der weltweit an Epilepsie leidenden Menschen in Entwicklungsländern leben (57). Armut, eingeschränkte Gesundheitsversorgung und Instabilität durch z.B. widrige Umwelteinflüsse oder Kriege sind dort zusätzliche Risikofaktoren für Gesundheit.

In vielen Fällen findet von Geburt an eine vermehrte Exposition möglichen Gefahren gegenüber statt. Häufig ist die Anfälligkeit für Krankheiten erhöht und die verfügbare Versorgung bei Erkrankung unzureichend. Besonders für chronische Erkrankungen fehlen desöfteren Möglichkeiten und Mittel um z.B. eine langfristige antiepileptische Therapie durchzuführen. Hinzu treten möglicherweise persönliche, soziale und

kulturelle Probleme im Zusammenhang mit einer Erkrankung wie Epilepsie (4). In manchen afrikanischen Ländern wird ein Einfluss des Teufels oder böser Geister als Grund für Krampfanfälle angesehen, in anderen Ländern besteht die Angst vor Ansteckung (71,93). Soziale Ausgrenzung, Benachteiligung am Arbeitsplatz und als Ehepartner sind nur einige mögliche Folgen (93).

In einer Befragung aus Sambia und Simbabwe zu der Gesamtsituation als Person mit Epilepsie gaben ein signifikant hoher Anteil der Befragten Probleme an ihren sozialen und beruflichen Verpflichtungen ausreichend nachzukommen. Zudem war eine schlechtere Grundsituation bei Personen im ländlichen Bereich verglichen mit Personen aus einem städtischen Umfeld festzustellen (25).

Auch im Studiengebiet im Departement Sanaga-Maritime in Kamerun lassen sich die Darstellungen der Kranken über ihr Leben mit Krampfanfällen in einem ähnlich Kontext beschreiben.

Betroffene befinden sich oft hilflos in einer Spirale zunehmenden Leidens. Nicht selten beginnen die Krampfanfälle bereits in jungen Jahren. Besuchte ein Kind beispielsweise die Schule, wird es häufig mit Auftreten von Krämpfen aus dem Unterricht genommen, besonders wenn die Frequenz der Anfälle zunimmt. Das Ausbleiben von schulischem Erfolg bei Einsatz von bedeutenden finanziellen Mitteln für Schulgebühren und soziale Gründe können die Ursache hierfür sein. Kinder und Jugendliche bleiben dann in ihrer häuslichen Umgebung, jedoch ist auch dort die Teilnahme am regulären Leben im Haushalt und Feldarbeit in der Folge nicht oder nur eingeschränkt möglich. Menschen mit Krampfanfällen werden angewiesen für ausreichend Schonung und Schlaf zu sorgen, direkte Sonne, Menschenansammlungen, Festveranstaltungen mit Licht und lauter Musik, Alkohol, Koffein und andere traditionelle Genussmittel zu meiden. Integration und Leistungsfähigkeit reduzieren sich so weiter. Außerdem sind Epilepsiekranken wegen ihres Leidens nicht selten Angriffen und Spott ihrer Umgebung ausgesetzt. Auch in der untersuchten Region Kameruns werden Krampfleiden oft mit dem Einfluss böser Geister erklärt und für das Auftreten eine persönliche oder familiäre Schuld unterstellt. So kann eine zunehmende Ausgrenzung des Kranken aus dem gesellschaftlichen Leben stattfinden. Im weiteren Verlauf kann daraus ein Verlust an Aufmerksamkeit bis hin zu einer materiellen Vernachlässigung gegenüber dem

Erkrankten resultieren. In manchen Fällen ist hier auch die Ursache einer unzureichenden antikonvulsiven Therapie zu suchen.

In anderen Familien können hingegen der Wille und ausreichende Mittel vorhanden sein einen oder mehrere Betroffene zu unterstützen. Hier stellt sich die Frage nach der Verfügbarkeit medizinischer Betreuung und geeigneter Medikamente. Diese sind zeitweise nicht oder manchmal nur sehr teuer zu erhalten. Allgemein gilt jedoch, dass eine Therapie dann zufriedenstellend ist, wenn das passende antiepileptische Pharmakon in einer ausreichenden Dosis und regelmäßig eingenommen werden kann. Kontrollen, ggf. Spiegelkontrollen der Therapie sind notwendig. Anfallsfreiheit ist das Therapieziel. Sind diese Aspekte berücksichtigt haben Betroffene auch in ressourcenschwachen Ländern eine gute Chance anfallsfrei zu bleiben und eine mögliche Progredienz oder Residuen ihrer Erkrankung zu vermeiden.

Es wird jedoch geschätzt, dass 80 % der Betroffenen keine ausreichende medikamentöse antiepileptische Therapie erhalten (57,93). In vielen Fällen werden ausschließlich traditionelle Heiler zur Behandlung aufgesucht (93).

In Kamerun untersuchte eine Fallkontrollstudie Einflüsse von Epilepsie auf den Lebensverlauf über einen Zeitraum von 10 Jahren. Bei 128 Vergleichspaaren, die 1991 in die Studie aufgenommen wurden, waren 2001 von den Personen mit Epilepsie 28,9 % und nur 4,7 % der Kontrollpersonen verstorben. Das relative Risiko zu sterben für Patienten mit Epilepsie war somit 6,2 - fach erhöht. Der Tod trat am häufigsten im Rahmen eines Status epilepticus, eines sog. „plötzlichen unerwarteten Todes bei Epilepsie“ (SUDEP) und durch Ertrinken ein. Von den Überlebenden hatten 16,7 % der Patienten mit Epilepsie und 58,9 % der Kontrollpersonen geheiratet. Epilepsiepatienten hatten im Schnitt 0,9 Kinder, Kontrollpersonen 1,7 Kinder (1).

In Tansania wurden 164 Patienten mit Epilepsie 30 Jahre nach Aufnahme in eine Therapiestudie wieder aufgesucht. 67,1 % von ihnen waren verstorben, über die Hälfte im Rahmen eines Status epilepticus, während oder nach Anfall, durch Ertrinken oder Verbrennungen. Tod bei Epilepsie war proportional häufiger bei Personen mit unregelmäßiger oder gar nicht durchgeführter antiepileptischer Therapie, sowie bei nur teilweiser Kontrolle der Anfälle. Die Mortalität war im Vergleich zur allgemeinen ländlichen Bevölkerung gleichen Alters zweifach erhöht (23).

In Industrieländern sind viele der Schwierigkeiten und negativen Folgen von Epilepsie für die Betroffenen nicht in diesem Rahmen zu beklagen. In Diagnostik und Therapie kann auf das gesamte Spektrum der Möglichkeiten zurückgegriffen werden. Dadurch kann insgesamt die Anzahl der Anfälle verringert und das Therapieziel Anfallsfreiheit für mehr Personen erzielt werden. Auch der Aufklärungsstand in der Bevölkerung trägt zum heute üblichen, unproblematischen gesellschaftlichen Miteinander bei.

Krampfanfallsleiden waren jedoch auch in den Industrienationen nicht immer ohne Probleme und Vorurteile in der Gesellschaft angenommen. Noch bis ins 20. Jahrhundert waren sie für viele Menschen Ereignisse, die über „normale Erkrankungen“ hinaus gingen. In vielen Kreisen der Bevölkerung ordnete man Betroffene dem Bereich der Geisteskranken zu. Medizinisch wurden Epilepsiekranken lange Zeit über den Fachbereich Psychiatrie betreut.

1.3.11 Internationale Initiativen

Im Jahre 1990 erklärte die WHO, dass die durchschnittlichen Kosten für eine antiepileptische Therapie mit Phenobarbital etwa 5 USD im Jahr ausmachen. Phenobarbital ist ein in vielen Fällen gut wirksames Antikonvulsivum aus der WHO-Liste der essentiellen Medikamente (93).

Um gegen diese Unterversorgung im Bereich Epilepsie zu kämpfen, wurde eine weltweite Kampagne gegen Epilepsie („Global Campaign Against Epilepsy“) von der Internationalen Gesellschaft für Epilepsie (ILAE), dem Internationalen Büro für Epilepsie (IBE) und der WHO gestartet. Der Slogan der Initiative lautete „Epilepsie heraus aus dem Schattendasein“. Ziel der Initiative ist, die Behandlungslücke zu verkleinern und soziale und körperliche Belastungen zu lindern. Sie will medizinisches Personal ausbilden, Stigmata bekämpfen und Präventionsmaßnahmen unterstützen (57). Unter der Schirmherrschaft der weltweiten Kampagne wurde im Mai 2000 in der senegalesischen Hauptstadt Dakar eine Konferenz mit dem Titel „Epilepsy: a healthcare priority for Africa“ abgehalten. Vertreter aus allen afrikanischen Ländern gaben eine gemeinsame Erklärung ab, in der Epilepsie als ein umfangreiches Gesundheitsproblem in Afrika dargestellt wird. In Auszügen wurde erklärt: „Mangelnde oder falsche

Information, Diskriminierung, diagnostische und therapeutische Unterversorgung sind nur einige Punkte, die dazu führen, dass Epilepsie schwerwiegende psychische, physische und soziale Auswirkungen für die Betroffenen und ihre Familien hat. (...)

Als vorrangiges Thema im Rahmen von Gesundheit wird jede Regierung aufgefordert einen nationalen Plan zu entwickeln. Medizinisches Personal, betroffene Menschen und die Öffentlichkeit sollen aufgeklärt und geschult werden, diagnostische und therapeutische Mittel bereitgestellt werden. Präventive Maßnahmen sind in verschiedenen Feldern zu ergreifen, die Zusammenarbeit beteiligter öffentlicher und privater Sektoren und Vereinigungen ist zu unterstützen“ (95).

1.4 Rahmenbedingungen der Feldstudie

1.4.1 Studien-Hypothese

Wie im Abschnitt 1.1 der Einleitung angedeutet stand am Anfang einer Untersuchung die Frage nach einer möglichen infektiologischen Ursache für das häufige Auftreten von Epilepsie in einem Teil des Departements Sanaga-Maritime der Provinz Littoral in Kamerun. Sich der Thematik zu widmen ging auf eine Anfrage von kirchlichen Mitarbeitern aus der beschriebenen Region aus dem Jahre 1999 zurück. Es wurde von einer Vielzahl von jungen Patienten mit Krampfanfällen berichtet. Als mögliche Ursache nahmen örtliche Mitarbeiter der Gesundheitsdienste aufgrund von Beobachtungen die dort endemisch auftretende Onchozerkose an. Nachdem Beschreibungen einer Verbindung in der Literatur vorlagen, wurde von den Untersuchern beschlossen dort eine Studie durchzuführen. Zur Beurteilung der Rahmenbedingungen vor Ort und zur offiziellen Genehmigung und Planung mit den Partnern in der Region war eine erste Phase mit Vorstudie angesetzt. Dabei sollten neben den genannten organisatorischen Fragen auch erste allgemeine Informationen und Hinweise zu dem Komplex Epilepsien und Erkrankungen im Umfeld gesammelt werden. Neben der Onchozerkose galt es den Stellenwert anderer Ursachen zu prüfen. Ziel war es einige Epilepsie-Patienten im Rahmen einer Vorstudie zu untersuchen, um mit anamnestischen Daten und Ergebnissen aus serologischen Proben Kenngrößen für eine folgende, größere und spezifischere Studie zu gewinnen. Mit den Beobachtungen und den Erkenntnissen aus der Vorstudie entwickelte sich die Planung der Hauptstudie. Als Hypothese gilt, dass eine hohe parasitäre Belastung einzelner Individuen mit Onchozerkose zur Entwicklung eines Krampfanfalleidens führt und somit eine Vielzahl von Epilepsie-Fällen im Departement Sanaga-Maritime in Kamerun verursacht. Mit Daten aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Labortesten sollte in einer Fallkontrollstudie ein Unterschied bezüglich der Intensität der Erkrankung Onchozerkose zwischen Probanden mit Epilepsie und Probanden ohne Epilepsie aufgezeigt werden.

1.4.2 Geographische Voraussetzungen

Das Studienland Kamerun liegt nördlich des Äquators am Golf von Guinea. Es wird den zentralafrikanischen Staaten zugeordnet und besitzt eine Grundfläche von 475.440 km² (76). Im Norden und Nordwesten grenzt es an Nigeria, im Osten an den Tschad und die Zentralafrikanische Republik, und im Süden an den Kongo, Gabun und Äquatorial Guinea. Die westliche Grenze bildet die Meeresküste zum Atlantischen Ozean. Kamerun ist in zehn Provinzen aufgeteilt, die sich wiederum in 56 Départements untergliedern, ein Département ist aus verschiedenen Arrondissements mit Distrikten zusammengesetzt (105). In der Provinz Centre im Südosten des Landes befindet sich die Hauptstadt Yaoundé, das politische und administrative Zentrum des Landes. Die am Atlantik in der Provinz Littoral gelegene Stadt Douala ist die größte Stadt des Landes und mit Seehafen und Internationalem Flughafen wirtschaftliches Zentrum Kameruns. Im Osten der Provinz Littoral befindet sich das Département Sanaga-Maritime. Nur etwa 3 km entfernt des Ortes Nyanon, dem Sitz der Distrikt-Verwaltung, liegt der Ort Logbikoy, dem Ausgangspunkt der Studie.

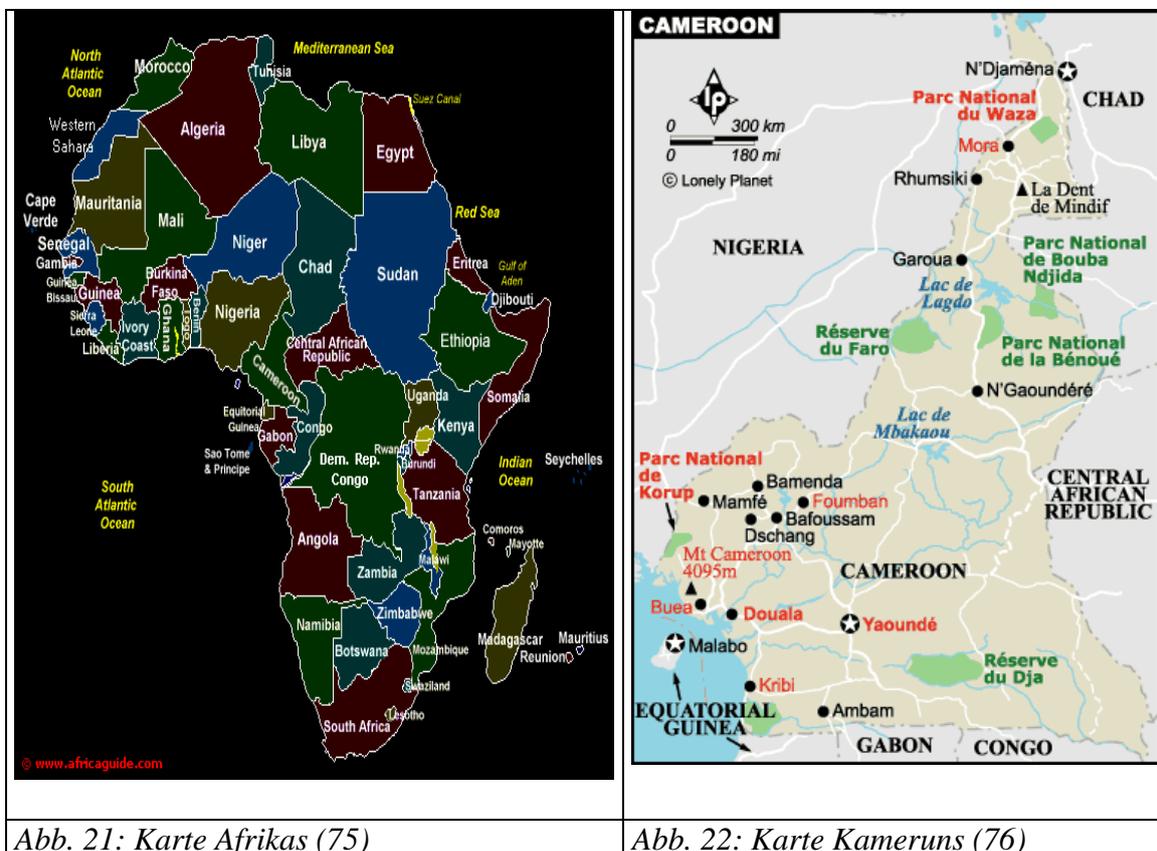


Abb. 21: Karte Afrikas (75)

Abb. 22: Karte Kameruns (76)

Kamerun wird oft als „Afrique en petite“ oder Miniaturausgabe Afrikas bezeichnet, begründet zu einem großen Teil durch seine vielfältige Oberflächenstruktur und Vegetation. Im Süden zieht ein Gürtel von überwiegend bewaldetem Gebiet von der Küste ins Landesinnere nach Osten. Von Mangrovenwald über dichten Regen- bis zu Bergwald finden sich unterschiedliche Formen bewaldeter Gebiete durchsetzt von land- und forstwirtschaftlichen Flächen. In Richtung Nordwesten folgt ein Bereich des Berglandes an der Grenze zu Nigeria. Über Savanne im Nordosten und Wüste läuft das Landesgebiet im Norden am Tschad-See aus. Das Relief nach Osten hin ist ansteigend, im Nordwesten befindet sich eine Hochebene mit Bergen bis zu über 3000 m Höhe. Nach Nordosten fallen höher gelegene Abschnitte wieder auf ein flaches Niveau ab. Abhängig von menschlichen Siedlungen ist in allen Bereichen des Landes Nahrungsmittelanbau in die natürliche Vegetation eingegliedert. Besonders im Norden liegen eine Reihe größerer Seen und Flüsse, einige von ihnen fließen in die Nachbarländer Kameruns oder münden, wie Sanaga (mit 920 km größter und längster Fluss) und Nyong, in den Atlantischen Ozean.

Kamerun wird von einer Reihe klimatischer Gegensätze nach den geographischen Gegebenheiten sowie dem Wechsel zwischen Regen- und Trockenzeiten geprägt. Im Süden herrscht ein feuchtwarmes, teils maritimes Klima mit mittleren Temperaturen zwischen meist 25 - 30 °C. Im Süden dauert die sog. kleine Regenzeit von April bis Juni, eine große Regenzeit von September bis November. In der Regenzeit regnet es meist in kurzen und heftigen Tropenschauern, insgesamt fallen während dieser Zeit deutlich mehr Niederschläge als zu anderen Jahreszeiten (105).

1.4.3 Bevölkerung

Kamerun hat eine Gesamtbevölkerung von etwa 17.4 Millionen Menschen (2006). 286 Volks- und Sprachgruppen machen es kulturell zu einem der vielfältigsten Länder Afrikas. Bedeutende ethnische Gruppen sind im Norden die Fulbe und Haussa, im Westen die Bamiléké und die Bamoun. Im Süden in der Gegend von Douala lebt der gleichnamige Stamm Duala, östlich davon im Studiengebiet der Stamm der Bassa und der Basso. Im Bereich der Hauptstadt Yaoundé residieren vor allem Angehörige des

Stammes Ewondo. Das Land hat mit Französisch und Englisch zwei offizielle Sprachen. Die überwiegenden Landesteile, wie auch Yaoundé und Douala, sind frankophon geprägt. Die Regionen im Westen und Nordwesten sind englischsprachig. Eine Form von Pidgin-Englisch wird sowohl dort als auch häufig in frankophonen Teilen verstanden. Die Stammessprachen umfassen die Sprachen der großen Stämme, wie Bamiléké oder Ewondo, über kleinere wie Basso in der Studienregion, bis Fulfulde und Arabisch im Norden. Die Bevölkerung Kameruns besteht jeweils zu etwa einem Drittel aus Christen, einem Drittel aus Muslimen und etwa einem Drittel aus Anhängern von traditionellen Naturreligionen (105). In der Region der Untersuchung gehört die Bevölkerung in ihrer Mehrzahl dem Stamm der Basso an, bestehend aus ca. 30.000 Menschen christlicher Religion oder Anhängern von Naturreligionen. Das Siedlungsgebiet der Basso ist umgeben von einer größeren verwandten Bevölkerungsgruppe, dem Stamm der Bassa, nördlich der Verkehrsachse Douala-Yaoundé.

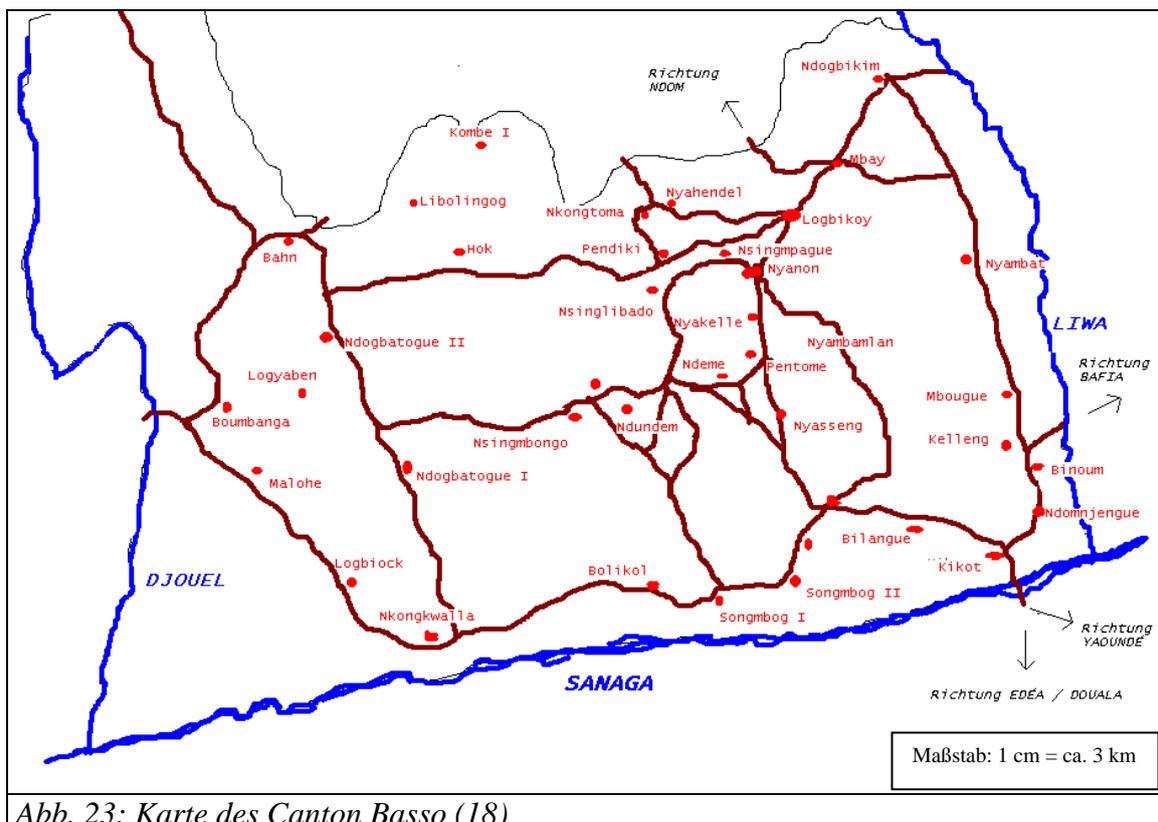


Abb. 23: Karte des Canton Basso (18)

1.4.4 Sozioökonomische Bedingungen

Im Laufe der vergangenen Jahrhunderte stand Kamerun unter verschiedenen afrikanischen und europäischen Einflüssen. Der Norden war von Stammesfürsten aus dem Tschad und Nigeria beherrscht worden. Der südliche Teil wurde bereits im 15. Jahrhundert von den Portugiesen, die dem Land seinen Namen gaben, bereist. Als Kolonialmacht übernahm dann Großbritannien das Land, verlor aber Ende des 19. Jahrhunderts seinen Einfluss an Deutschland. Nach dem ersten Weltkrieg wurden große Teile des Landes unter das Mandat Frankreichs, ein kleinerer Teil wiederum Großbritannien unterstellt (105). Nach dem zweiten Weltkrieg verstärkten sich politische Strömungen in Kamerun, es entstanden zwei Parteien. Die Partei UDP (Union de la Population du Cameroun) im Süden, und die "Union Camerounaise" im Norden mit dem späteren Präsidenten Ahmadou Ahidjo. Mit der Unabhängigkeit Kameruns 1960 gewann Ahidjos Partei die Macht im weiten Teilen des Landes. Die westlichen Teile blieben weiter unter britisch dominierter Herrschaft als Teil Nigerias. Elf Jahre existierten das französischsprachige Ostkamerun und das überwiegend englischsprachige Westkamerun mit zwei verschiedenen Parlamenten nebeneinander. Erst im Jahre 1972 entschieden sich die Teile zu einer gemeinsamen Republik mit einem Parlament zusammen zu schließen. Das Land konnte sich bei nur begrenzter Korruption und ohne sich in eine hohe Verschuldung zu begeben, wirtschaftlich und sozial entwickeln. Ahidjo, der vorher die Opposition beherrschte, ließ in seiner Regierung auch Politiker aus dem Süden zu. Mit Paul Biya übernahm 1982 ein ehemaliger Premierminister die Macht und regierte mit seinen Gefolgsleuten mit der Partei RDPC (Rally Democratique du Peuple Camerounais). Unter dem Vorwurf der Misswirtschaft und Korruption gründete die Opposition 1990 die Partei SDF (Social Democratic Front). In der Folge entstanden bis zu 30 kleine Parteien und freie Zeitungen. Streiks und Druck der Opposition führten 1991 zu freien Wahlen, mit einem Sieg der Opposition. Biya jedoch holte sich noch im selben Jahr unter internationalen Protesten die Macht im Lande zurück (76). Unter seiner Führung stiegen Probleme wie eine lähmende Korruption im Lande, das Land nimmt in entsprechenden Statistiken regelmäßig eine Spitzenposition ein (105).

In den 80er Jahren war Kamerun wirtschaftlich vor allem durch Öl-, Kakao-, Kaffee- und Baumwollexporte erfolgreich. Jährliche Wachstumsraten um 5 - 6 % und ein Spitzen-Pro-Kopf-Einkommen von 1100 USD (76) im Jahre 1984 machten es zu einem der wirtschaftlich erfolgreichsten Länder West- und Zentralafrikas. Sinkende Weltmarktpreise für Rohstoffe führten dann zu einer zunehmenden Rezession mit unrentablen Großbetrieben, Lohnkürzungen und Kriminalitätszunahme. Nur die Landwirtschaft konnte die Produktion im Überschuss weiter betreiben. So zählen Nahrungsmittel heute zu den wichtigsten Exportgütern Kameruns. Als Exportland Nummer Fünf der Erde für Kakao (105) bleibt dieser neben Kaffee ein wichtiges Exportgut. Erdöl und Holz bilden auf anderen Sektoren wichtige Einnahmequellen des Landes, wengleich die Geschäfte durch internationale Konzerne betrieben werden. Das Bruttoinlandsprodukt pro Kopf liegt heute bei 1200 USD. Die wichtigsten Handelspartner sind Frankreich, Spanien, Italien, Japan und Belgien.

Die Region, in der die Untersuchung stattfand, ist vorwiegend landwirtschaftlich geprägt. Kleinbauern betreiben Ackerbau und Viehzucht. Neben dem Eigenbedarf werden Nahrungsmittel wie Kochbananen und Maniok auch für den nationalen Markt angebaut. Als Exportrohstoff dominiert Kakao.

Wie in vielen anderen afrikanischen Ländern ist die Erziehung von Kindern und Jugendlichen stark durch die Familien und Traditionen geprägt. Häufig werden von Kindheit an Rollen z.B. in der Haushaltsführung, Kinderbetreuung oder Feldarbeit übertragen. Trotzdem versuchen viele Familien den Kindern zumindest eine grundlegende Schulbildung zu ermöglichen. Die Schulsysteme orientieren sich an den kolonialen Systemen. In den frankophonen Gebieten existiert nach dem Vorbild Frankreichs eine Grundschule (École primaire) über vier Jahre und eine Hauptschule oder Gymnasium (École secondaire / Lycée) für bis zu acht Jahre. Manchmal ist für jüngere Kinder ein Kindergarten oder eine Vorschule vorhanden. Eine höhere Ausbildung danach bleibt meist Kindern wohlhabender Familien vorbehalten. Aus den Erfahrungen im Gebiet der Untersuchung wird der Stellenwert einer Schulbildung sehr hoch angesehen. Anfallende, selbst zu übernehmende Kosten verhindern jedoch den Zugang für einen großen Teil der Bevölkerung.

Die Menschen sind von einer sehr dichten sozialen Vernetzung und ihren traditionellen Strukturen geprägt. Die kleinste Einheit ist die Familie, gefolgt von der Großfamilie oder dem Clan. Verschiedene Clans bilden wiederum eine Gemeinschaft, diese dann einen Stamm. Männer übernehmen in der Öffentlichkeit in allen Strukturen die Hauptrolle und leiten die Geschicke der Familien und der Dörfer und Kommunen. Frauen sind für die Belange des Haushalts, das Aufziehen der Kinder und die Feldarbeit zuständig. Bei Krankheit, Abwesenheit oder Tod wird die Rolle der Eltern durch Brüder oder Schwestern des Betroffenen oder die ältesten Kinder übernommen. Familie und Clan bedeuten eine große Sicherheit, aber auch Verantwortung und Gehorsam vor allem vor den Älteren. Die Tradition und Mentalität beinhaltet eine große Gastfreundschaft gegenüber Fremden und Ausländern.

1.4.5 Medizinische Versorgung

Das Gesundheitswesen in Kamerun ist, wie in vielen anderen afrikanischen Ländern, durch starke individuelle Unterschiede in Verbreitung und Leistungsangebot geprägt. Manche Einrichtungen funktionieren auf hohem Standard und dienen der Versorgung größerer Einzugsgebiete, andere Einrichtungen sind durch Ressourcenknappheit, Probleme in der nachhaltigen Entwicklung oder durch Misswirtschaft und Korruption stark beeinträchtigt. In ländlichen Regionen existiert in der Regel ein Netz von staatlichen oder kirchlichen Krankenhäusern und Gesundheitsstationen mit unterschiedlichem Standard im Hinblick auf ärztliches und pflegerisches Personal und Ausstattung mit Medikamenten und Materialien. Eine Basisversorgung umfasst ambulante Dienste, geburtshilfliche Maßnahmen, Mutter-Kind-Programme, Impfungen und einige basischirurgische Maßnahmen. Als kleinste und weit verbreitete Einheiten existieren Gesundheitsstationen (Dispensaires). Sie werden meistens durch eine Pflegekraft geführt und übernehmen Basisaufgaben. Medikamentennachschub und Konsultationen durch einen Arzt werden von kooperierenden Krankenhäusern gesichert. Spezifische Dienste und Fachabteilungen stehen in größeren Kliniken in den Städten zur Verfügung, wie z.B. im „Hôpital Central“ in Yaoundé, oder im „Hôpital Général“ in

Douala. Hier finden sich verschiedene Fachärzte, erweiterte diagnostische und therapeutische Möglichkeiten und größere Pharmazien.

Neben den öffentlichen Strukturen der Gesundheitsversorgung finden sich besonders in den Städten eine Vielzahl von Privatpraxen und kleinen Privatkliniken. Gegen direkte Bezahlung sind hier Konsultationen und medizinische Dienstleistungen möglich.

Die Möglichkeiten medizinischer Versorgung hängen stark von den finanziellen Mitteln der Betroffenen ab. In den Krankenhäusern und Dispensaires auf dem Land müssen oft nur Teilbeträge für die Konsultationen und Eingriffe bezahlt werden. Je spezifischer die Maßnahmen besonders in den Städten werden, desto schwieriger wird die Finanzierbarkeit für große Teile der Bevölkerung.

Das Krankenhaus von Logbikoy (Hôpital catholique de Logbikoy) hatte zum Zeitpunkt der Studie im Jahre 2000 ca. 60 stationäre Betten und diente der Versorgung von etwa 20 - 30.000 Einwohnern der umliegenden Gebiete im Departement Sanaga-Maritime. Träger des Hauses war die Katholische Kirche unter Leitung des Bischofs von Édea. Ein großer Teil der finanziellen Mittel über Jahre wurde auf persönliche Initiative privater Personen aus unterschiedlichen Quellen in Spanien gestellt. Seit Anfang der 80er Jahre war das Krankenhaus unter ständiger Leitung verschiedener spanischer Ärzte, zum Zeitpunkt der Studie war ein Internist und Allgemeinmediziner aus Barcelona einziger Arzt des Hauses. Neben ihm bestand das medizinische Personal aus zwei staatlich-examinierten Krankenpflegern, einer Krankenschwester und 2 – 4 weiteren Angestellten. Ende der 90er Jahre betrug die Auslastung der stationären Kapazitäten zwischen 25 - 50 %. Zu den Leistungen des Krankenhauses gehörte ein täglicher allgemeinmedizinischer ambulanter Dienst, die stationäre Betreuung verschiedener Patienten und die Durchführung von Präventionsprogrammen. Im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe wurde Familienplanung und Schwangerenvorsorge angeboten. Die Mutter-Kind-Station bot die Möglichkeit einer Betreuung von Müttern und deren Neugeborenen. Impfprogramme wurden regelmäßig im Krankenhaus sowie in Außenstationen durchgeführt. Es wurde eine pädiatrische und zwei internistische Bettenstationen betrieben, in denen meist infektiologische Krankheitsbilder behandelt wurden. Im Bereich Chirurgie mit zwei Bettenstationen wurden kleinere operative Eingriffe durchgeführt. Das Krankenhaus bestand aus drei großen Gebäudekomplexen mit den genannten Stationen, einem Labor zur

Routinediagnostik der häufigsten Krankheiten, mehreren Behandlungsräumen, zwei Operationssälen sowie Büroräumen. Die Akzeptanz und Wertschätzung der medizinischen Einrichtungen war im allgemeinen vorhanden. Die Bevölkerung war dankbar eine zuverlässige Anlaufstation für medizinische Versorgung vorzufinden. Bei einem großen Teil der Bevölkerung hatten die Leistungen und das Personal des Krankenhauses von Logbikoy einen sehr guten Ruf. Trotzdem waren die Patientenzahlen in den vergangenen Jahren rückläufig gewesen. Sinkende finanzielle Mittel der Bevölkerung durch Einbußen im wichtigen Geschäft des Kakaoanbaus wurden vor allem dafür verantwortlich gemacht. Zusätzlich hatte die traditionelle Medizin weiterhin einen hohen Stellenwert. Im Krankheitsfall wurde häufig in erster Linie ein traditioneller Heiler, ein sog. Marabou, zu Rate gezogen.

Eine Reihe von Familien im Einzugsbereich des Krankenhauses nahm das Angebot einer krankenhauseigenen Krankenversicherung wahr. Entwickelt von den Verantwortlichen des Hospitals ließen sich für einen festgesetzten jährlichen Betrag Kinder, Erwachsene und Familien individuell versichern. Kosten für präventive wie kurative Maßnahmen bei Krankheit wurden so vom Krankenhaus übernommen.

2 Material und Methoden

2.1 Vorbedingungen der Vor- und Hauptstudie

Eine Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Studie war der Wunsch und Ausdruck der Notwendigkeit für eine Untersuchung, vorgebracht durch Vertreter der Bevölkerung des „Canton Basso“ im Departement Sanaga-Maritime.

Eine weitere Grundvoraussetzung bestand in der Genehmigung und dem Einverständnis der verantwortlichen Stellen. Zuständige Repräsentanten aus dem Gesundheitswesen, politische, kirchliche und traditionelle Vertreter waren über die geplanten Studien zu informieren. Das erklärte Ziel einer Untersuchung war mögliche Ursachen für das Auftreten von Krampfanfällen zunächst zu prüfen und die vermutete Hauptursache genauer zu untersuchen. Aus den erzielten Ergebnissen sollten soweit wie möglich Konsequenzen zum Nutzen der betroffenen Patienten erfolgen.

Die Leitung des Gesundheitsministeriums für die Provinz Littoral wurde detailliert in Kenntnis gesetzt, und erteilte im April 2000 in Douala eine offizielle Genehmigung. Auf Provinz- und lokaler Ebene wurden der regionale Parlamentsabgeordnete, der Distriktleiter, der Polizeichef, mehrere Bürgermeister der besuchten Dörfer, der Pfarrer und ein traditioneller Führer für den Großraum Logbikoy in Gesprächen über die geplanten Schritte informiert.

Die Untersuchung wurde nach Einverständnis und Genehmigung der genannten Stellen in Zusammenarbeit mit dem leitenden Arzt und Mitarbeitern des Krankenhauses von Logbikoy geplant und vorbereitet. Für die Durchführung konkreter Untersuchungen wurde neben dem Studienleiter ein staatlich-diplomierter Pfleger mit langjähriger Berufserfahrung, Initiative und Interesse, technischen Kenntnissen, Ortskenntnis und mit breiter öffentlicher Anerkennung als Studienassistent beauftragt. Das Bestreben war im kleinen Team ein kontrolliertes und standardisiertes Vorgehen im Verlauf der Untersuchungen zu sichern.

Die Aktivitäten sollten transparent und mit Kenntnis der Bevölkerung und ihrer Repräsentanten geschehen. Führungspersonen aus staatlichen, gesundheitlichen und traditionellen Strukturen wurden um ihre Mithilfe gebeten die Bevölkerung zu informieren, sensibilisieren und zur Teilnahme und Kooperation zu ermutigen.

Der Aufruf zur Teilnahme für Probanden beinhaltete entweder eine Befragung und Untersuchung im Krankenhaus von Logbikoy durchführen zu lassen, oder sich zu angekündigten Terminen an Orten im Umkreis zur Konsultation einzufinden. Die Teilnahme sollte freiwillig und ohne einen unmittelbaren Vorteil sein. Durch das Bewusstsein um das Gesundheitsproblem und den oft vorhandenen Leidensdruck besonders bei den Personen mit Epilepsie war eine Untersuchung in einer Vielzahl der Fälle gewünscht und die Motivation zur Teilnahme groß.

Die Studie war auf eine Fallzahl von insgesamt etwa 180 - 200 Probanden ausgelegt. Zu jedem untersuchten Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sollte eine Kontrollperson, möglichst aus der gleichen Altersklasse und dem gleichen Wohnort, erfasst werden. Das Probandenkollektiv der Anfallspatienten stellte sich zusammen sowohl aus zu Routinekontrollen erschienenen, als auch eigens einbestellten Patienten. Das Kollektiv der Kontrollgruppe bestand aus freiwilligen Personen, die überwiegend aus studienfremden Gründen zu Konsultationen erschienen waren. Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der individuellen Untersuchung kurz über die Studie aufgeklärt und nach Einwilligung untersucht. Die erhobenen Daten der Befragung und Untersuchung wurden auf einem nummerierten anonymisierten Fragebogen dokumentiert.

Der Ressourcenbedarf an Untersuchungsmaterial, Transportkosten und Arbeitszeitvergütung wurde aus einem Studienbudget bereitgestellt.

2.2 Anamnese

Zu seiner spezifischen Anamnese wurde der Proband selbst befragt. Waren Angehörige oder Begleitpersonen anwesend, konnten die Angaben besonders zum Thema Krampfanfälle fremdanamnestisch ergänzt werden. Die Angabe einiger persönlicher Daten stand am Anfang. Erfasst wurden Anfangsbuchstabe von Name und Vorname, das Alter, Geschlecht, Wohnort und Beruf. Jedem Probanden wurde eine laufende Nummer zugeordnet.

Daran schloss sich bei Patienten mit Krampfanfällen die Anamnese zu Epilepsie an. Die Manifestation der Anfälle und deren Häufigkeit sollten beschrieben werden, Angaben zu charakteristischen Erscheinungen, z.B. einer Aura, zu motorischer Aktivität im

Anfall, zu typischen Tageszeiten der Anfälle oder zu Stürzen gemacht werden. Desweiteren wurde nach dem ersten und dem letzten Anfall und nach der bisherigen Behandlung gefragt.

Im folgenden Abschnitt wurden die Probanden zu Symptomen der Onchozerkose befragt. Zuerst wurde darum gebeten Angaben zu visuellen Einschränkungen zu machen, und eine Einstufung in eine leichte, mittlere oder schwere (= Blindheit) Beeinträchtigung vorzunehmen. Als nächstes sollte auch bezüglich des Symptoms Juckreiz eine Einordnung (in leicht, mittel oder schwer) stattfinden. In einer weiteren Frage ging es um eine Beschreibung möglicher neurologischer Ausfallserscheinungen. Der nächste Abschnitt bestand aus Fragen zur Medikamenten- und zur Familienanamnese.

Die Probanden wurden nach der Einnahme von Ivermectin gefragt, dabei sollten Angaben zu der ersten, der letzten, sowie zu der Gesamtzahl der Therapien gemacht werden. In der Familienanamnese waren Angaben zu Angehörigen mit Krampfanfällen und deren Verwandtschaftsgrad zu machen.

2.3 Körperliche Untersuchung

Ziel der körperlichen Untersuchung war durch Inspektion und Palpation typische Manifestationsbilder der Onchozerkose, wie Hautveränderungen oder Onchozerkose-Knoten, festzustellen und schriftlich zu dokumentieren.

Bei der Inspektion wurden der Körperstamm, der Beckenbereich und die Arme und Beine auf Kratzspuren und alle Arten von typischen Veränderungen untersucht.

Bei der Suche nach Onchozerkose-Knoten wurden palpatorisch der Bereich Kopf, Thorax, Beckenkamm und Knie untersucht.

2.4 Entnahme und Beurteilung einer Hautbiopsie (Skin snip)

Die Untersuchung eines "Skin snip" erfolgte entsprechend der im Krankenhaus von Logbikoy angewandten Methode.

Nach Möglichkeit wurde von jedem Probanden ein "Skin snip" zum Nachweis von lebenden Mikrofilarien entnommen. Diese oberflächliche Hautbiopsie zu diagnostischen Zwecken erfolgte üblicherweise über dem Beckenkamm (Crista iliaca) des Probanden. In epidermalen Abschnitten dieses Bereichs wird von der höchsten Dichte an Mikrofilarien ausgegangen. Ist ein Onchozerkose-Knoten vorhanden, wird in der Regel direkt oberhalb davon die Probe entnommen.

Bei der Studienuntersuchung wurde nach Lokaldesinfektion mit einer sterilen Kanüle an dem beschriebenen Areal waagrecht eingestochen und die Haut einige Millimeter angehoben. Mit einer Einmal-Rasierklinge wurde daraufhin ebenfalls waagrecht dicht unterhalb der Kanüle entlang geschnitten. Für den Schnitt wäre der Gebrauch eines Skalpells ebenfalls möglich gewesen. Bei richtiger Entnahme erfolgte die Biopsie vollständig unblutig. Das gewonnene epidermale bioptische Material (ca. 2 - 3 mm²) wurde mit der Kanüle auf einen Objektträger mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Mit einem Deckglas versehen konnte die Probe nach ca. 30 Minuten Wartezeit mikroskopisch beurteilt werden.

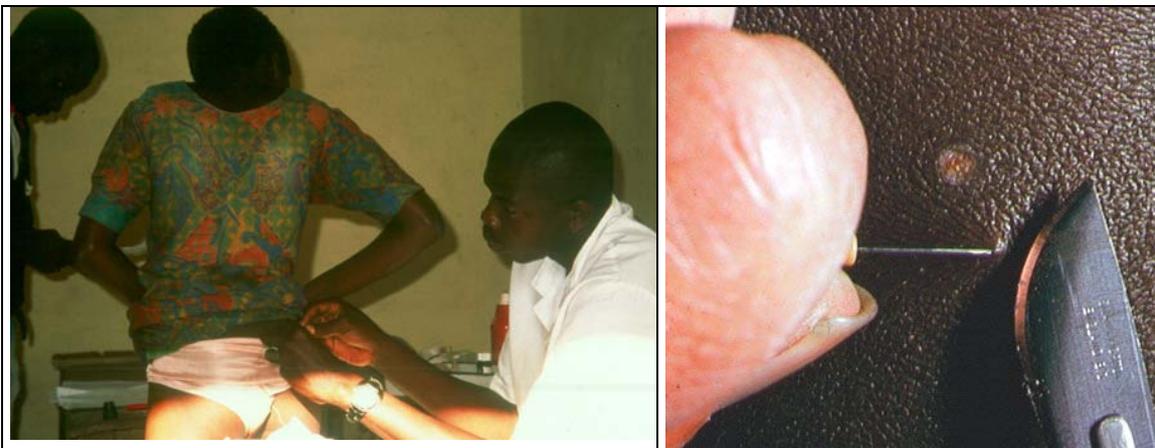


Abb. 24 und Abb. 25: Entnahme eines Skin snip (55,107)

Die Durchsicht des Präparats erfolgte mit 10 - facher Okular-Vergrößerung unter einem Lichtmikroskop (Zeiss®-Tageslichtmikroskop mit Spiegel). In der Regel konnte durch die epidermalen Anteile direkt nur schwer oder gar nicht hindurch gesehen werden. Die Auswertung erfolgte am Rande der dunkel erscheinenden Hautanteile im Bereich der flüssigen Phase. Aufgesucht wurden Mikrofilarien, die sich im angegebenen Zeitfenster häufig noch aktiv im flüssigen Milieu bewegten. Das Präparat wurde systematisch

durchgesehen. Bei Nachweis einer Mikrofilarie wurde das eingestellte mikroskopische Feld komplett ausgezählt, d.h. alle darin befindlichen Mikrofilarien gezählt. Zusätzlich wurden 3 - 5 weitere benachbarte mikroskopische Felder ebenfalls ausgezählt. Die Gesamtzahl der gefundenen Mikrofilarien geteilt durch die Zahl der ausgezählten Felder ergab das Endergebnis. Die Dokumentation erfolgte auf dem Patientenbogen.

2.5 Serumantikörperbestimmung

Die Serumantikörper wurden mit einem Indirekten Onchozerkose-Immunfluoreszenz-Test (IIFT) bestimmt. Neben einer Probengewinnung durch venöse Blutentnahme waren auch Antigenträger für die Mikroskopie als Grundlage des Testverfahrens herzustellen. Mit diesen konnte dann die Durchführung des Tests und die anschließende Auswertung stattfinden.

2.5.1 Blutentnahme

Nach Möglichkeit wurde von jedem Probanden Blut zur späteren Bestimmung des Antikörpertiters für *Onchocerca volvulus* entnommen.

Für die Gewinnung von Blut wurde eine konventionelle Punktion eines venösen Blutgefäßes des Unterarms durchgeführt. Abgenommen wurden etwa 5 - 10 ml Vollblut, das anschließend in einem Röhrchen mit einer Handzentrifuge (Hettich® 1011) zentrifugiert wurde über die Dauer von ca. 5 - 10 Minuten mit ca. 1400 - 2000 Umdrehungen in der Minute. Nach der Trennung der Blutbestandteile durch die Zentrifugation konnten mit einer Einwegpipette ca. 1 - 2 ml des gelblich klaren überstehenden Serums abpipettiert, und in ein beschriftetes, dem Probanden zugeordnetes Transportröhrchen gegeben werden. Das Röhrchen wurde sofort tiefgefroren, bzw. in einen Kühlbehälter gegeben bis der Standort der Kühltruhe erreicht war.

2.5.2 Antigenherstellung für den IIFT

Zur Testung mussten vorab im Untersuchungslabor (Institut für Tropenhygiene Universität Heidelberg) Antigenbeschichtete Objektträger hergestellt werden (100). Bei dem vorliegenden Test wurden als Antigen adulte weibliche *Onchocerca ochengi*-Filarien benutzt. Es besteht eine enge Antigengemeinschaft zwischen *O. ochengi* und *O. volvulus*. Als Trägergewebe des Antigens diente Bauchmuskelgewebe einer Maus. 3 - 5 Teilstücke von weiblichen Filarien wurden zu einer länglichen Rolle in das Muskelgewebe eingerollt und mit einer aluminiumhaltigen Folie umhüllt in flüssigem Stickstoff tiefgefroren sowie anschliessend bei – 20 bis – 80 °C aufbewahrt. Mit einem Kryostat wurden aus dem Präparat Schnitte mit einer Dicke von 7 µm hergestellt und jeweils auf die vorgesehenen Stellen eines 8 - Loch-Objektträgers aufgezogen. Mit einem Lichtmikroskop erfolgte die Kontrolle. Den Anforderungen entsprachen Präparate, wenn insgesamt 4 - 8 Makrofilarien im Inneren des Muskels quer angeschnitten waren, und zudem sich in einigen davon Embryonen zeigten.

Nach einer Trockenzeit von 24 Stunden bei Zimmertemperatur wurde ein Objektträger mit Antigen in dünnem Papier und Aluminiumfolie eingewickelt und bei – 20 bis – 80 °C aufbewahrt. Für den Gebrauch wurde ein Objektträger aus dem Gefrierschrank entnommen, für ca. 5 Minuten bei Zimmertemperatur aufgetaut, dann 10 Minuten in Methanol bei + 4 °C fixiert und zum Trocknen abgestellt. Anschliessend war ein Objektträger gebrauchsfertig und zur Beschriftung und Testung bereit.

2.5.3 Durchführung des Tests

Die Durchführung der Tests erfolgte in einem Untersuchungslabor des Instituts für Tropenhygiene der Universität Heidelberg (100).

Für den serologischen Test wurde 10 µl humanen Serums verwendet. Auf einer Mikrotiterplatte (96 Nöpfchen, U-Form) wurde eine Verdünnungsreihe angelegt. Als Grundlage diente PBS-Puffer (pH 7,2), der mit einer 12 - fach Transferpipette (sog. Multichannel-Pipette) auf die Mikrotiterplatte aufgetragen wurde.

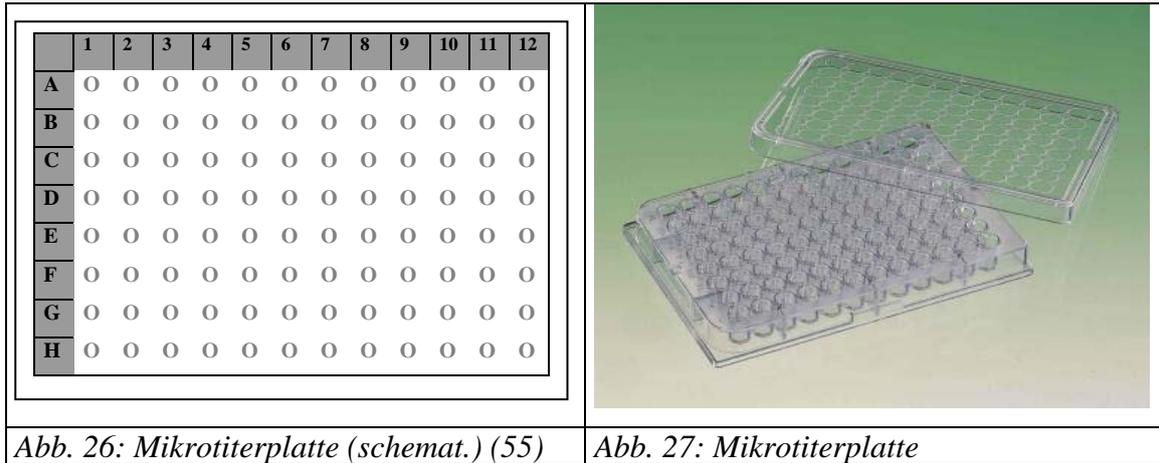


Abb. 26: Mikrotiterplatte (schemat.) (55)

Abb. 27: Mikrotiterplatte

In die Zeilen A-G wurden 100 μ l PBS-Puffer gegeben, in die Zeile H 200 μ l PBS-Puffer. Die Verdünnung der einzelnen Proben fand in den Spalten 1 - 12 statt. In das Feld H 1 wurden 10 μ l eines zu testenden Serums pipettiert, die Spalten H 2 bis H 12 waren für weitere Seren frei. Mit der Transferpipette wurde in der Zeile H das dort befindliche Serum mit dem Puffer gemischt (zusammen 210 μ l Flüssigkeit). Dann wurden 100 μ l aus der Zeile H aufgenommen und in die Zeile G gegeben. Nach erneutem Mischen wurden wieder 100 μ l aus Zeile G aufgenommen und in Zeile F übertragen. Diese Reihe wurde in der beschriebenen Art bis zum Erreichen der Zeile A fortgeführt. Damit war eine Verdünnungsreihe abgeschlossen. Von einem Verhältnis von etwa 1 zu 20 wurde die Reihe bis zu einem Verhältnis von 1 zu 2560 verdünnt.

Auf den Objektträger mit Antigen wurde mit einer Einfachpipette ca. 15 - 20 μ l der einzelnen Verdünnungen auf die jeweiligen Felder A bis H aufgetragen.

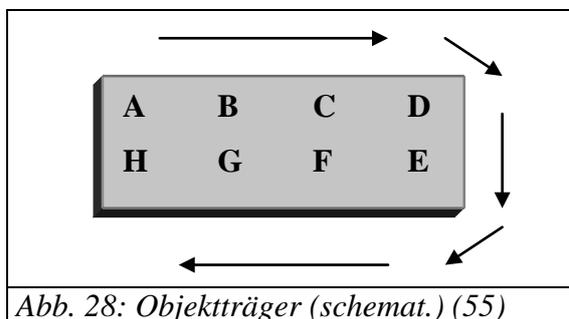


Abb. 28: Objektträger (schemat.) (55)

Beim Auftragen war zu beachten das Antigen auf der Oberfläche des Objektträgers nicht zu beschädigen. War die Verdünnungsreihe auf den Objektträger aufgetragen, wurde dieser 30 Minuten bei 37 °C in einer feuchten Kammer in einem Brutschrank

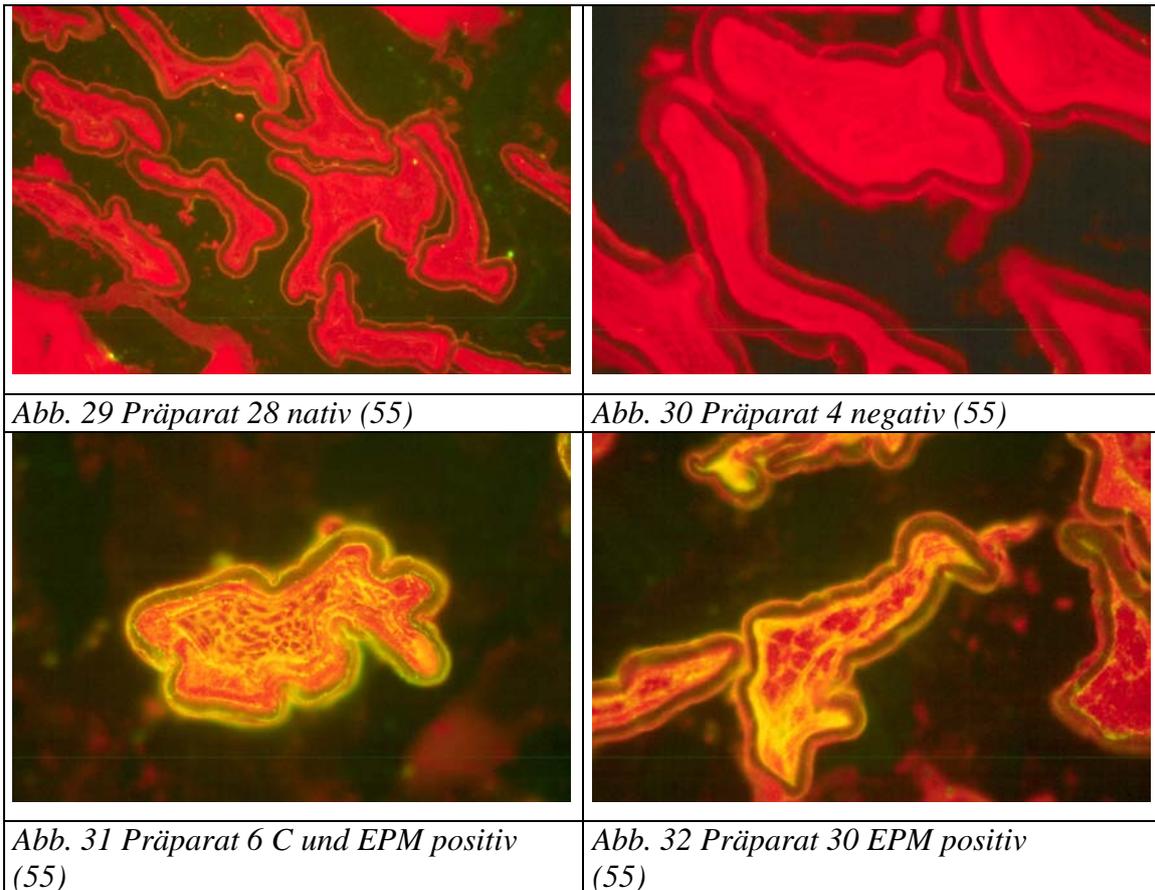
inkubiert. Anschließend wurde mit PBS-Puffer abgespült und der Objektträger zweimal für 10 Minuten in einen Behälter mit PBS-Pufferlösung abgestellt. Danach konnte vom Objektträger Flüssigkeit abgeschüttelt werden und dieser zum Trocknen abgestellt werden.

Nach Trocknung des Objektträgers, konnte die Konjugatverdünnung in Evansblue-Lösung auf die einzelnen acht Felder aufgebracht werden (15 - 20 µl pro Feld). Die Lösung entspricht einer Gebrauchslösung, die mit PBS-Puffer im Verhältnis 1 zu 10.000 aus der Stammlösung verdünnt wird. Die Konjugatverdünnung von 1 zu 60 wurde in Evansblue hergestellt und vorher eigens für das Antigen ausgetestet (das Konjugat entspricht dem fluoreszierenden Antikörper bei der späteren Mikroskopie). Nach dem Auftragen wurde der Objektträger für ca. 30 Minuten im Brutschrank inkubiert. Nach 30 Minuten wurde die Lösung abgespült und der Objektträger zweimal 10 Minuten in getrennten PBS-Pufferbehältern gewaschen. Nach erneutem Trocknen konnte anschließend ein spezieller Glycerin-Puffer für die Fluoreszenzmikroskopie auf den Objektträger gegeben werden. Er enthält PBS-Puffer im Verhältnis 4 zu 1 (Puffer zu Glycerin). Mit einem Deckglas bedeckt konnte das Präparat fluoreszenzmikroskopisch betrachtet werden.

2.5.4 Auswertung

Die Auswertung erfolgte im Institut für Tropenhygiene Universität Heidelberg (100) mit einem Axioskop (Zeiss®) mit einem sog. Durchlicht- und Auflichtfluoreszenz-Baustein. Bei 10 - facher Okular- und 20 - facher Objektivvergrößerung wurden alle Verdünnungen beurteilt. Auf der Oberfläche befindet sich Cuticula (C), im Inneren Embryonen (E) und Pseudocoelom (P) sowie außen herum Muskel (M).

Jeweils getrennt voneinander wurde der Titer für C und den Komplex EPM durch seine Fluoreszenzreaktion bestimmt. Beginnend mit der niedrigsten Verdünnung des Serums (1 : 40) bis hin zur höchsten Verdünnung (1 : 2560) wurde jede Probe bewertet. Die Titerhöhe war dann erreicht, wenn die Fluoreszenz gerade noch ausreichend stark festzustellen war. Beispiele der Präparate bei 20 - facher Vergrößerung (Abb. 29) und 40 - facher Vergrößerung (Abb. 30 / 31 / 32) in den folgenden Abbildungen.



Ein Beschreibung der verwandten Materialien für den “Skin snip“ und den IIFT ist im Anhang (6.4) zu finden.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern des Rechenzentrums der Universität Würzburg durchgeführt. Es fand eine Mittelwertbestimmung mit Standardabweichung sowie im Vergleich der beiden Probandengruppen Signifikanzprüfungen für einzelne Daten statt. Unter Verwendung eines Statistikprogrammes zur elektronischen Datenverarbeitung wurde der sog. Chi-Quadrat-Test zur Berechnung signifikanter Unterschiede angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Voruntersuchung

Im Rahmen der Voruntersuchung wurden 17 Personen mit Krampfanfällen in der Anamnese untersucht. Sie waren zu unterschiedlichen medizinischen Fragestellungen im Krankenhaus erschienen und stammten alle aus dem Untersuchungsgebiet. Jeder Proband wurde mit einem Fragebogen erfasst, befragt und soweit möglich orientierend körperlich untersucht. Zwölf Probanden unterzogen sich einer Blutentnahme zur nachfolgenden Serumdiagnostik. Die vier weiblichen und 13 männlichen Patienten waren zwischen zwölf und 27 Jahre (Durchschnittsalter 17,5 Jahre) alt.

Die Beurteilung einer Infektion mit Onchozerkose erfolgte durch Befunde aus körperlicher Untersuchung, "Skin snip" und einer Antikörperbestimmung.

	Skin snip (von 1999 / 2000)	Onchozerkose- Knoten	Antikörper im Serum
Positiv	9	4	9
Negativ	2	7	3
Kein Befund vorhanden	6	6	5

Tabelle 2: Ergebnisse der Vorstudie zu Onchozerkose

Nach Möglichkeit erhoben die Untersucher aktuelle Befunde, für den "Skin snip" wurden aber auch dokumentierte Ergebnisse aus den Jahren 1999 und 2000 herangezogen. Neun von elf Probanden wiesen einen positiven "Skin snip" auf, bei vier Probanden konnte mindestens ein Onchozerkose-Knoten festgestellt werden. Neun von zwölf untersuchten Proben wiesen Antikörper gegen Onchocerca-Stamm auf. Bei 14 Probanden lag mindestens ein positiver Befund für Onchozerkose vor.

Eine Exposition gegenüber dem Schweinebandwurm, und der daraufhin möglichen Erkrankung Zystizerkose, wurde anhand anamnestischer Daten und einer Antikörperkontrolle bewertet. Schweinehaltung im dörflichen Umfeld und die

Verwendung von Schweinefleisch als Nahrungsmittel wurde von 15 Personen angegeben. Eine serologische Testung der Probanden auf Antikörper gegen *Taenia solium* ergab zwei positive Ergebnisse bei zwölf untersuchten Proben.

Die Untersuchung sonstiger Ursachen ergab bei der Bestimmung von Serumantikörpern gegen Malaria positive Ergebnisse für alle Probanden. Hinweise für weitere mögliche Ursachen von Krampfanfällen ergaben sich aus den Befragungen nicht.

Die Krampfanfälle waren bei den Probanden mindestens zweimal aufgetreten. Sie litten je nach Alter zwischen vier Monaten und elf Jahren an wiederholten Krampfanfällen. Elf Probanden gaben an antiepileptische Medikamente einzunehmen oder früher therapiert worden zu sein. Alle Probanden berichteten von weiteren Personen mit Krampfanfällen im familiären Umfeld bzw. in ihrem Heimatdorf.

3.2 Ergebnisse der Hauptuntersuchung

3.2.1 Allgemeine Daten

An der Hauptuntersuchung nahmen insgesamt 188 Personen aus 31 unterschiedlichen Dörfern des Untersuchungsgebietes teil (siehe Appendix 3). Sieben Dörfer stellten jeweils mehr als zehn Probanden. Mit 125 Probanden war ein großer Anteil der Teilnehmer in den sieben Dörfern Logbikoy, Nyanon, Mbay, Ndomdjengue, Binoum, Kikot und Bilangue beheimatet. Mit Ausnahme von Logbikoy und Nyanon wurden fünf der sieben Dörfer im Rahmen von speziellen Untersuchungstagen besucht.

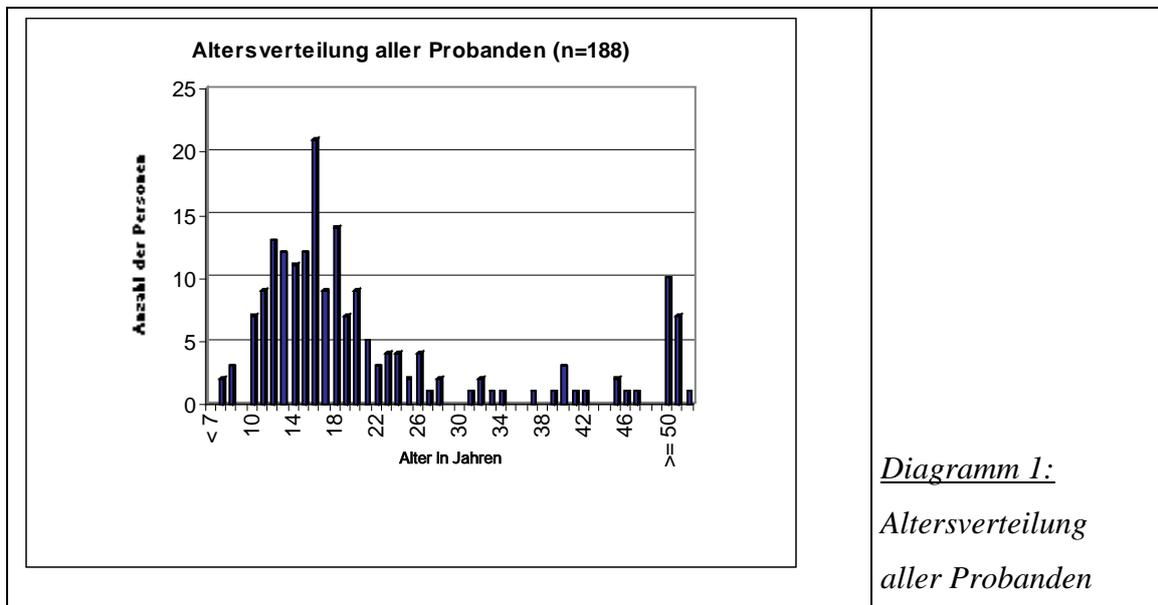
Die Untersuchungen fanden über eine Dauer von zehn Wochen im Zeitraum vom 10. August bis 20. Oktober 2000 statt. Die Gesamtzahl der Probanden setzte sich aus 98 Personen für die Gruppe A (Patienten mit Krampfanfällen) und 90 Personen für die Gruppe B (Kontrollgruppe) zusammen.

Von den Probanden waren 96 weiblich und 92 männlich, das Alter betrug zwischen sieben und 74 Jahren. Für alle Probanden mit exakter Altersangabe ($n = 174$) lag das Durchschnittsalter bei 19,6 Jahren, in der Gruppe A bei 17,3 Jahren (Standardabweichung 4,8 Jahre), in der Gruppe B bei 22,5 Jahren (Standardabweichung 14,8 Jahre). Im Einzelnen lag folgende Verteilung von Alter und Geschlecht vor:

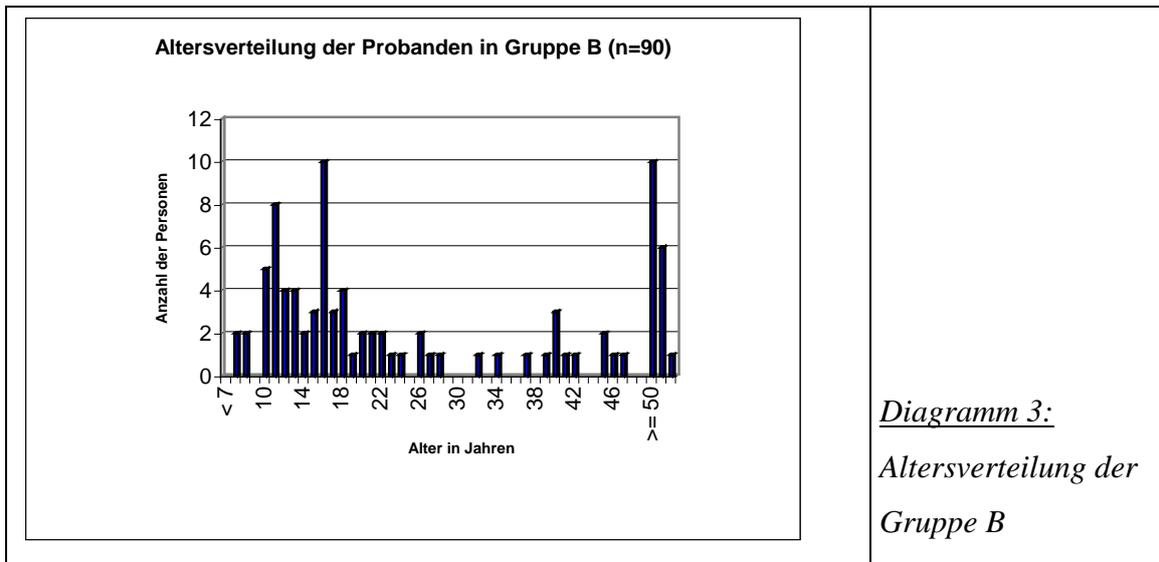
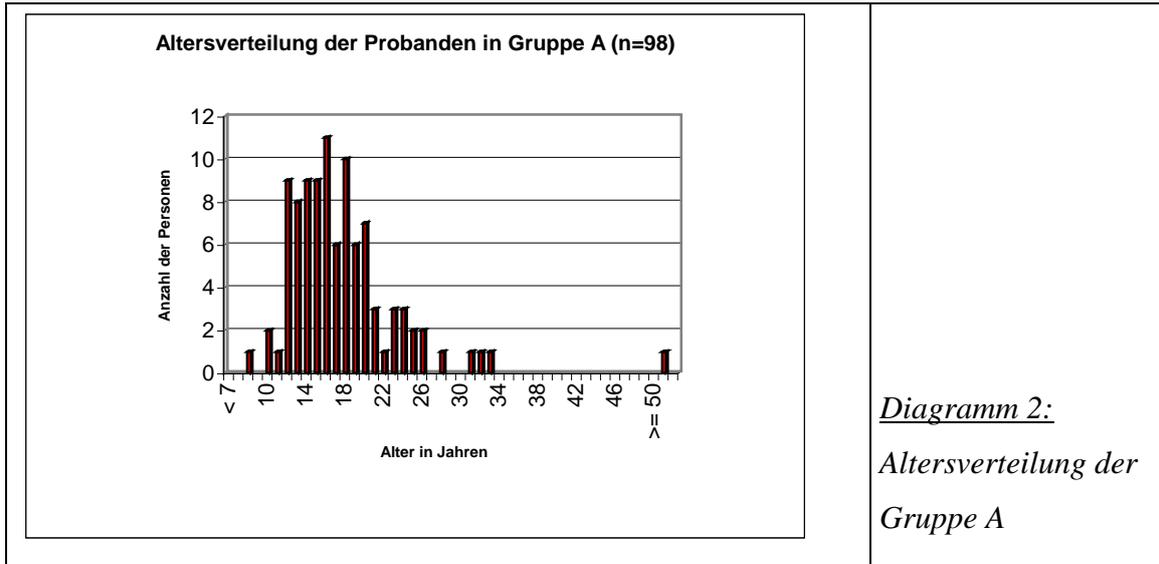
Angabe des Kollektivs	Jedes Alter	7 bis 14 Jahre	15 bis 24 Jahre	25 bis 34 Jahre	35 bis 49 Jahre	>= 50 Jahre
Alle Probanden	188	57	88	14	11	18
% in Altersklasse	100	30,3	46,8	7,5	5,9	9,6
Weiblich	96	26	48	6	8	8
Männlich	92	31	40	8	3	10
Gruppe A	98	30	59	8	0	1
% in Altersklasse	100	30,6	60,2	8,2	0	1,0
Weiblich	52	15	33	4	0	0
Männlich	46	15	26	4	0	1
Gruppe B	90	27	29	6	11	17
% in Altersklasse	100	30,0	32,2	6,7	12,2	18,9
Weiblich	44	11	15	2	8	8
Männlich	46	16	14	4	3	9

Tabelle 3: Verteilung der Probanden nach Alter und Geschlecht

Die graphische Darstellung aller Probanden nach dem Alter ergab folgende Verteilung:

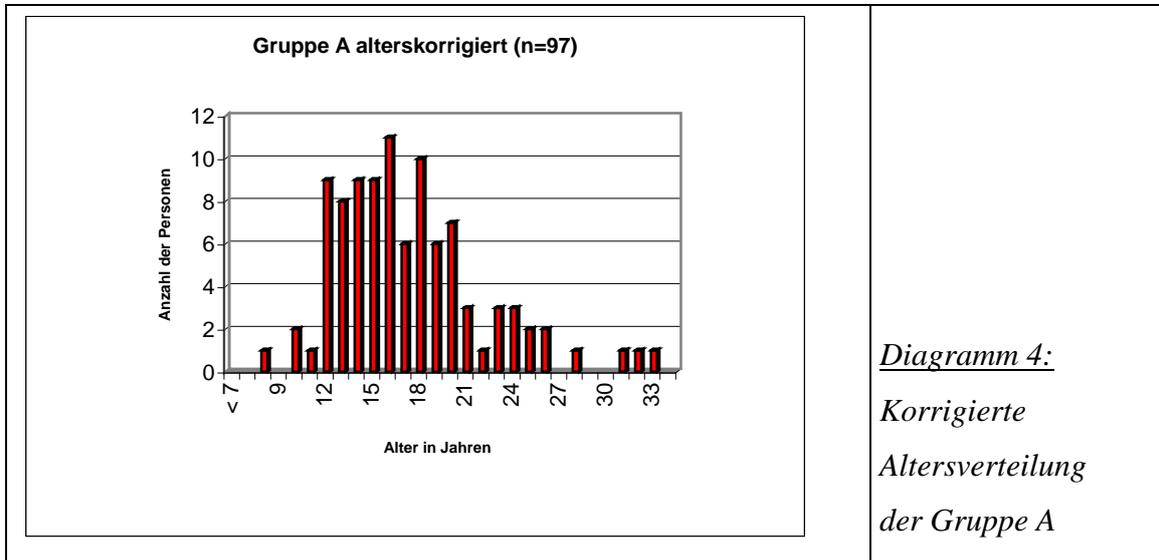


Wurden die Probanden den Gruppen A und B zugeordnet ergab sich folgende graphische Darstellung:

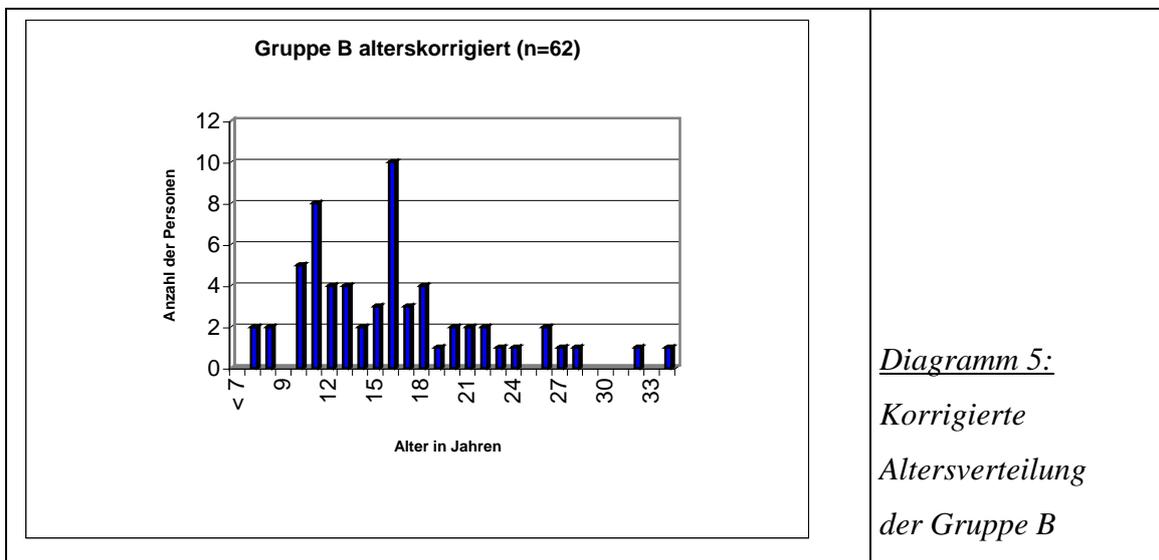


Wegen einem Übergewicht von Probanden höheren Alters in der Gruppe B wurde eine Korrektur des Kollektivs vorgenommen. Bei Vergleichen der Gruppen A und B wurden in folgenden Darstellungen nur Personen bis zum Alter von 34 Jahren berücksichtigt:

Im korrigierten Kollektiv der Gruppe A wurden von 98 Probanden mit Epilepsie 97 Teilnehmer für die Gruppenvergleiche berücksichtigt.

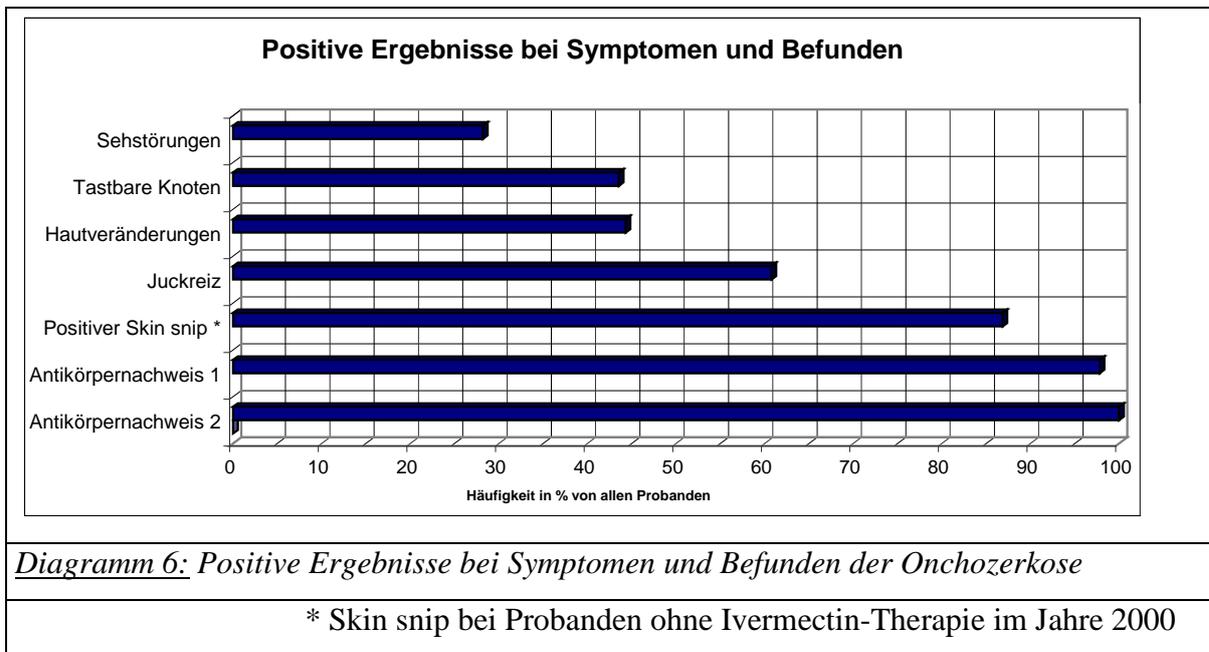


Im korrigierten Kollektiv der Gruppe B wurden von 90 Probanden 28 Teilnehmer für die folgenden Vergleiche mit der Gruppe B ausgeschlossen. 68,9 % Probanden der Gruppe B entsprachen dem vorgegebenen Altersdurchschnitt.



3.2.2 Onchozerkose

Alle Probanden wurden soweit wie möglich einer vollständigen Anamnese und Untersuchung auf Symptome und Befunde der Onchozerkose unterzogen. Die Befragung beinhaltete Angaben zu Sehstörungen und Juckreiz. Eine körperliche Begutachtung wurde zur Suche und Beurteilung von Hautveränderungen und tastbaren Knoten durchgeführt. Ein parasitologischer Nachweis erfolgte mit einer "Skin snip"-Untersuchung, eine Antikörperserologie erbrachte eine Aussage zum immunologischen Stand bezüglich zweier Merkmale im Antikörperrnachweis 1 (Merkmal C) und Antikörperrnachweis 2 (Merkmal EPM). Bei den erhobenen Daten aus den genannten Bereichen zeigten sich positive Ergebnisse mit unterschiedlicher Häufigkeit.



	Seh- stör.	Knoten	Hautver- änderung	Juckreiz	Skin snip positiv	AK- Nachw. 1	AK- Nachw. 2
Untersuchte Probanden (n)	188	186	185	181	152	182	182
Pos. Ergebnisse (in %)	28,2	43,5	44,3	60,8	86,8	97,8	100,0

Die genannten Symptome und Befunde werden in den folgenden Abschnitten im Einzelnen vorgestellt und erläutert. Dabei wird das gesamte Probandenkollektiv dargestellt und bei geeigneten Einzelergebnissen ein Vergleich der Gruppen A und B vorgenommen.

Neben den Angaben zur Erkrankung Onchozerkose wurden die Probanden anamnestisch zu Datum der letzten durchgeführten Ivermectin-Therapie befragt. Dazu wurden folgende Angaben gemacht:

	Alle Probanden in %	Gruppe A in %	Gruppe B in %
Keine Auskunft	2,1	3,1	1,1
Noch nie	25,0	30,6	18,9
1997 oder davor	6,4	4,1	8,9
1998	3,7	2,0	5,6
1999	49,5	50,0	48,9
2000	13,3	10,2	16,7

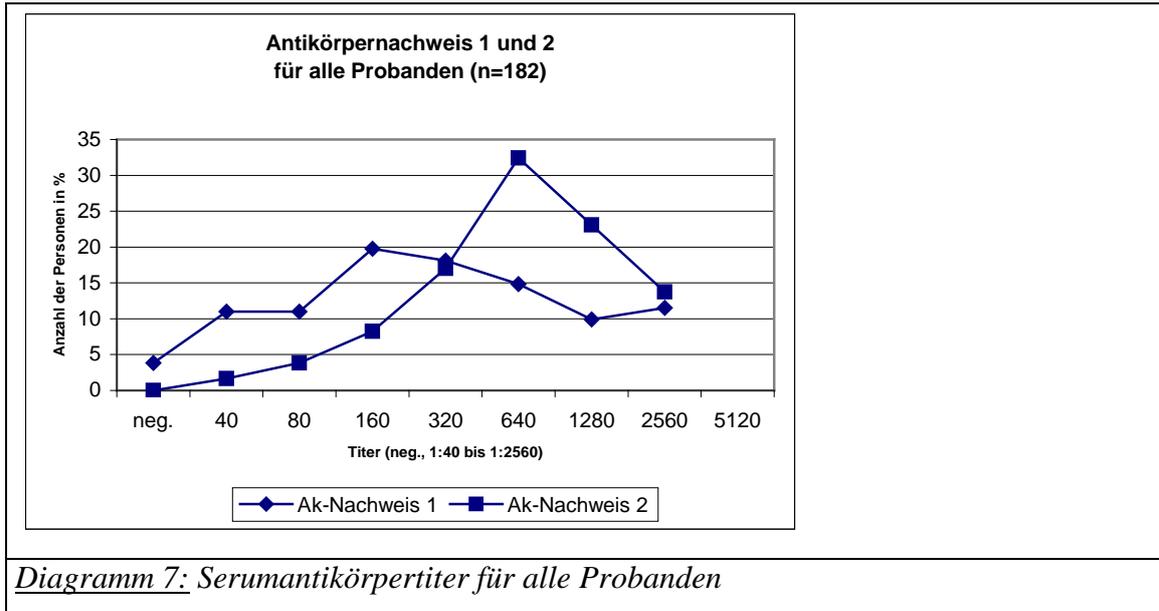
Tabelle 4: Datum der letzten Ivermectin-Therapie

Die Probanden mit einer Ivermectin-Therapie im Jahre 2000 wurden aus der Bewertung bei der "Skin snip"-Untersuchung ausgeschlossen.

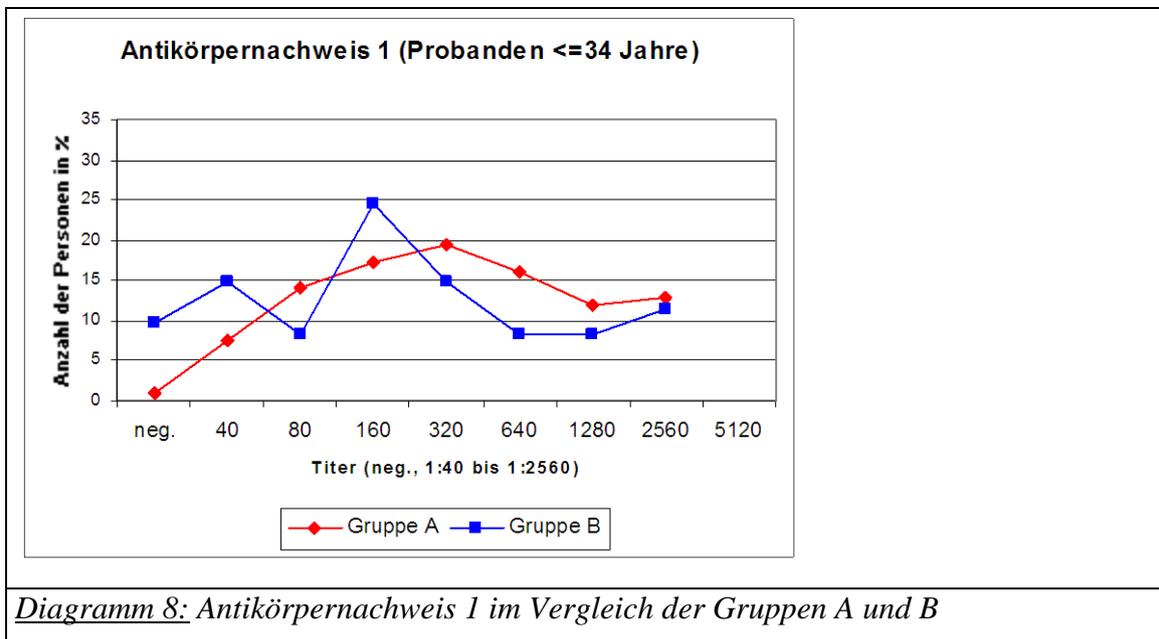
3.2.2.1 Serologie

Der Antikörpernachweis aus dem Serum konnte bei 182 Probanden durchgeführt werden. Er erbrachte bei fast allen Proben positive Ergebnisse für Antikörper gegen den *Onchocerca*-Stamm, jedoch mit unterschiedlicher Höhe des Titers.

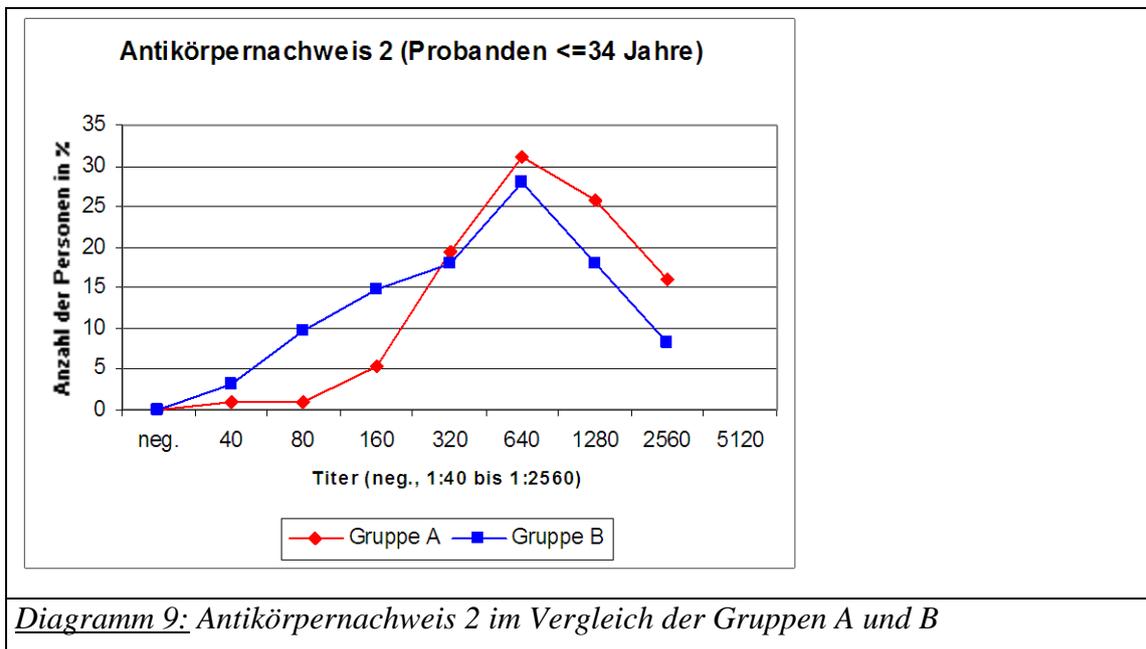
Im Antikörpernachweis 1 (Merkmal C) waren 179 Personen (97,8 %) mit positivem Testergebnis, im Antikörpernachweis 2 (Merkmal EPM) alle 182 Personen (100 %) mit positivem Testergebnis. Die graphische Darstellung aller Probanden für den Antikörpernachweis (AK-Nachweis) 1 und 2 ergab folgendes Bild:



Im Vergleich der Gruppen A und B wurden nur Personen mit einem Alter von bis zu 34 Jahren berücksichtigt. Für den Antikörpernachweis 1 ergab sich folgende Verteilung im Vergleich beider Gruppen:



Im Vergleich der Gruppen A und B ergab der Antikörpernachweis 2 das folgende Bild:



Bei der Begutachtung einzelner Individuen konnte keine Korrelation oder Gesetzmäßigkeit für die beiden Antikörpernachweise gefunden werden. Somit erfolgte die Darstellung unabhängig voneinander.

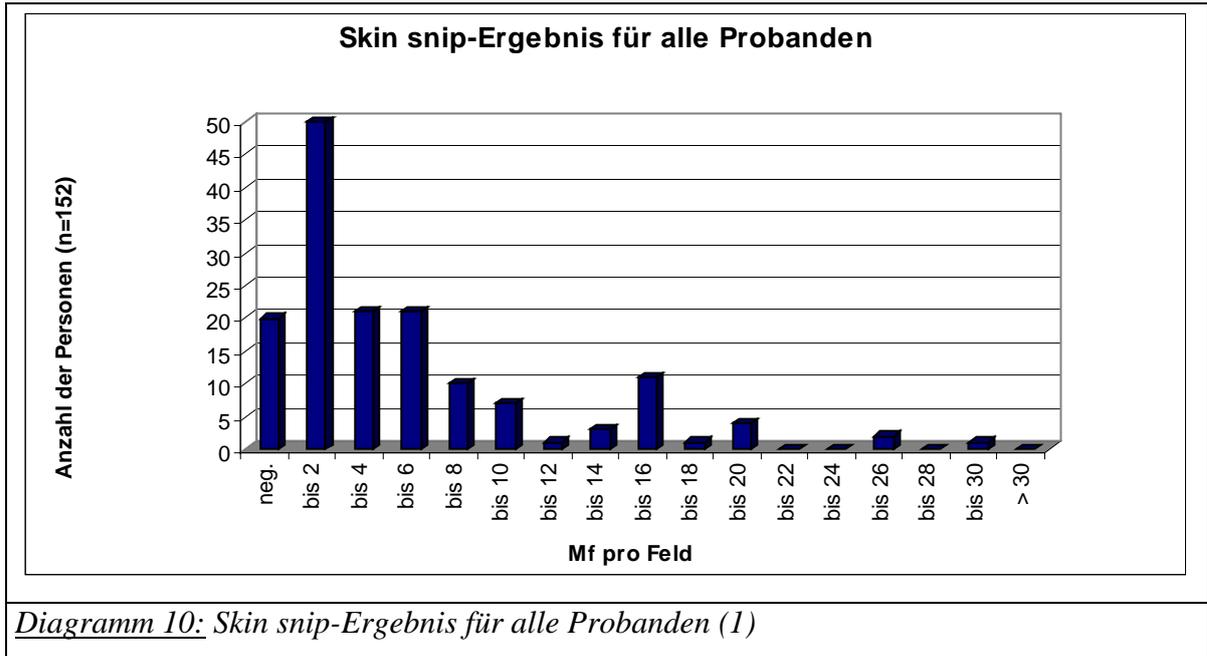
Für das Gesamtprobandenkollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der serologischen Untersuchung und anderen Symptomen und Befunden der Onchozerkose festgestellt werden.

3.2.2.2 Skin snip

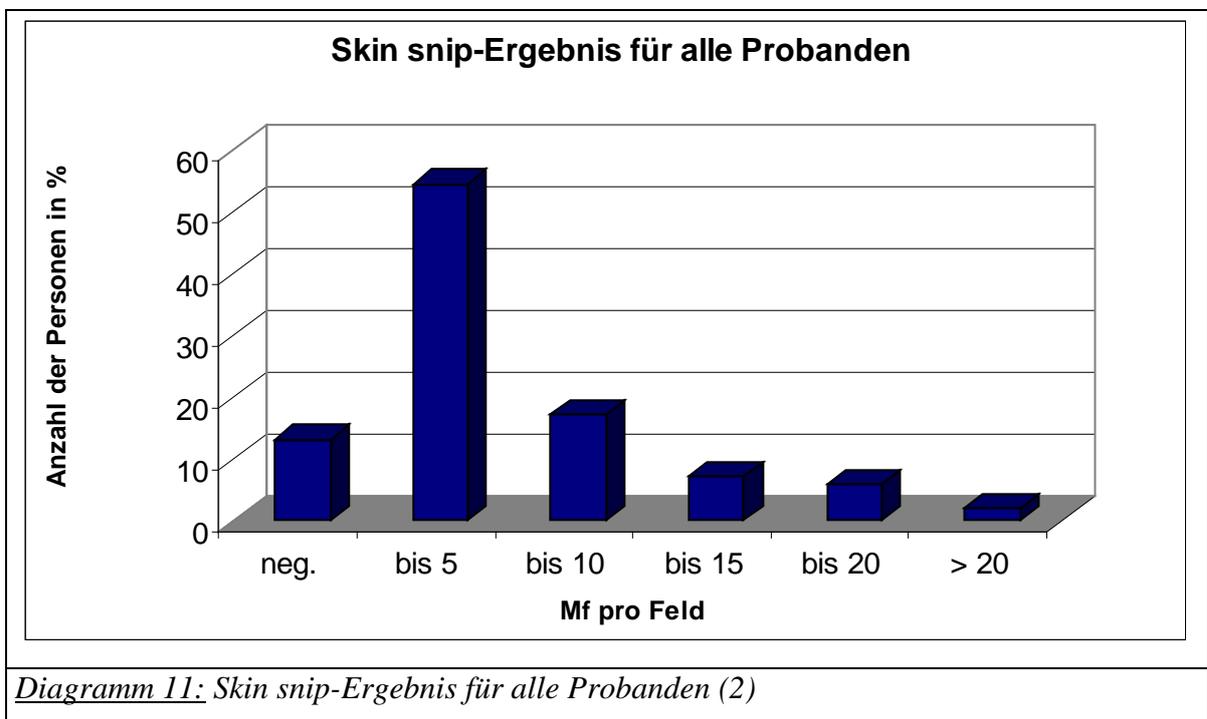
Für 173 Probanden fand eine Probenentnahme und Beurteilung eines "Skin snip" statt. 21 Probanden wurden, wie oben erwähnt, aus der Bewertung ausgeschlossen, da sie sich im Jahre 2000 einer Ivermectin-Therapie unterzogen hatten. Von den 152 bewerteten Proben waren 132 positiv, d.h. mit Nachweis von Mikrofilarien. 20 Proben waren ohne Nachweis von Mikrofilarien (86,8 % positiv, 13,2 % negativ).

	Jedes Alter	bis 14 Jahre	15 - 24 Jahre	25 - 34 Jahre	35 - 49 Jahre	>= 50 Jahre
Alle Probanden	188	57	88	14	11	18
Proben nicht vorhanden	15	4	6	3	2	0
Proben vorhanden	173	53	82	11	9	18
Therapie 2000	21	7	9	2	1	2
Proben in Auswertung	152	46	73	9	8	16
Positive Proben	132	42	61	8	7	14
Positive Proben in %	86,8	91,3	83,6	88,9*	87,5*	87,5
Positive Proben Gruppe A	78	25	45	7	0	1
Positive Proben Gruppe B	54	17	16	1	7	13
Negative Proben	20	4	12	1	1	2
Negative Proben in %	13,2	8,7	16,4	11,1*	12,5*	12,5
Negative Proben Gruppe A	6	1	5	0	0	0
Negative Proben Gruppe B	14	3	7	1	1	2
<i>Table 5: Skin snip-Ergebnis</i>						
* weniger als zehn Probanden im Kollektiv						

Die positiven Ergebnisse wurden quantitativ ausgezählt und der Wert in Mikrofilarien pro mikroskopischem Feld (Mf pro Feld) angegeben.



In einer Prozentverteilung und bei Zusammenfassung positiver “Skin snip“-Ergebnisse zu größeren Gruppen ergab sich folgende Darstellung:



Alle Probanden (n = 152)	negativ	bis 5	bis 10	bis 15	bis 20	> 20
Personen in %	13,2	54,6	17,1	7,2	5,9	2,0

Mit 54,6 % von allen Probanden waren bei über der Hälfte aller Teilnehmer bis zu fünf Mikrofilarien pro ausgezähltem mikroskopischem Feld nachzuweisen. Bei 17,1 % lagen zwischen sechs und zehn Mikrofilarien pro Feld vor. Insgesamt hatten 15,1 % aller Probanden mehr als zehn nachweisbare Mikrofilarien pro mikroskopischem Feld. Beim Vergleich der Gruppen A und B bezogen auf die Anzahl der Mikrofilarien pro Feld ergab sich die folgende graphische Verteilung:

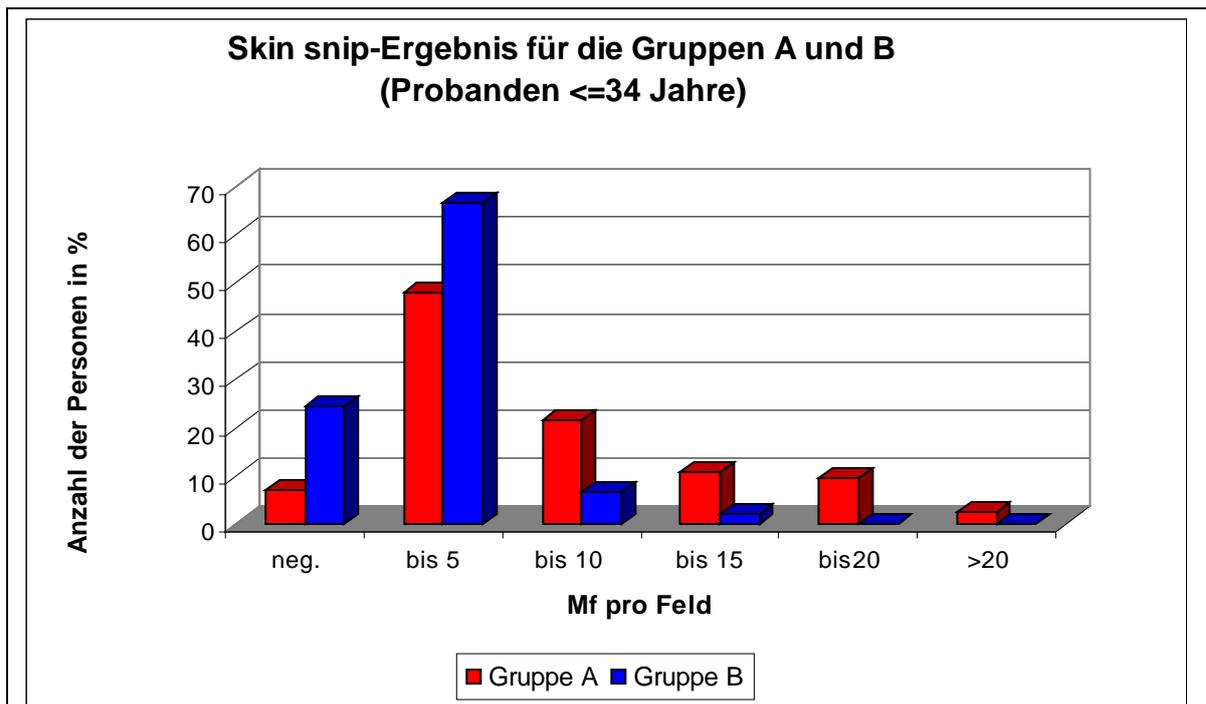


Diagramm 12: Skin snip-Ergebnis für die Gruppen A und B (Alter bis 34 Jahre)

Personen in %	negativ	bis 5	bis 10	bis 15	bis 20	> 20
Gruppe A (n = 83)	7,2	48,2	21,7	10,8	9,6	2,4
Gruppe B (n = 45)	24,4	66,7	6,7	2,2	0	0

In der Darstellung aller Probanden bis zu 34 Jahren waren in der Gruppe B 24,4 % mit einem negativen Test, in der Gruppe A lediglich 7,2 %.

Zwei Drittel (66,7 %) aller Probanden der Gruppe B wies bis zu fünf Mikrofilarien pro Feld auf, bei der Gruppe A waren es etwa die Hälfte (48,2 %) aller Probanden.

44,6 % aller Probanden der Gruppe A wiesen mehr als fünf Mikrofilarien pro Feld auf, in der Gruppe B waren es lediglich 8,9 %.

Der Mittelwert aller Probanden bis 34 Jahre betrug für Gruppe A 7,0 Mf pro Feld (Standardabweichung 6,6), für die Gruppe B 1,9 Mf pro Feld (Standardabweichung 2,7). Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Wurde das Kollektiv aus Diagramm 11 in die einzelnen Altersklassen aufgeteilt, ergab sich die folgende Darstellung:

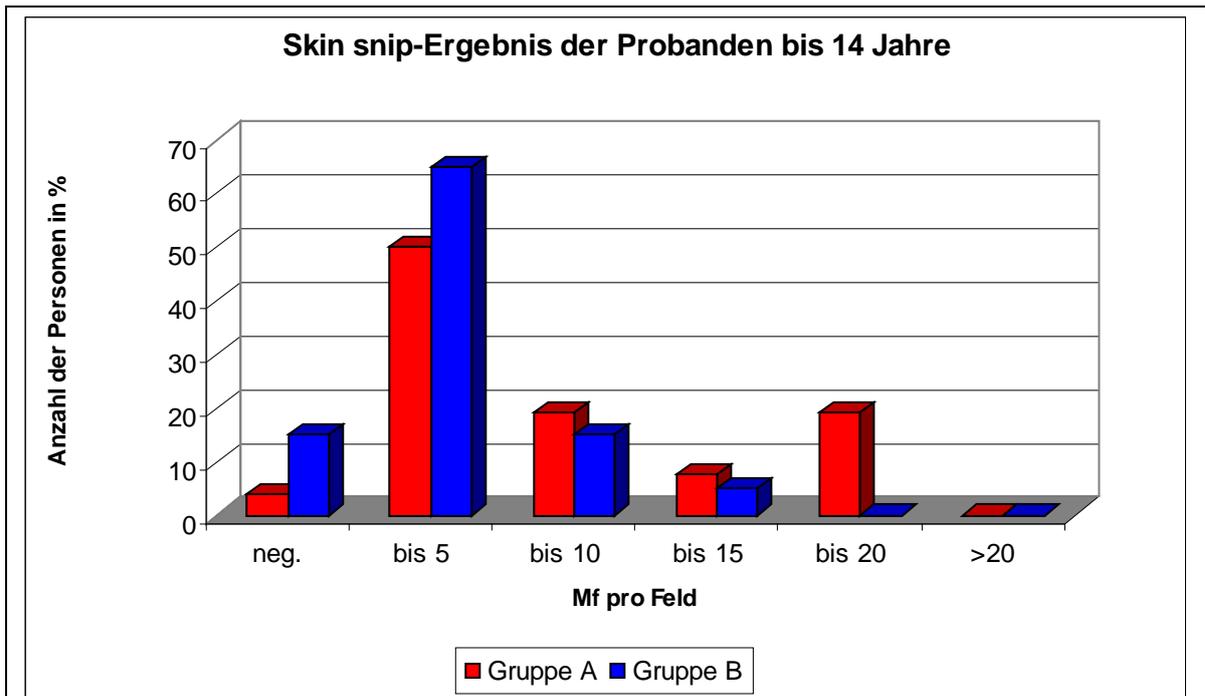
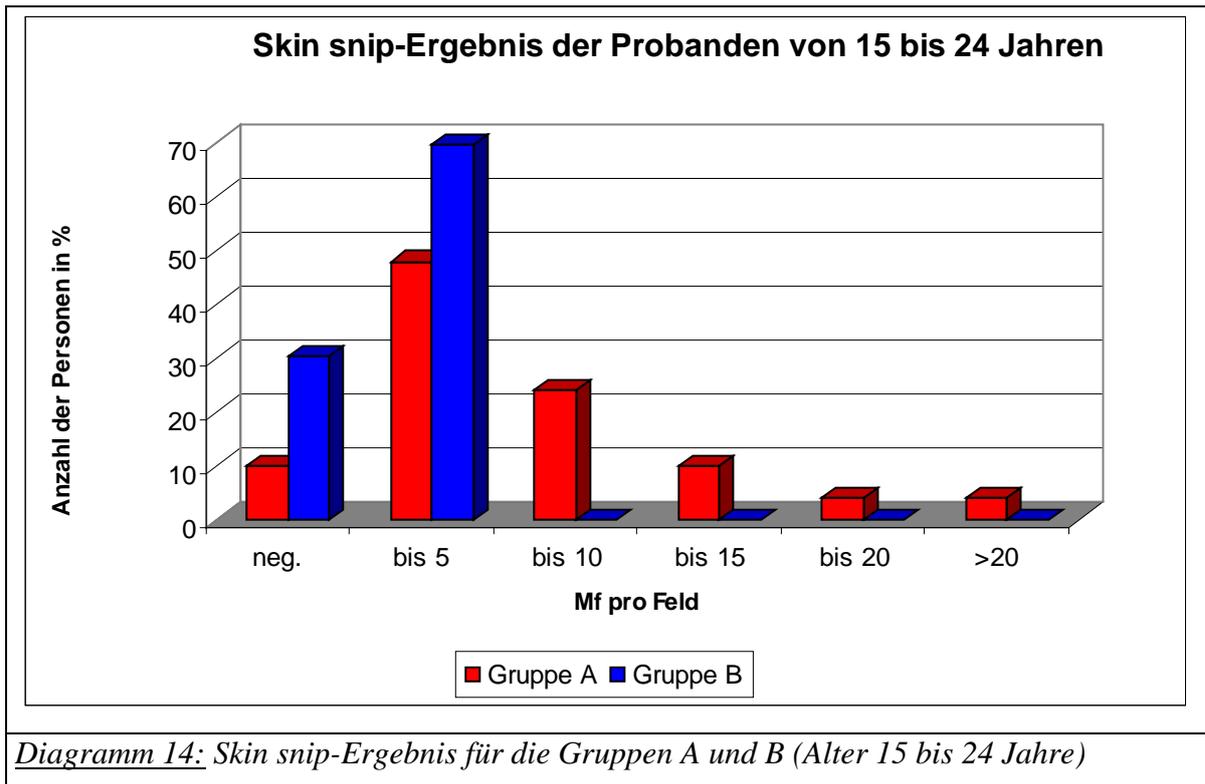


Diagramm 13: Skin snip-Ergebnis für die Gruppen A und B (Alter bis 14 Jahre)

Personen in %	Negativ	bis 5	Bis 10	bis 15	bis 20	> 20
Gruppe A (n = 26)	3,9	50,0	19,2	7,7	19,2	0
Gruppe B (n = 20)	15,0	65,0	15,0	5,0	0	0



Personen in %	Negativ	bis 5	bis 10	bis 15	bis 20	> 20
Gruppe A (n = 50)	10,0	48,0	24,0	10,0	4,0	4,0
Gruppe B (n = 23)	30,4	69,6	0	0	0	0

Für die Probanden bis 14 Jahre ergab sich für die Gruppe A ein Mittelwert von 7,4 Mf pro Feld (Standardabweichung 6,3) und für die Gruppe B ein Mittelwert von 2,9 Mf pro Feld (Standardabweichung 3,6). Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,002$).

Für die Probanden von 15 bis 24 Jahren ergab sich für die Gruppe A ein Mittelwert von 6,5 Mf pro Feld (Standardabweichung 6,7) und für die Gruppe B ein Mittelwert von 1,1 Mf pro Feld (Standardabweichung 1,2). Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

In der Altersklasse der 25- bis 34 - jährigen waren nur neun Proben vorhanden, so dass auf eine eigene Darstellung verzichtet wurde.

3.2.2.3 Onchozerkose-Knoten

Von den 188 Probanden wurden bei zwei Probanden wenige Monate vor der Untersuchung Knoten entfernt. Sie wurden bezüglich dieses Parameters nicht berücksichtigt. 186 Probanden wurden palpatorisch auf Onchozerkose-Knoten untersucht. Bei 81 Probanden (43,6 %) konnten ein oder mehrere Knoten festgestellt werden. Bei 105 Probanden (56,5 %) waren keine Knoten nachweisbar. Am häufigsten waren die Knoten im Bereich des Beckenkamms und des Thorax festzustellen. Es konnten aber auch Knoten am Schädel, an den Armen und an den Knien gefunden werden. In der Beurteilung der einzelnen Altersklassen waren Knoten mit ansteigendem Alter häufiger nachweisbar.

Angabe des Kollektivs	jedes Alter	bis 14 Jahre	15 - 24 Jahre	25 - 34 Jahre	35 – 49 Jahre	>= 50 Jahre
Alle Probanden	188	57	88	14	11	18
Knoten entfernt	2	1	0	0	0	1
Palpatorisch untersucht	186	56	88	14	11	17
Positiv	81	22	33	5	8	13
Positiv in %	43,6	39,3	37,5	35,7	72,7	76,5
Positiv Gruppe A	42	13	26	3*	0	0*
Positiv Gruppe A in %	43,3	44,8	40,1	37,5	/	/
Positiv Gruppe B	39	9	7	2*	8	13
Positiv Gruppe B in %	43,8	33,3	24,1	33,3	72,7	81,3
<i>Tabelle 6: Onchozerkose-Knoten (palpatorisch nachgewiesen)</i>						
* weniger als zehn Probanden im Kollektiv						

Eine graphische Darstellung nach dem Alter für alle Probanden mit nachweisbaren Onchozerkose-Knoten zeigt die folgende Darstellung:

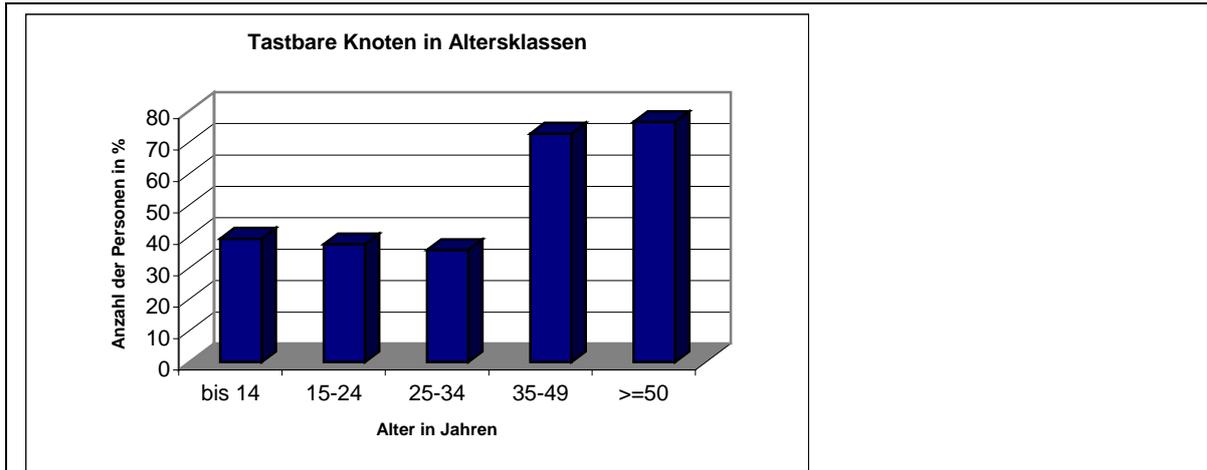


Diagramm 15: Tastbare Knoten in Altersklassen

Alter in Jahren	bis 14	15 bis 24	25 bis 34	35 bis 49	>= 50
Personen in %	39,3	37,5	35,7	72,7	76,5

Im Vergleich der Gruppen A und B bezogen auf die Häufigkeit von festgestellten Knoten zeigt sich das folgende Bild:

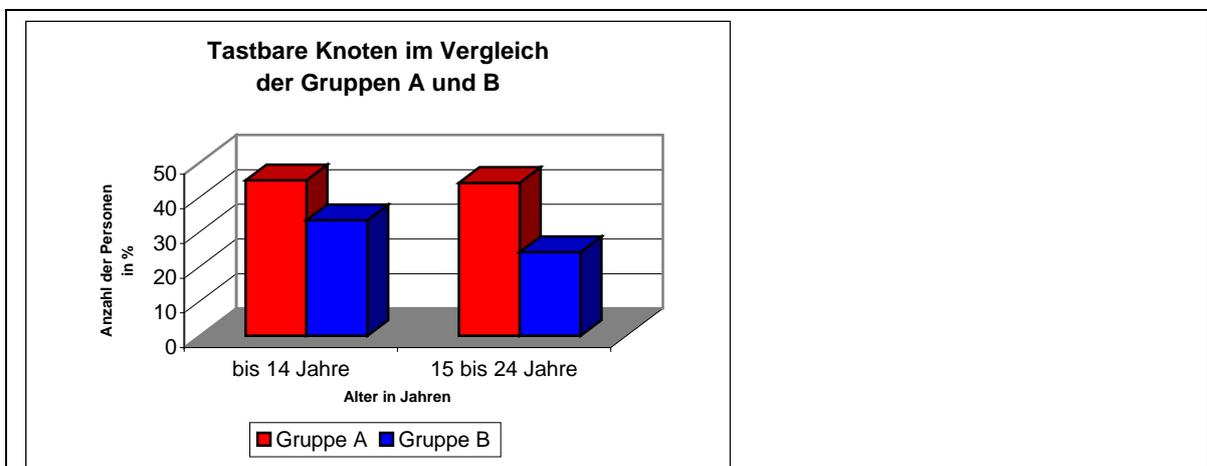


Diagramm 16: Tastbare Knoten im Vergleich der Gruppen A und B

Anzahl der Personen in %	Bis 14 Jahre	15 bis 24 Jahre
Gruppe A	44,8	44,1
Gruppe B	33,3	24,1

Der Unterschied für alle Probanden bis 34 Jahre zwischen den Gruppen A und B war nicht signifikant ($p = 0,093$).

3.2.2.4 Hautveränderungen

185 von 188 Probanden wurden körperlich im Hinblick auf Hautveränderungen untersucht. Bei 82 Personen (44,3 %) beurteilten die Untersucher die gefundenen Befunde als typische Hautveränderungen verursacht durch die Onchozerkose, bei 103 Personen (55,7 %) wurden keine oder keine typischen Veränderungen festgestellt. Die Häufigkeit von Hautveränderung war mit Zunahme des Alters ansteigend.

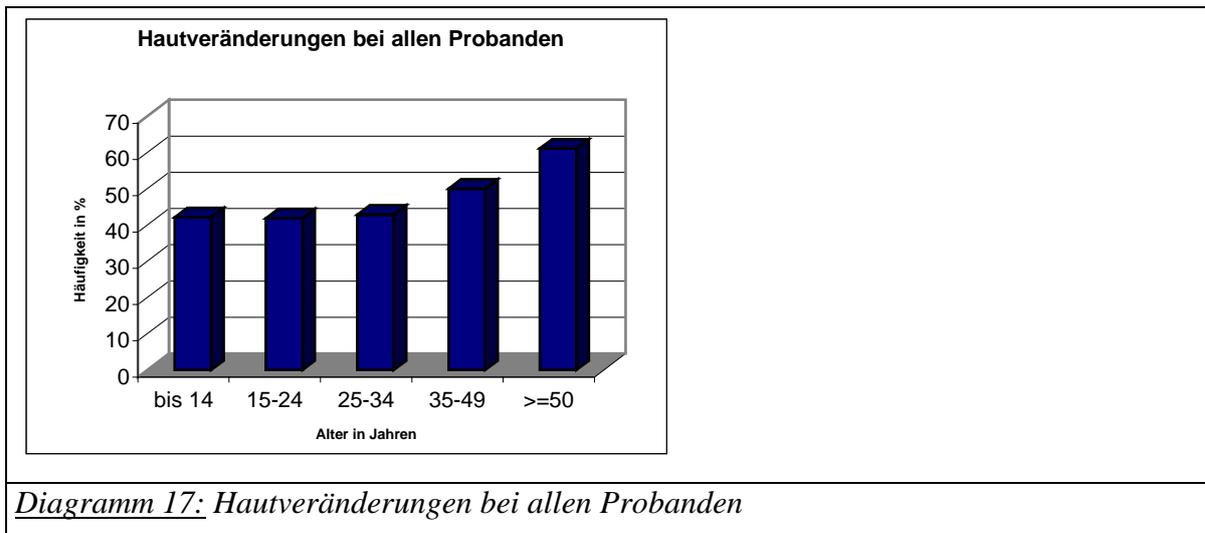


Diagramm 17: Hautveränderungen bei allen Probanden

Alter in Jahren	bis 14	15 bis 24	25 bis 34	35 bis 49	>= 50
Personen in %	42,1	41,9	42,9	50,0	61,1

Bereits bei mehr als vier von zehn Probanden in den Altersklassen der Kinder, Jugendlichen und junger Erwachsener war eine Form von Hautveränderungen feststellbar. Bei den Erwachsenen stieg diese Zahl von 42,9 % auf 61,1 % an, d.h. es waren etwa drei von fünf Probanden betroffen.

Beim Vergleich der Gruppen A und B ergab sich folgende Darstellung:

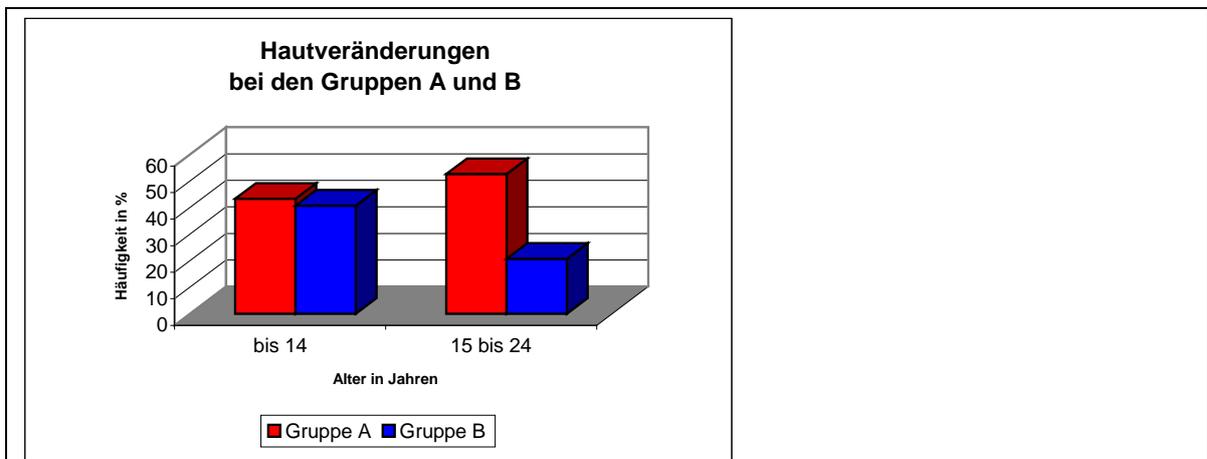


Diagramm 18: Hautveränderung im Vergleich der Gruppen A und B

Anzahl der Personen in %	Bis 14 Jahre	15 bis 24 Jahre
Gruppe A	43,3	52,6
Gruppe B	40,7	20,7

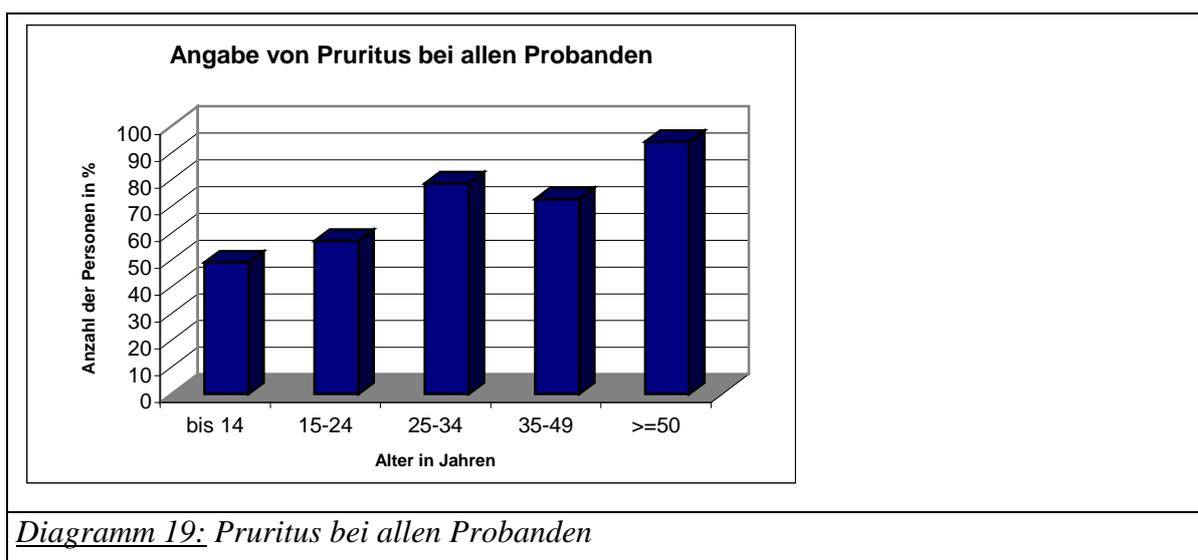
Im Vergleich der Gruppen A und B für alle Probanden bis 34 Jahre war ein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,008$). Dieser Unterschied war auch im Probandenkollektiv der 15- bis 24 - jährigen signifikant ($p = 0,01$). Kein signifikanter Unterschied in der Untergliederung war für die Probanden bis 14 Jahre feststellbar.

3.2.2.5 Juckreiz

Von den 188 Probanden wurden 181 Personen gebeten anamnestische Angaben zum Auftreten von Pruritus zu machen, von sieben Personen konnte zu dieser Frage keine Antwort erhalten werden. 110 Personen (60,8 %) gaben an regelmäßig Juckreiz zu verspüren, 71 Personen (39,2 %) verneinten regelmäßigen Pruritus. Insgesamt wurde häufiger über Pruritus geklagt, je älter die Probanden waren.

Etwa die Hälfte (49,1 %) der Probanden unter 14 Jahren gab an, Pruritus intermittierend oder dauerhaft zu verspüren. In den darauffolgenden Altersstufen stieg die Zahl der Personen, die Pruritus beklagten bis auf 94,1 % bei den über 50 - jährigen an.

Eine graphische Darstellung beschreibt diese Verteilung bezüglich des Alters:

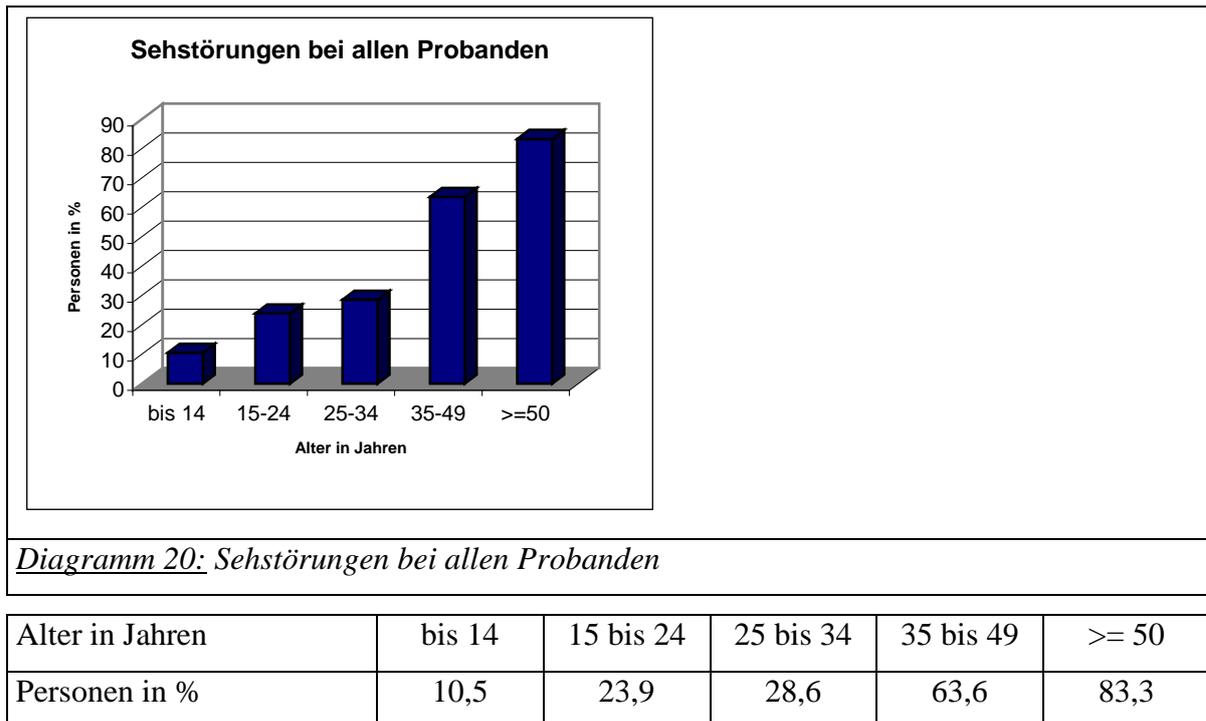


Alter in Jahren	bis 14	15 bis 24	25 bis 34	35 bis 49	>= 50
Personen in %	49,1	57,1	78,6	72,7	94,1

Im Vergleich der Gruppen A und B für alle Probanden bis 34 Jahre konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.2.6 Sehstörungen

Für alle 188 Probanden lagen Angaben zu eventuellen Sehstörungen vor. 53 Personen (28,2 %) beklagten visuelle Einschränkungen. Mit zunehmendem Alter traten diese häufiger auf.



Im Vergleich der Gruppen A und B für alle Probanden bis 34 Jahre konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.3 Epilepsie

Die 98 Probanden mit Krampfanfällen in der Anamnese wurden zu einzelnen Daten bezüglich ihres Anfallleidens befragt. Für das Alter der Probanden ergab sich aus den Angaben folgende graphische Verteilung (siehe auch 3.2.1):

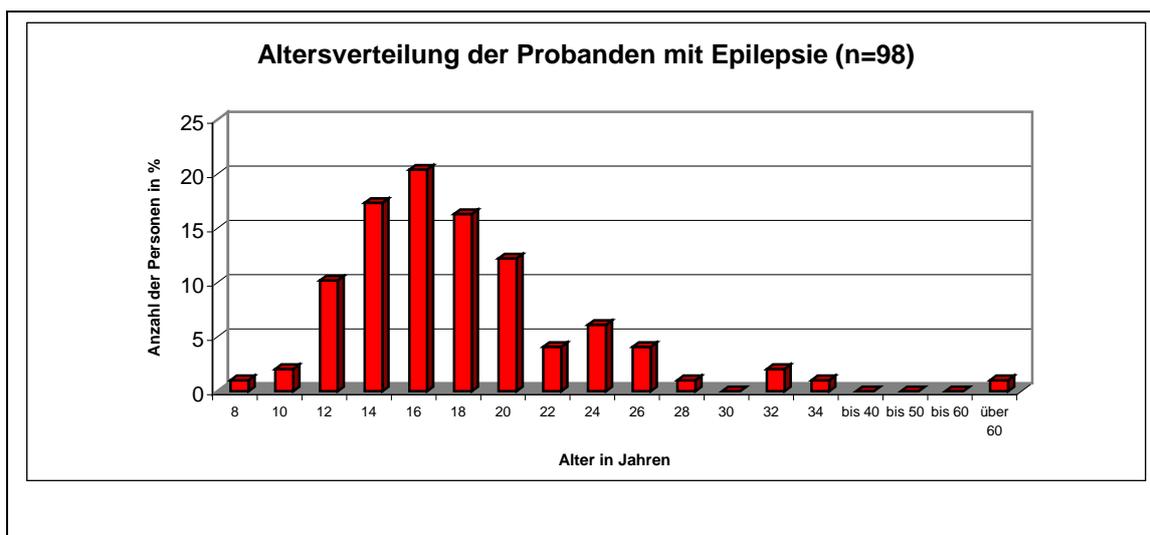


Diagramm 21: Altersverteilung der Probanden mit Epilepsie

Alter in Jahren	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	>32
Anzahl in %	1,0	2,0	10,2	17,3	20,4	16,3	12,2	4,1	6,1	4,1	1,0	0	2,0	2,0

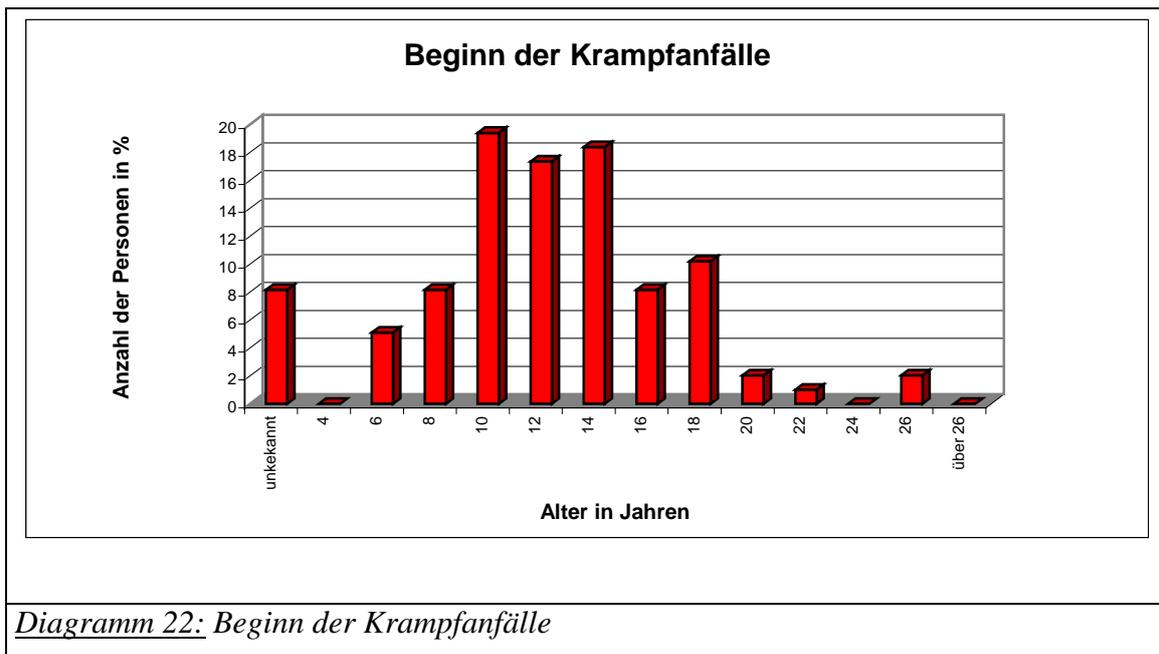
Alle Probanden mit Epilepsie wurden gefragt wie oft ein Krampfanfall aufgetreten sei. 11,2 % gaben an zwischen zwei- und neunmal einen Krampfanfall erlitten zu haben. Bei 74,5 % der Befragten war ein Krampfanfall bereits mehr als zehnmals aufgetreten. 14,3 % der Probanden konnten keine genaue Aussage zu der Häufigkeit ihrer Anfälle machen.

Jeweils etwa ein Viertel der Probanden gab an, die Anfälle gingen mit schwerer oder sehr schwerer motorischer Aktivität (Tonien, Klonien) während des Anfalls einher.

Nach Angaben von 24 Probanden traten im direkten Umfeld keine Krampfanfälle auf. 46 Probanden berichteten von Personen mit Krampfanfällen im familiären oder

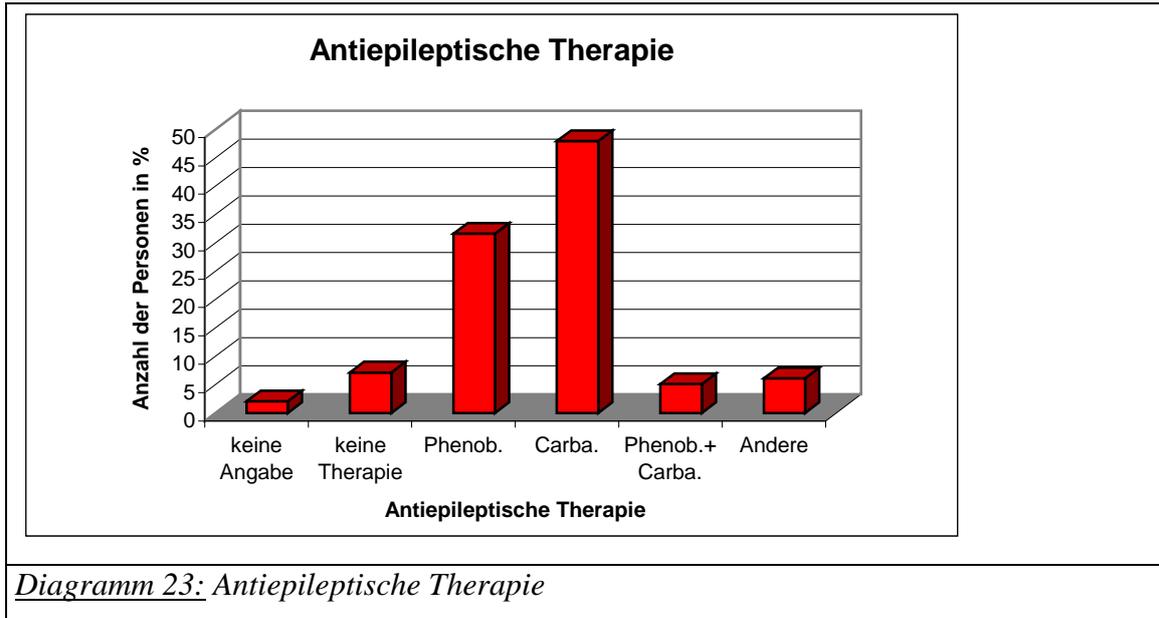
nachbarschaftlichen Umfeld. Von 28 Probanden konnten dazu keine genauen Aussagen getroffen werden.

Eine weitere Frage an die Probanden richtete sich nach dem Beginn der Krampfanfälle. Bei über zwei Dritteln (66,4 %) wurde ein Beginn im Alter zwischen sechs und 14 Jahren angegeben, in 8,2 % konnte keine Angabe zum Beginn des Krampfleidens gemacht werden.



Alter	unbek.	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	>26
Anz. in %	8,2	0	5,1	8,2	19,4	17,4	18,4	8,2	10,2	2,0	1,0	0	2,0	0

Alle Probanden wurden zur Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten befragt. Über 7 % gaben an, noch nie eine antiepileptische Therapie erhalten zu haben. Etwa ein Drittel der Befragten wurden zumindest zeitweise mit Phenobarbital (PB) behandelt, etwa die Hälfte aller Probanden gab an Carbamazepin (CBZ) eingenommen zu haben. Jeweils ein Proband war auf Phenytoin und Valproinsäure eingestellt worden.



Medikament	Ohne Angabe	Ohne Ther.	PB	CBZ	PB+ CBZ	Andere
Personen in %	2,0	7,1	31,6	48,0	5,1	6,1

4. Diskussion

4.1 Die Entwicklung der Vor- und Hauptstudie

Ausgangspunkt der Untersuchungen in der beschriebenen Region in Kamerun war die Suche nach einer möglichen Grunderkrankung, die für eine Vielzahl von Epilepsie-Fällen verantwortlich ist. Eine Vorstudie sollte als Leitlinie gelten. Sie diente der Suche nach Hinweisen für den Einfluss der Onchozerkose und der Prüfung einiger anderer möglicher Grunderkrankungen. Die Ergebnisse der Vorstudie zusammen mit den Beobachtungen und Erfahrungen der medizinischen Fachkräfte vor Ort sahen die Hypothese bestärkt, dass am wahrscheinlichsten die Erkrankung Onchozerkose als Ursache für eine Vielzahl von Epilepsie-Fällen anzunehmen sei. In der Vorstudie war bei den Probanden mit Epilepsie in 81,8 % der "Skin snip" positiv, bei 36,4 % waren Onchozerkose-Knoten nachweisbar, bei 75 % die Serologie positiv. Im Vergleich dazu war die Serologie für den Schweinebandwurm nur in 16,7 % der Untersuchten positiv. Malaria und andere Erkrankungen wurden durch Erfahrungswerte und Beobachtungen als Ursache eher als unwahrscheinlich angesehen. Wie in Abschnitt 1.3 angesprochen, gibt es eine Vielzahl von möglichen Ursachen für Epilepsie. Es ist davon auszugehen, dass immer eine Reihe von Ursachen die Grundlage von Erkrankungen in einer bestimmten Population bilden. Das Augenmerk der Untersuchung sollte auf die anzunehmende Hauptursache gerichtet sein.

Bei der Planung der Hauptstudie wurde als Ziel definiert, eine Verbindung zwischen den Erkrankungen Onchozerkose und Epilepsie in der Region genauer zu untersuchen. Durch das endemische Auftreten der Onchozerkose in der Region (123) ist fast die gesamte Bevölkerung von Infektion und Erkrankung betroffen, Symptome der Onchozerkose waren für die Mehrzahl der Menschen zu erwarten. Es genügte nicht einen qualitativen Nachweis einer Infektion mit Onchozerkose bei Patienten mit Epilepsie zu führen, vielmehr musste versucht werden einen quantitativen Unterschied zwischen Patienten mit Epilepsie und Personen aus einer Kontrollgruppe herauszuarbeiten. In der Hauptstudie sollte eine Zahl von 180 bis 200 Probanden möglichst vollständig hinsichtlich der Erkrankung Onchozerkose befragt und untersucht werden. Angestrebt war der Vergleich etwa gleich großer Testgruppen

(Patientengruppe - Kontrollgruppe) mit einer weitgehenden Übereinstimmung für Alter und Wohnort für die teilnehmenden Probanden.

Im Zentrum der Untersuchung stand die Hypothese, dass Probanden mit Krampfanfällen stärker parasitär belastet sind und deshalb eine Form von Epilepsie entwickelt haben. Durch die vermehrte parasitäre Belastung sind sie auch stärker von Symptomen der Onchozerkose betroffen als Probanden der Kontrollgruppe.

4.2 Die Durchführung der Studien

Die Planung und Durchführung der Vor- und Hauptstudie erfolgte in einer engen Kooperation mit den Mitarbeitern des Krankenhauses von Logbikoy. Sie waren in organisatorische und grundlegende Aktivitäten im Zusammenhang der Studien eingebunden. Das gemeinsame Auftreten führte neben einer motivierten Zusammenarbeit auch zur Erhöhung der Akzeptanz der Studien in der Bevölkerung und Verbesserung der Compliance der Teilnehmer. Die individuelle und spezifische Daten- und Befunderhebung wurde jedoch nur von den beiden Durchführenden der Studien (Studienleiter und Studienassistent) vollzogen. Mit dieser Maßnahme war eine möglichst große Kontrolle und Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen. Wesentlich bei der Befragung war, den Probanden für das Verständnis genügend Raum und Zeit zu geben. Die individuelle körperliche Untersuchung konnte von Studienleiter und Studienassistent ausreichend sorgfältig vollzogen werden. Zur Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der erhobenen Daten (Anamnese, körperliche Untersuchung, Auswertung der Laboruntersuchungen) war eine möglichst standardisierte Dokumentation erforderlich. Sie konnte durch die Verwendung eines einheitlichen Fragebogens und die umgehende Niederschrift nach Probandenkontakt erreicht werden. Für jeden Probanden erfolgte zu Beginn der Konsultation für die Hauptstudie die Erfassung einer Reihe von allgemeinen Daten. In laufender Nummerierung wurden Anfangsbuchstaben des Vor- und Familiennamens, Geschlecht, Alter, Wohnort und Beruf erfragt. Dabei konnten in der Regel eindeutige Angaben gemacht werden. Die Bestimmung des genauen Alters war besonders für eine große Zahl von Erwachsenen Probanden schwierig. Durch die Zusammenfassung von Probanden in Altersgruppen

konnte diese Ungenauigkeit in der Auswertung abgemildert werden. Die Erfragung des Berufes, bzw. der Hauptbeschäftigung, wurde aufgrund der großen Diversität der Antworten und teilweise fehlender Abgrenzbarkeit in der Auswertung nicht berücksichtigt.

In der medizinischen Anamnese wurden Informationen zu Krampfanfällen und den Symptomen Pruritus, Sehstörungen und neurologischen Auffälligkeiten erfragt. Die Dokumentation zur Epilepsie wurde in weitgehend freier Form, zu den anderen Fragen in Abstufungen (keine / leicht / mittel / schwer) geführt.

Bei den Angaben zu Epilepsie war vor allem wichtig, ob der Proband tatsächlich der Gruppe A zugeordnet werden konnte, d.h. dass anhand der Angaben eine Form von Epilepsie anzunehmen war. Es wurden Fragen zur Häufigkeit von Anfällen, zum klinischen Bild, zum Beginn, dem Datum des letzten Anfalls sowie zur Therapie gestellt.

Insgesamt sind anamnestische Angaben als sehr subjektiv zu bewerten, besonders kritisch betrachtet werden müssen in diesem Zusammenhang Fragen mit abgestuften Antwortmöglichkeiten. In der Auswertung wurde somit nur die Aussage bewertet, ob ein Symptom auftritt oder nicht. Die Frage nach neurologischen Auffälligkeiten wurde aufgrund einer mangelhaften Aussage nicht gewertet. Insgesamt stellen die Daten aus der Anamnese begleitende Informationen dar.

Die körperliche Untersuchung ermöglichte, wie oben beschrieben, eine objektivere Datengewinnung. Die Symptome Hautveränderungen und Onchozerkose-Knoten konnten in einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung durch insgesamt nur zwei Untersucher anhand von festgelegten Parametern adäquat bestimmt werden. Auch hier erfolgte für die Beurteilung von Hautveränderungen eine Abstufung (keine / leicht / mittel / schwer). Bei der Untersuchung zum Nachweis von Onchozerkose-Knoten fand eine Beschreibung der Lokalisationen und Zahl der jeweils gefundenen Knoten statt. Im Vergleich der Gruppen wurden jedoch die Abstufungen bezüglich der Hautveränderungen wegen zu geringer Fallzahlen in den Untergruppen nicht berücksichtigt. Bei der Bewertung der Daten zum Nachweis von Onchozerkose-Knoten ist davon auszugehen, dass Knoten teilweise bei der Untersuchung nicht festgestellt werden konnten. Als die am meisten objektive Untersuchung muss der "Skin snip" und die Antikörper-Serologie gewertet werden. Die Wichtigkeit der möglichst gleichmäßigen Durchführung von Entnahme, Aufbereitung und Auswertung des "Skin snip" wurde soweit wie

möglich berücksichtigt. Die nötigen fachlichen und technischen Kenntnisse waren bei den Durchführenden vorhanden. Geringe Unregelmäßigkeiten im Ablauf besonders bei Untersuchungstagen außerhalb des Krankenhauses waren nicht zu vermeiden, die Relevanz für die Aussage der Ergebnisse muss aufgrund der Gesamtmenge an Einzeluntersuchungen als gering betrachtet werden. Die Ergebnisse der "Skin snip"-Untersuchung sind als aussagekräftigste Parameter der Untersuchung anzusehen. Es konnte eine Quantifizierung der parasitären Belastung aller untersuchter Probanden unter möglichst objektiven Kriterien erreicht werden.

Die Proben für eine Antikörperserologie wurden im Feld entnommen, aufgearbeitet und tiefgefroren. Ein möglichst rascher und gleichmäßiger Ablauf konnte dabei in der Regel eingehalten werden. Die Weiterverarbeitung der Proben erfolgte in einem spezialisierten Labor des Instituts für Tropenhygiene der Universität Heidelberg unter Leitung von Fachpersonal. Die Aussage der serologischen Untersuchung für die Fragestellung muss aufgrund von deutlichen individuellen Schwankungen innerhalb der Patientenkollektive kritisch betrachtet werden.

4.3 Allgemeine Daten der Studie

Die Vorstudie beinhaltete eine Anzahl von 17 Probanden. Neben anamnestischen Angaben wurde versucht, Informationen aus klinischer Untersuchung und Laboruntersuchungen zu erhalten. Viele der Daten konnten nur unvollständig erhoben werden, insgesamt wurde im Rahmen der Vorstudie eine relativ geringe Gesamtzahl an Probanden gesehen. Als Teilaspekt stellten die Erkenntnisse aus der Vorstudie neben den Langzeitbeobachtungen und Erfahrungen der Studienpartner vor Ort die Informationsquelle für die Planung einer Hauptstudie dar. Im Wesentlichen sollte eine orientierende Überprüfung zum Stellenwert einiger möglicher Grunderkrankungen für Epilepsie an dem untersuchten Fokus stattfinden.

Mit einer Gesamtzahl von 188 untersuchten Personen in der Hauptstudie wurde eine Teilnehmerzahl im angestrebten Bereich erzielt. Auch konnte die wesentliche Zielsetzung erreicht werden, möglichst vollständige Informationen von jedem einzelnen Probanden zu gewinnen. Für den Vergleich der Gruppen A und B war die Bildung etwa

gleich großer Testgruppen angestrebt. Mit 98 Teilnehmern in Gruppe A und 90 Teilnehmern in Gruppe B erschien ein gleichmäßiges Zahlenverhältnis in etwa möglich zu sein. Daneben war auch für die Parameter Alter, Geschlecht und Wohnort ein möglichst ausgeglichenes Verhältnis der Testpersonen wünschenswert. Die Rekrutierung für die Gruppe der Personen mit Epilepsie erfolgte ohne größere Schwierigkeiten. Besonders bei den Untersuchungstagen außerhalb des Krankenhauses waren zu den Konsultationen viele jüngere Patienten mit Epilepsie erschienen, als Kontrollpersonen jedoch häufig eher ältere Personen. Dieser Umstand war auch durch genaue Information im Vorfeld nicht zu verändern. Trotz eines tendenziell zu hohem Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe wurden fast alle erschienenen Probanden bei den auswärtigen Untersuchungstagen angenommen. Eine Korrektur des Altersdurchschnitts sollte über den zeitlichen Verlauf mit Rekrutierung jüngerer Kontrollpersonen versucht werden.

Mit Abschluss der Aufnahme von Probanden für die Hauptstudie war ein sichtbares Ungleichgewicht bezüglich des Alters jedoch fortbestehend (siehe 3.2.1). Durch eine Korrektur der Probandengruppen für die Auswertung wurde versucht die Vergleichbarkeit der Daten weiterhin gewährleisten zu können. Beim Vergleich der Gruppen A und B wurden Kollektive mit einer jeweils möglichst ausreichenden Zahl von Probanden pro Altersklasse gebildet. Die gebildeten Altersklassen sollten eine sinnvolle Altersverteilung ergeben, es hätte jedoch auch eine andere Einteilung gewählt werden können. In fünf Altersklassen waren in einem Kollektiv Kinder (bis 14 Jahre), in einem zweiten Kollektiv Jugendliche und junge Erwachsene (15 bis 24 Jahre), sowie in drei weiteren Kollektiven Erwachsene (25 bis 34 Jahre / 35 bis 49 Jahre / über 50 Jahre) verschiedenen Alters repräsentiert.

Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Probanden war weitgehend gleichmäßig verteilt. Es wurden Probanden aus insgesamt 31 Herkunftsorten untersucht, die meisten Probanden ($n = 125$) kamen jedoch aus sieben verschiedenen Dörfern. An besonderen Untersuchungstagen wurden die Probanden aus fünf dieser Dörfer direkt im Dorf oder im benachbarten Ort konsultiert. Die Herkunft aller übrigen Teilnehmer war zufällig verteilt, wobei eine Reihe von Probanden aus benachbarten Dörfern des Krankenhauses stammten.

4.4 Ergebnisse Onchozerkose

Wie in der Studienplanung vorgesehen begrenzte sich das Untersuchungsgebiet auf Dörfer des „Canton Basso“ im Departement Sanaga-Maritime. Das Stammesgebiet der „Basso“ liegt in direkter Nachbarschaft und teilweise angrenzend an den Fluss Sanaga. Die gesamte Bevölkerung ist von Infektion und Erkrankung an Onchozerkose betroffen. Die erzielten Ergebnisse bestätigten diese Erwartung. Im Antikörpernachweis gegen den Erreger der Onchozerkose hatten fast alle Probanden positive Ergebnisse. Beim Nativnachweis durch „Skin snip“ waren bei über 86 % Mikrofilarien nachzuweisen. In der Tendenz war mit zunehmender Nähe zum Fluss auch eine zunehmende Exposition für Vektor und Übertragung von Onchozerkose festzustellen. Mit Entfernung vom Fluss Sanaga war die Exposition und parasitäre Belastung tendenziell abnehmend, jedoch zeigte sich eine starke Inkonstanz mit einzelnen Foci schwerer Belastung, bedingt durch zusätzliche Einflussfaktoren für Vektorpopulation und Verbreitung (z.B. bewaldete Oberflächenvegetation, mehrere Nebenflüsse).

Eine besondere Schwierigkeit für Wertigkeit und Vergleichbarkeit der erhobenen Daten stellte die Therapie mit Ivermectin dar. Datum und Anzahl durchgeführter Therapien waren zu berücksichtigen. Insgesamt gaben 72,9 % der Probanden an sich mindestens einmal einer Therapie unterzogen zu haben, am häufigsten im Rahmen einer Therapie-Kampagne im Herbst 1999. Ein direkter Einfluss durch die Therapie war für den „Skin snip“ gegeben. 13,3 % von allen Probanden hatten sich im Untersuchungsjahr 2000 einer Therapie unterzogen, sie wurden bei der Auswertung ausgeschlossen. Für die erhobenen Daten aus anderen Untersuchungen wurden keine Konsequenzen durch Therapie mit Ivermectin gezogen. Zwei Probanden gaben an, Onchozerkose-Knoten operativ entfernt bekommen zu haben. Sie wurden aus der Bewertung für diesen Parameter ausgeschlossen.

Bezüglich des Alters war ein kumulativer Effekt für die Ausprägung vieler Symptome zu erwarten. Onchozerkose-Knoten, Hautveränderungen, Pruritus und Sehstörungen zeigten eine eindeutige Häufigkeitszunahme im Alter. Die Ergebnisse für den „Skin snip“ waren in allen Altersgruppen weitgehend konstant. Für die serologische Untersuchung zeigten sich vom Alter unabhängige Schwankungen.

Der Wohnort beeinflusste vor allem die Exposition und Ausprägung der Onchozerkose für den Einzelnen. Zusätzlich war jedoch auch die unterschiedliche medizinische Versorgung abhängig vom Wohnort eine nicht zu vernachlässigende Einflussgröße. Personen aus dem näheren Umfeld des Krankenhauses von Logbikoy waren eher durch Aufklärungsmaßnahmen und Therapieaufrufe zu erreichen als weiter entfernt lebende Personen. Bei den Probanden mit Wohnort in direkter Nachbarschaft zum Fluss konnte häufig eine hohe parasitäre Belastung im "Skin snip" nachgewiesen werden.

4.5 Ergebnisse Epilepsie

Die Diagnose Epilepsie wurde ausschließlich mit Hilfe klinischer Daten gestellt. Die Anamnese zu Häufigkeit und Art von Anfällen, zum erstmaligen Auftreten und zur Therapie waren dabei die wesentlichen Informationen. Meist war eine Eigen- und Fremdanamnese möglich, selten fanden Konsultationen von Patienten ohne direkte Angehörige statt. Häufig handelte es sich auch um im Krankenhaus bereits bekannte Patienten. Der Einsatz von apparativen Methoden zur Epilepsie-Diagnostik waren sowohl aus Sorge um die gesellschaftliche Akzeptanz als auch aus Kostengründen nicht vorgesehen. Als wertvolle Informationsquellen hätten z.B. stichprobenhafte CCT-Untersuchungen dienen können. Gerade im Zusammenhang mit weitgehender Unkenntnis pathophysiologischer Zusammenhänge hätten makroskopische Aspekte aus der Bildgebung interessante Informationen bieten können. Weiter wäre bei Möglichkeit von Obduktion eine pathologische Aufarbeitung und Analyse von Gehirnpräparaten eine sehr interessante Informationsquelle. Im Mittelpunkt stehen dabei Fragestellungen um mikroskopische und makroskopische Auffälligkeiten. Als grundlegendes diagnostisches Mittel EEG-Ableitungen durchzuführen war ein naheliegendes Hilfsmittel. Auch wäre es mit einem begrenzten finanziellen Budget durchführbar gewesen. Trotzdem verzichtete die Studie auf den Einsatz eines EEG. Bei der Studienplanung wurden Erfahrungen der beteiligten Personen um diagnostische und therapeutische Interventionen, insbesondere den Kopf und das Gehirn des Menschen betreffend, zusammengetragen. Unter Berücksichtigung der kulturell andersartigen Krankheitswahrnehmung erschienen alle genannten Methoden problematisch und riskant für die

Compliance der Probanden. Außerdem sollte für die betroffenen Patienten und ihre Familien ein zusätzliches Auftreten von Problemen verursacht durch die Untersuchung vermieden werden.

Es erscheint möglich, dass eine Grunderkrankung die Mehrzahl von Epilepsie-Fällen in einer bestimmten Region bedingt. Insgesamt ist bezogen auf das gesamte Spektrum von Ursachen jedoch immer von mehreren Faktoren auszugehen, das Vorliegen nur einer Grunderkrankung als einzige Ursache ist eher unwahrscheinlich.

4.6 Assoziation von Onchozerkose und Epilepsie

Eine mögliche Verbindung zwischen den Erkrankungen Onchozerkose und Epilepsie an dem beschriebenen Fokus zu prüfen war Grundlage und Ziel dieser Arbeit. Versucht wurde eine von vielen vermutete Verbindung wissenschaftlich zu untersuchen und sie mit Hilfe anderer Studien einzuordnen.

Bei den durchgeführten Untersuchungen zeigte sich ein hoher Infektionsgrad und Grad an symptomatischer Onchozerkose bei fast allen Probanden unabhängig vom Auftreten von Epilepsie. Auffällig bei der Gruppe der Probanden mit Krampfanfallleiden (Patientengruppe) war eine häufig stärkere Belastung bezüglich des Erregers und der Symptome der Onchozerkose. Bei der "Skin snip"-Untersuchung zeigte der Gruppenvergleich eine teilweise deutlich höhere Belastung mit Mikrofilarien in der Patientengruppe. Hier wiesen 44,6 % aller Probanden mehr als fünf Mikrofilarien pro mikroskopischem Feld auf, in der Kontrollgruppe waren es lediglich 8,9 %.

Bei zwei Dritteln (66,7 %) aller Probanden der Kontrollgruppe waren bis zu fünf Mikrofilarien pro Feld nachweisbar, bei der Patientengruppe war es nur etwa die Hälfte (48,2 %).

In der Kontrollgruppe hatten 24,4 % einen negativen Test, in der Patientengruppe lediglich 7,2 %. In der Untergliederung für einzelne Altersklassen war die höhere Belastung mit Mikrofilarien in der Patientengruppe teilweise noch deutlicher feststellbar. Insgesamt zeigt sich beim Vergleich der Gruppen A und B ein signifikanter Unterschied für die Anzahl der gefundenen Mikrofilarien ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied besteht auch nach Untergliederung der Probandenkollektive für die

Probanden bis 14 Jahre ($p = 0,002$) und für die Probanden von 15 bis 24 Jahren ($p < 0,001$).

Auch waren bei der Suche nach Onchozerkose-Knoten häufiger Knoten bei den Probanden mit Epilepsie festzustellen. Bei den Probanden unter 14 Jahren hatten bereits 44,8 % in der Patientengruppe nachweisbare Knoten, in der Kontrollgruppe waren es 33,3 %. Deutlicher ist das Ergebnis bei den Probanden zwischen 15 und 24 Jahren. 44,1 % aller Probanden mit Epilepsie hatte in dieser Altersklasse nachweisbare Knoten, in der Kontrollgruppe dagegen nur 24,1 %. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Im Hinblick auf die Beurteilung von Hautveränderungen durch Onchozerkose wurden häufiger Auffälligkeiten bei der Patientengruppe festgestellt. Bei den Probanden unter 14 Jahre zeigten 43,3 % in der Patientengruppe Auffälligkeiten der Haut, die Kontrollgruppe lag leicht darunter (40,7 %). Bei den Probanden zwischen 15 und 24 Jahren war jedoch ein deutlicher Unterschied feststellbar. 52,6 % der Probanden mit Epilepsie zeigten Hautveränderungen, jedoch wiesen Probanden der gleichen Altersklasse ohne Epilepsie nur in 20,7 % der Fälle ähnliche Veränderungen auf. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,01$). Ebenfalls bestand ein signifikanter Unterschied für alle Probanden bis 34 Jahre ($p = 0,008$). Im Antikörpernachweis waren bei beiden Testen im Bereich höherer Antikörpertiter prozentual mehr Probanden aus der Patientengruppe betroffen.

Eine Reihe von Studien wurden in verschiedenen afrikanischen Ländern zu diesem Thema durchgeführt. Es ergaben sich sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Eine 2002 veröffentlichte Fallkontrollstudie aus Kamerun untersuchte die Mikrofilariendichte bei 72 Personen mit Epilepsie und bei 72 Kontrollpersonen. Die Prävalenz von Epilepsie korrelierte deutlich mit der Mikrofilariendichte der Population (Community microfilarial load), die Mikrofilariendichte bei der Gruppe der Personen mit Epilepsie war signifikant höher als bei den Kontrollpersonen (2).

1998 wurden aus einer Studienserie in Uganda Daten zu Inzidenzen von Epilepsie in Endemiegebieten für Onchozerkose veröffentlicht. Die Inzidenz war in Hochendemiegebieten verglichen mit Niedrigendemiegebieten signifikant erhöht (8).

Eine Studie von 1997 aus einem Endemiegebiet für Onchozerkose in Burundi zeigte, dass Onchozerkose am gleichen Ort bei Personen mit Epilepsie häufiger vorkam

(81,8 %) als bei Kontrollpersonen (68,3 %). Der Unterschied war im hyperendemischen Gebiet am deutlichsten ausgeprägt (11).

Eine weitere Veröffentlichung aus Uganda stammt aus dem Jahre 1992. In einem hyperendemischen Gebiet für Onchozerkose im Westen des Landes wurde eine signifikant höhere Infektionsrate mit Onchozerkose bei Personen mit Epilepsie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgestellt (16).

Zwei Artikel aus dem Jahre 1998, veröffentlicht zu Onchozerkose in Tansania, beschreiben das häufige Auftreten von Symptomen von Onchozerkose bei Personen mit Epilepsie, und ein vermehrtes Vorkommen von Epilepsie an bestimmten Foci für Onchozerkose im Lande (10,49).

Daneben wird bei einer Reihe weiterer Berichte und Veröffentlichungen eine Assoziation der beiden Erkrankungen erwähnt (3,9,13,20,97,119).

Wiederum andere Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede:

Eine Studie in Mali aus dem Jahre 2000 untersuchte 5243 Personen in 18 Dörfern. Sie wurden entsprechend dem Endemiegrad von Onchozerkose eingeteilt. Die Prävalenz von Epilepsie in Hochendemiegebieten war nicht signifikant höher als in Niedrigendemiegebieten. In der gleichen Studie wurden Personen mit Epilepsie mit jeweils zwei Kontrollpersonen verglichen. Es war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf klinische Onchozerkose-Zeichen festzustellen (5).

Eine weitere Studie aus dem Jahre 1999 liegt aus der Zentralafrikanischen Republik vor. Sie untersuchte insgesamt 561 Personen bezüglich Onchozerkose. Von den 187 Personen mit Epilepsie hatten 39,6 % Zeichen von Onchozerkose, bei den 374 Kontrollpersonen waren es 35,8 %. Die durchschnittliche Belastung mit Mikrofilarien betrug 26 Mikrofilarien pro mg "Skin snip" bei Personen mit Epilepsie, 24 bei den Kontrollpersonen. Der Unterschied beider Ergebnisse war nicht signifikant (6).

Eine weitere Studie wurde 1996 aus Burkina Faso veröffentlicht. Das Untersuchungsgebiet galt in den 70er Jahren als Hyperendemiegebiet für Onchozerkose. Nach Maßnahmen im Rahmen des Kontrollprogrammes (OCP) konnten Inzidenz und Prävalenz auf einen hypoendemischen Grad gesenkt werden. Die Prävalenz von Epilepsie war bei der Untersuchung in diesem Gebiet nur minimal höher als in einem Onchozerkose-freien Gebiet. Weiterhin gab es keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz der Onchozerkose bei Patienten mit Epilepsie und Personen aus der

Kontrollgruppe. Auch hier konnte keine Assoziation der beiden Erkrankungen festgestellt werden (12).

Eine Veröffentlichung aus dem Jahre 2004 überprüfte in einer Metaanalyse neun epidemiologische Studien aus afrikanischen Ländern zu der Verbindung Onchozerkose und Epilepsie. Das relative Risiko bei Onchozerkose eine Epilepsie zu entwickeln lag dabei bei 1,21 ($p = 0,06$). Die Analyse zeigte keinen Unterschied bezüglich des Endemiegrades von Onchozerkose in den Regionen. Somit konnte durch diese Untersuchung keine Bestätigung für eine Verbindung erzielt werden, wenngleich der Unterschied annähernd signifikant war (112).

Um eine Verbindung der Erkrankungen bezogen auf das Ursache-Wirkungs-Prinzip zu diskutieren ist neben epidemiologischen Untersuchungen auch eine kritische Betrachtung der gesamten Konstellation aus einem anderen Blickwinkel zu bedenken. Vorstellbar wäre auch, dass umgekehrt eine Epilepsie zu einer höheren Belastung mit Onchozerkose führen könnte. Im Rahmen von sozialer Ausgrenzung bis hin zu Vernachlässigung einzelner Patienten wäre eine vermehrte Exposition und Infektionsrate und -dichte denkbar.

Eine Untersuchung aus dem Jahre 2008 in Uganda weist auf die Gefahr möglicher Fehldiagnosen einer Onchozerkose-Infektion bei Patienten mit Epilepsie hin. Bei genauerer Prüfung eines in der klinischen Untersuchung festgestellten Onchozerkose – Knoten wurde oft in einer pathologischen Untersuchung als Ursache der Knotenbildung eine Zystizerkose ausgemacht (118).

Zu untersuchen bleiben pathophysiologische und pathogenetische Vorgänge. Es muss davon ausgegangen werden, dass besonders in für Onchozerkose hyperendemischen Gebieten eine hohe Belastung mit Mikrofilarien Auswirkungen auf das Zentralnervensystem haben und somit Krampfanfälle auslösen könnte. Dabei ist es möglich, dass Mikrofilarien bei Personen mit einem hohen parasitären Befall in Gewebe wie das Gehirn, die nicht zu den typischen Prädilektionsstellen gehören, vordringen. Anhaltspunkte für einen pathogenetischen Zusammenhang von adulten Filarien und Krampfanfällen ergeben sich aus den in der Literatur vorliegenden Erkenntnissen nicht. Es ist jedoch bekannt, dass Onchozerkose-Knoten auch im tieferliegenden Gewebe, z.B. im Bereich des Abdomens, vorkommen können (85). Somit ist von einem potentiellen Vorkommen in allen menschlichen Geweben auszugehen.

Eine Analyse aus dem Jahre 2006 diskutierte 4 mögliche Mechanismen, wie Onchozerkose zu manifesten Krampfanfällen und Epilepsie führen könnte (117). Das direkte Vorkommen im ZNS, die individuelle Pathogenität einzelner Stämme, die immunologische Antwort und Effekte des Schlafentzugs durch ständigen Juckreiz.

Ein direktes Auftreten von Mikrofilarien im menschlichen ZNS wurde für andere Filarienarten (*Loa loa*, *W. bancrofti*) gesichert beschrieben. Sowohl im Zusammenhang mit einer durchgeführten Behandlung gegen Filarien oder auch ohne vorangegangene Therapie ist das Auftreten von *O. volvulus* auf Gehirnebene möglich und schädigende Effekte vorstellbar. Hier könnte sowohl die Untersuchung von Liquor, bildgebende Maßnahmen wie auch Befunde aus Gewebeuntersuchung post mortem weiteren Aufschluss bringen.

Unterschiedliche klinische Manifestationen abhängig vom *O. volvulus*-Stamm wird als weiterer denkbarer Faktor für ein mehr oder weniger häufiges Auftreten von z.B. Krampfanfällen angenommen. Unterschiede in der Stärke der Symptome sind für die Schädigung am Auge abhängig vom *O. volvulus*-Stamm beschrieben. Somit ist auch ein Effekt bei Krampfanfällen und Epilepsien möglich, denkbar wären dadurch unterschiedliche Resultate der durchgeführten Untersuchungen bezüglich einer Verbindung beider Erkrankungen. Genotypische Untersuchungen in Verbindung mit Detektion und Analyse der klinischen Effekte könnte hier weitere Erkenntnisse hervorbringen.

Als weiterer Mechanismus wurden immunologische Effekte für möglich erachtet. Zytokin-vermittelte Veränderungen auf Gehirnebene mit Änderung der Aktivität bzw. der Exzitabilität sind beschrieben und im Tiermodell nachgewiesen. Es erscheint möglich, dass Zytokin-Konzentrationen je nach *O. volvulus*-Stamm variieren und so unterschiedliche Effekte verursachen. Ebenso erscheinen autoimmunologische Prozesse im Sinne einer Kreuzreaktion von *O. volvulus*-Antigenen und Gehirngewebe-Antigenen möglich.

Gestörter Schlaf oder Schlaflosigkeit können durch chronischen Pruritus infolge einer Onchozerkose-Infektion oder durch wiederkehrende Simuliumbisse verursacht oder verstärkt werden. Ein Effekt in der Krampfbereitschaft erscheint auch durch diesen Mechanismus möglich (117).

Festzuhalten bleibt bei der Diskussion der Verbindung von Onchozerkose und Epilepsie, dass auch Patienten mit Krampfanfällen regelmäßig mit Ivermectin behandelt werden sollten. Einwände, dass eine antimikrofiläre Therapie Krampfanfälle initiieren oder noch verstärken, können nicht bestätigt werden. Eine 2004 veröffentlichte Analyse bisher vorliegender Untersuchungen fand keine Berichte über relevante Nebenwirkungen. Allgemein sind weder eine prokonvulsive noch eine antikonvulsive Auswirkung zu erwarten. In einer Veröffentlichung aus Uganda wurde nach einer Ivermectin-Gabe eine Verbesserung der Krampfanfallssituation bei Betroffenen festgestellt (17), am ehesten durch eine Reduktion der Mikrofilarien.

Allgemein läßt sich zu der Behandlung mit Ivermectin sagen, daß außer bei einem aktuellen oder gerade stattgehabten Krampfanfall Epilepsiepatienten nicht aus Massenbehandlungen ausgeschlossen werden sollten (113).

Es bestehen eine Vielzahl von Hinweisen für eine Verbindung der Erkrankungen Onchozerkose und Epilepsie (15). Mehrere Studien haben deutliche Anhaltspunkte für einen Zusammenhang feststellen können, häufig mit signifikanten Unterschieden besonders für die Mikrofilariendichte der betroffenen Individuen. Auch unterstützt die durchgeführte Studie in der Region Sanaga-Maritime in Kamerun diese Hypothese. Zu möglichen pathogenetischen Zusammenhängen von Onchozerkose und Epilepsie liegen jedoch nur unzureichende Informationen vor.

Angesichts eines ausgeprägten Leidensdrucks vieler Patienten und den deutlichen Hinweisen für einen Zusammenhang zwischen den genannten Erkrankungen wäre es sehr wünschenswert, durch weitere Untersuchungen zu diesem Thema zusätzliche Erkenntnisse, insbesondere zu pathogenetischen Fragen, zu erlangen.

Detaillierte Untersuchungen unter Einbeziehung sämtlicher genannter Einflußgrößen zur Erörterung einer Assoziation von Onchozerkose und Epilepsie erscheinen notwendig. Sie werden bei der Diskussion häufig angemahnt (14).

5. Zusammenfassung

Ziel und Inhalt der Untersuchungen war es eine mögliche Verbindung zwischen den Erkrankungen Onchozerkose und Epilepsie in einem Gebiet des Departements Sanaga-Maritime in der Provinz Littoral in Kamerun herzustellen. Eine Fallkontrollstudie wurde mit insgesamt 188 Teilnehmern in einem für Onchozerkose endemischen Gebiet durchgeführt. Dabei wurden 98 Personen mit Krampfanfällen in ihrer Anamnese mit 90 Personen aus der Normalbevölkerung bezüglich typischer Symptome und Befunde der Onchozerkose verglichen. Vergleichspunkte waren anamnestische Angaben (Pruritus, Einschränkung des Sehvermögens), klinische Befunde (Onchozerkose-Knoten, Hautveränderungen) und Laboruntersuchungen (Skin snip, Serumantikörpertiter). Nach Berücksichtigung von Ausschlusskriterien erfolgte die Darstellung der gefundenen Ergebnisse zur Onchozerkose und der Vergleich der Studiengruppen zueinander. Serologisch wurden mittels Indirektem Immunfluoreszenztest Antikörper gegen Onchocerca-Antigen in 2 Testen bei 97,8 % (Test 1) bzw. 100 % (Test 2) aller Probanden nachgewiesen. Ein Nachweis von Mikrofilarien im "Skin snip" erfolgte bei 86,8 % aller Probanden. Palpatorisch wurden Onchozerose-Knoten bei 43,6 %, inspektorisch typische Hautveränderungen bei 44,3 % aller Probanden nachgewiesen. Anamnestisch berichteten 60,8 % aller Probanden über Pruritus und 28,2 % über Einschränkungen des Sehvermögens.

Der Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen zeigte teilweise deutliche Differenzen. Bei der "Skin snip"-Untersuchung hatten Probanden aus der Patientengruppe eine teilweise deutlich höhere Belastung mit Mikrofilarien als Probanden der Kontrollgruppe. In der Patientengruppe wiesen 44,6 %, in der Kontrollgruppe nur 8,9 % aller Probanden mehr als fünf Mikrofilarien pro mikroskopischem Feld auf. Bei etwa zwei Dritteln (66,7 %) aller Probanden der Kontrollgruppe und nur etwa der Hälfte (48,2 %) der Patientengruppe waren bis zu fünf Mikrofilarien pro Feld feststellbar. Insgesamt zeigt sich beim Vergleich der Gruppen A und B ein signifikanter Unterschied für die Anzahl der gefundenen Mikrofilarien ($p < 0,001$).

Auch waren Onchozerkose-Knoten häufiger bei Probanden mit Epilepsie festzustellen als in der Kontrollgruppe. In der Patientengruppe hatten 44,8 % Probanden unter 14 Jahre bereits nachweisbare Knoten, in der Kontrollgruppe waren es 33,3 %. Bei den

Probanden zwischen 15 und 24 Jahren hatten 44,1 % aller Probanden mit Epilepsie und nur 24,1 % aus der Kontrollgruppe nachweisbare Knoten. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Auch wurden Hautveränderungen durch Onchozerkose häufiger in der Patientengruppe festgestellt. Bei den Probanden unter 14 Jahre zeigten 43,3 % in der Patientengruppe und 40,7 % aus der Kontrollgruppe Auffälligkeiten der Haut. Im Alter zwischen 15 und 24 Jahren war ein deutlicherer Unterschied feststellbar. 52,6 % der Probanden mit Epilepsie und 20,7 % der Kontrollgruppe zeigten Hautveränderungen. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,01$). Ebenfalls besteht ein signifikanter Unterschied für alle Probanden bis 34 Jahre ($p = 0,008$).

Im Antikörpernachweis waren bei beiden Testen im Bereich höherer Antikörpertiter tendenziell mehr Probanden aus der Patientengruppe betroffen. Es lagen jedoch sehr individuelle Schwankungen für diese Parameter vor.

Wie bereits in bestehenden Studien geäußert wurde, muss ein Zusammenhang zwischen einer Infektion und Erkrankung an Onchozerkose und der nachfolgenden Entwicklung eines Krampfanfalleidens aufgrund der gefundenen Ergebnisse als sehr wahrscheinlich angenommen werden. Weitere Untersuchungen zu diesem Themenbereich, insbesondere zu pathogenetischen Hintergründen, sind erforderlich um die bisher gesammelten und vorliegenden Erkenntnisse zu ergänzen.

6. Anhang

6.1 Fragebogen der Hauptuntersuchung (Original in französischer Sprache):

STUDIEN-FRAGEBOGEN					Datum: (Untersuchungstag)
Name:					Nummer: (laufende No.)
Vorname:					
Alter:					
Geschlecht:					
Herkunftsort:					
Beruf:					
KRAMPFANFÄLLE:					
Anzahl:					Gruppe A Gruppe B
Art/ Beschreibung:					
Beginn:					
Letztes Ereignis:					
Antiepileptische Therapie:					
ONCHOZERKOSE					
	Negativ	Leicht	Mittel	Schwer	Keine Probe vorh./ Anmerkungen
Sehstörungen:					
Neurologische Störungen:					
Juckreiz:					
Hautveränderungen:					
Subkutane Knoten:		Anzahl/ Lokalisation:			
Skin snip (Wert):					
Serum (Wert):					
Behandlung (Mectizan)					
Beginn/ Erste Einnahme:					Anzahl/ Letzte Einnahme:

6.3 Herkunftsorte der Probanden:

NAME DES ORTES	ANZAHL DER PROBANDEN		
	GRUPPE A	GRUPPE B	GESAMT
Kikot	17	7	24
Ndomdjengue	9	13	22
Bilangue	11	8	19
Mbay	7	12	19
Logbikoy	1	13	14
Binoum	11	3	14
Nyanon	6	7	13
Nyabamlan	7	1	8
Ndogbikim	2	4	6
Nsinglibado	1	4	5
Ndeme	2	3	5
Nsingpague	3	2	5
Pendiki	3	1	4
Nsongnbok	1	2	3
Batanga	2	1	3
Nyahendel	3	0	3
Mbola	2	0	2
Logmandeng	0	2	2
Nyasseng	2	0	2
Nsingnbongo	2	0	2
Pentome	1	1	2
Nyakelle	0	2	2
Nyambat	1	0	1
Bolikol	1	0	1
Ndogbatogue II	1	0	1
Hock	0	1	1
Pentome II	1	0	1
Nsongnbok II	1	0	1
Likoumbian	0	1	1
Bisseng	0	1	1
Ndom	0	1	1
GESAMT	98	90	188

6.4 Materialien zur Durchführung des “Skin snip“ und IIFT:

Für den Skin snip (Entnahme bis Beurteilung), Bezeichnung mit „●“

Für die Serumgewinnung (Abnahme und Serumgewinnung), Bezeichnung mit „*“

Labormaterial:

- Sterile Kanüle Braun Sterican® (0.90 x 40 mm)●*
- Einmalspritze Braun® (10 ml)*
- Zentrifugationsröhrchen (8 ml, Konusform, Kunststoff)*
- Einmalpipetten (5/ 10 ml, Kunststoff)*
- Transportröhrchen Nunc® (1,8 ml, U-Form mit Schraubverschluss)*
- Rasierklinge Gillette® (halbiert durchbrochen)●
- Objektträger (7.4 x 2.5 cm) und Deckglas (2.5 x 2.5 cm)●
- Tupfer und Einmalhandschuhe●*

Lösungen:

- Physiologische Kochsalzlösung●
- Alkohol zur Hautdesinfektion●*

Laborgeräte:

- Lichtmikroskop Zeiss® (10- fache Vergrößerung)●
- Handzentrifuge Hettich® 1011 (4-fach)*
- Gasgefrierschrank (- 18°C)*
- Transport-Kühlbox Coleman® mit Kühlelementen*

Materialien zur Durchführung des IIFT

Labormaterial:

- Objektträger medco® (8-Loch) Ausführung B
- Deckgläser (24 x 50 mm)
- Einfach-Pipetten (Eppendorf®)
- Multichannel-(12-fach)-Transferpipette (Brand®)
- Mikrotiterplatte (96 Nöpfchen, U-Form)
- Einmalhandschuhe, Pipettenspitzen

Antigen und Fluoreszenzfarbstoff:

- weibliche Makrofilarien (*Onchocerca ochengi*) in Mausmuskel
- Fluoline-<H>, Antihuman-Globulin, flüssig,
Fluoreszein-markiert: FITC-konjugiert,
Best.Nr. 75603, bioMérieux®

Lösungen:

- Methanol zur Analyse / Merck®
- PBS-Puffer (pH 7,2) 30 g Dinatriumhydrogenphosphat-12-hydrat
 5,26 g Natriumdihydrogenphosphat
 90 g NaCl pro 10 Liter Ansatz
- Evansblue-Gebrauchslösung (1:10.000 in PBS-Puffer)
 Evansblue (Merck®), Art. Nr. 70207346
- Glycerin für die Mikroskopie (Merck®), Art. Nr. 1.04095

Laborgeräte:

- Kryostat Leica® CM 3050
- Zeiss®>Axioskop<
- Durchlicht- und Auflichtfluoreszenz
- Inkubationsschrank (+ 37 °C)
- Gefrierschrank Liebherr® (- 20°C)

7. Literaturverzeichnis:

1. Kamgno J., Pion SD., Boussinesq M.: Demographic impact of Epilepsy in Africa: results of a 10-year cohort study in a rural area of Cameroon. *Epilepsia*.2003 Jul;44(7):956-63.
2. Boussinesq M., Pion SD., Demanga-Ngangue, Kamgno J.: Relationship between onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Mbam Valley, Republic of Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002 Sep-Oct;96(5):537-41.
3. Kaiser C., Benninger C., Asaba G., Mugisa C. Kabagambe G., Kipp W., Rating D.: Clinical and electro-clinical classification of epileptic seizure in west Uganda. *Bull Soc Pathol Exot.* 2000;93(4):255-9.
4. Arborio S., Dozon JP.: Sociocultural dimension of epilepsy (kirikirimasien) in a Bambara rural area (Mali). *Bull Soc Pathol Exot.* 2000;93(4):241-6.
5. Farnarier G., Diop S., Coulibaly B., Arborio S., Dabo A., Diakite M., Traore S., Banou A., Nimaga K., Vaz T., Doumbo O.: Onchocerciasis and epilepsy. Epidemiological survey in Mali. *Med Trop (Mars).* 2000;60(2):151-5.
6. Druet-Cabanac M., Preux PM., Bouteille B. Bernet-Bernady P., Dunand J., Hopkins A., Yaya G., Tabo A., Sartoris C., Macharia W., Dumas M.: Onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Central African Republic. *Am J Epidemiol.* 1999 Mar 15;149(6):565-70.
7. Duke BO.: Onchocerciasis, epilepsy and hyposexual dwarfism. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998 Mar-Apr;92(2):236.
8. Kaiser C., Asaba G., Leichsenring M., Kabagambe G.: High incidence of epilepsy related to onchocerciasis in West Uganda. *Epilepsy Res.* 1998 May;30(3):247-51.

9. Burnham G.: Onchocerciasis. *Lancet*. 1998 May 2;351(9112):1341-6.
10. Maegga B.: Onchocerciasis in Tanzania. *Sante*. 1998 Jan-Feb;8(1):49-50.
11. Newell ED., Vyungimana F., Bradley JE.: Epilepsy, retarded growth and onchocerciasis, in two areas of different endemicity of onchocerciasis in Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997 Sep-Oct;91(5):525-7.
12. Kabore JK., Cabore JW., Melaku Z., Druet-Cabanac M., Preux PM.: Epilepsy in a focus of onchocerciasis in Burkina Faso. *Lancet*. 1996 Mar 23;347(9004):836.
13. Kaiser C., Kipp W., Asaba G., Mugisa C., Kabagambe G., Rating D., Leichsenring M.: The prevalence of epilepsy follows the distribution of onchocerciasis in a west Ugandan focus. *Bull World Health Organ*. 1996;74(4):361-7.
14. Kilian AH.: Onchocerciasis and epilepsy. *Lancet*. 1994 Apr 16;343(8903):983.
15. Kipp W., Kasoro S. Burnham G.: Onchocerciasis and epilepsy in Uganda. *Lancet*. 1994 Jan 15;343(8890):183-4.
16. Ovuga E., Kipp W., Mungherera M., Kasoro S.: Epilepsy and retarded growth in a hyperendemic focus of onchocerciasis in rural western Uganda. *East Afr Med J*. 1992 Oct;69(10):554-6.
17. Kipp W., Burnham G., Kamugisha J.: Improvement in seizures after ivermectin. *Lancet*. 1992 Sep 26;340(8822):789-90.
18. Köhler M.: Karte des Canton Basso (Zeichnung nach Vorlage der Distriktverwaltung) 2002.
19. Adamolekun B.: The aetiologies of epilepsy in tropical Africa. *Trop Geogr Med* 1995;47(3):115-7.

20. Adamolekun B., Akinsola AA., Onayemi O.: Seizures associated with filariasis. *Cent Afr J Med.* 1993 Dec;39(12):264-5.
21. Glickman LT., Magnaval JF.: Zoonotic roundworm infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1993 Sep;7(3):717-32.
22. Pion SD., Kamgno J., Demanga-Ngangue, Boussinesq M.: Excess mortality associated with blindness in the onchocerciasis focus of the Mbam Valley, Cameroon. *Ann Trop Med Parasitol.* 2002 Mar;96(2):181-9.
23. Jilek-Aall L., Rwiza HT.: Prognosis of epilepsy in a rural African community: a 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania. *Epilepsia* 1992 Jul-Aug;33(4):645-50.
24. Nsengiyumva G., Druet-Cabanac M., Ramanankandrasana B., Bouteille B., Nsizabira L., Preux PM.: Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, east Africa. *Epilepsia.* 2003 Jul;44(7):950-5.
25. Birbeck GL., Kalichi EM.: The functional status of people with epilepsy in rural sub-Saharan Africa. *J Neurol Sci.* 2003 May 15;209(1-2):65-8.
26. Tekle-Haimanot R., Forsgren L., Eksted J.: Incidence of epilepsy in rural central Ethiopia. *Epilepsia.* 1997 May;38(5):541-6.
27. Boussinesq M., Prod'hon J., Chippaux JP., Quillevere D.: Long-term effect of a single dose of ivermectin on skin microfilarial density in an endemic onchocerciasis area of North Cameroon. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1993 Sep;73(3):189-96.
28. Piechulek H., Aldana JM., Banos MT.: Ocular pathology in the rain forest (Cameroon). *Med Trop (Mars).* 1993 Jan-Mar;53(1):23-31.

29. Puri V., Sharma DK., Kumar S., Choudhury V., Gupta RK., Khalil A.: Neurocysticercosis in children. *Indian Pediatr* 1991 Nov;28(11):1309-17.
30. Del Brutto OH., Santibanez R., Noboa CA., Aguirre R., Diaz E., Alacron TA.: Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992 Feb;42(2):389-92.
31. Dansey RD., Hay M., Cowie RL.: Seizures and neurocysticercosis in black men. *S Afr Med J* 1992 Apr 18;81(8):424-5.
32. Monteiro L., Nunes B., Mendonca D., Lopes J.: Spectrum of epilepsy in neurocysticercosis: a long-term follow-up of 143 patients. *Acta Neurol Scand* 1995 Jul;92(1):33-40.
33. Carpio A., Santillan F., Leon P., Flores C., Hauser WA.: Is the course of Neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents? *Arch Intern Med* 1995 Oct 9;155(18):1982-8.
34. Gark RK.: Drug treatment of neurocysticercosis. *Natl Med J India* 1997 Jul-Aug;10(4):173-7.
35. Del Brutto OH.: No title available. *Rev Neurol* 1999 Sep 1-15;29(5):456-66.
36. Schantz PM., Moore AC., Munoz JL., Hartman BJ., Schaefer JA., Aron AM., Persaud D., Sarti E., Wilson M., Flisser A.: Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *N Engl J Med* 1992 Sep 3;327(10):692-5.
37. Sanchez AL., Lindback J., Schantz PM., Sone M., Sakai H., Medina MT., Ljungstrom I.: A population-based, case-control study of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 Apr;93(3):247-58.

38. Font Puig C., Ruiz Postigo JA., Munoz Batet C., Pardos Arnal F., Corachan Cuyas M.: Neurocysticercosis in Spain. Apropos 4 cases seen in immigrant patients from endemic countries. *An Med Interna* 1999 Feb;16(2):89-91.
39. Carpio A., Escobar A., Hauser WA.: Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 1998 Oct;39(10):1025-40.
40. Andriantsimahavandy A., Lesbordes JL., Rasoaharimalala B., Peghini M., Rabarijaona L., Roux J., Boisier P.: Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop Med Int Health* 1997 Aug;2(8):741-6.
41. Saporiti A., Brocchieri A., Grignani G.: Neurocysticercosis and epilepsy. Description of a clinical case. *Minerva Med* 1994 Jul-Aug;85(7-8):403-7.
42. Bauer TM., Bruhwiler J., Aschwanden M., Wagner S., Schwander J.: Neurocysticercosis. *Dtsch Med Wochenschr* 1994 Feb 11;119(6):175-9.
43. Arruda WO.: Etiology of epilepsy. A prospective study of 210 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1991 Sep;49(3):251-4.
44. Waruiru CM., Newton CR., Forster D., New L., Winstanley P., Mwangi I., Marsh V., Winstanley M., Snow RW., Marsh K.: Epileptic seizures and malaria in Kenyan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 Mar-Apr;90(2):152-5.
45. Crawley J., Smith S., Kirkham F., Muthinji P., Waruiru C., Marsh K.: Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malaria. *QJM* 1996 Aug;89(8):591-7.
46. Bergen DC.: Preventable neurological diseases worldwide. *Neuroepidemiology* 1998;17(2):67-73.

47. Rwiza HT., Kilonzo GP., Haule J., Matuja WB., Mteza I., Mbena P., Kilima PM., Mwaluko G., Mwang'ombola R., Mwaijande F., et al.: Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia* 1992 Nov-Dec;33(6):1051-6.
48. Senanayake N., Roman GC.: Neurological complications of malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 Dec;23(4):672-80.
49. Jilek-Aall L.: Summary of Dr. Louise Jilek-Aall's Epilepsy Clinic and Epilepsy Research in Mahenge, Tanzania East-Africa. (<http://mentalhealth.com>) copyright 1995-2003 by Phillip W. Long, M.D. Published 1998 Nov.
50. Garcia HH., Gonzalez AE., Evans CA., Gilman RH., Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):547-56.
51. Narula G., Bawa KS.: Neurocysticercosis—New Millenium, ancient disease and unending debate. *Indian J Pediatr*. 2003 Apr;70(4):337-42.
52. Carpio A.: Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis*. 2002 Dec;2(12):751-62.
53. Zoli A., Shey-Njila O., Assana E., Nguekam JP., Dorny P., Brandt J., Geerts S.: Regional status, epidemiology and impact of *Taenia solium* cysticercosis in Western and Central Africa. *Acta Trop*. 2003 Jun;87(1):35-42.
54. Danesi MA.: Classification of the epilepsies: an investigation of 945 patients in a developing country. *Epilepsia*. 1985 Mar-Apr;26(2):131-6.
55. Köhler M. *Eigene Bilder und Skizzen*. 2002/2003.
56. Osuntokun BO.: Malaria and the nervous system. *Afr J Med Med Sci*. 1983 Sep-Dec;12(3-4):165-72.

57. Diop AG., de Boer HM., Mandlhate C., Prilipko L., Meinardi H.: The global campaign against epilepsy in Africa. *Acta Trop.* 2003 Jun;87(1):149-59.
58. Boatman BA., Toe L., Alley ES., Dembele N., Weiss N., Dadzie KY.: Diagnostics in onchocerciasis: future challenges. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998 Apr;92 Suppl 1:S41-5.
59. Jardim E., Takayanagui OM.: Epilepsy and chronic Chagas disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 1981 Mar;39(1):32-41.
60. Eddleston, Davidson, Brent, Wilkinson: Onchocerciasis (Chapter 14). *Oxford Handbook of Tropical Medicine, Third Edition 2008: 572.*
61. Scrimgeour EM., Gajdusek DC.: Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. A review. *Brain.* 1985 Dec;108 (Pt4):1023-38.
62. Bissessur S., Minderhoud JM.: Two cases of schistosomiasis. *Clin Neurol Neurosurg.* 1985;87(3):213-7.
63. Goasguen J., Antoine HM., Saliou P., Herbelleau T., Putz DM., Jallon PM., Bacquet C.: Cerebral bilharziasis caused by *Schistosoma mansoni*. *Rev Neurol (Paris).* 1984;140(4):293-5.
64. Hayashi M.: Clinical studies on cerebral schistosomiasis japonica in the Philippines. *Bull Tokyo Med Dent Univ.* 1979 Dec;26(4):287-97.
65. Yazar S., Arman F., Yalcin S., Demirtas F., Yaman O., Sahin I.: Investigation of probable relationship between *Toxoplasma gondii* and cryptogenic epilepsy. *Seizure.* 2003 Mar;12(2):107-9.

66. Vutova K., Peicheva Z., Popova A., Markova V., Mincheva N., Todorov T.: Congenital toxoplasmosis: eye manifestation in infants and children. *Ann Trop Paediatr.* 2002 Sep;22(3):213-8.
67. Stommel EW., Seguin R., Thadani VM., Schwartzman JD., Gilbert K., Ryan KA., Tosteson TD., Kasper LH.: Cryptogenic epilepsy: an infectious etiology? *Epilepsia.* 2001 Mar;42(3):436-8.
68. Taylor MJ.: Wolbachia in the inflammatory pathogenesis of human filariasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Jun;990:444-9.
69. Borsboom GJ., Boatin BA., Nagelkerke NJ., Agoua H., Akpoboua KL., Alley EW., Bissan Y., Renz A., Yameogo L., Remme JH., Habbema JD.: Impact of ivermectin on onchocerciasis transmission: assessing the empirical evidence that repeated ivermectin mass treatment may lead to elimination/eradication in West-Africa. *Filaria J.* 2003 Mar 24;2(1):8.
70. Kollo B., Mather FJ., Cline BL.: Evaluation of alternate methods of rapid assessment of endemicity of *Onchocerca volvulus* in communities in southern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg.* 1995 Sep;53(3):243-7.
71. Carod FJ., Vazquez-Cabrera C.: Magical thinking and epilepsy in traditional indigenous medicine. *Rev Neurol.* 1998 Jun;26(154):1064-8.
72. Caumes E., Danis M., Mouchet J.: Médecine Tropicale. Marc Gentilini. *Medicine-Sciences Flammarion* 1993;196-221.
73. WHO Fact Sheet No. 95, Revised February 2000: Onchocerciasis (River blindness). <http://www.who.int/int-fs/en/fact095.html>.
Letzter Aufruf Oktober 2001.

74. Nettleman M., Kalra A.: Onchocerciasis. Updated: Apr 16, 2009.
<http://www.emedicine.medscape.com/article/224309-overview>.
Letzter Aufruf Juli 2009.
75. The Africa Guide-Map of Africa. 2009. <http://www.africaguide.com/afmap.htm>.
Letzter Aufruf Juli 2009.
76. Cameroon Travel Information and Travel Guide. 2003. Lonely Planet.
<http://www.lonelyplanet.com/cameroon>.
Letzter Aufruf Dezember 2003.
77. Eckert J.: Helminthen. Kayser, Kurt, Bienz, Eckert, Zinkernagel. Medizinische Mikrobiologie. Thieme, 9. Auflage 1998;557-618.
78. Gleixner C., Müller M., Wirth S.: Neurologie und Psychiatrie. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2. Auflage 2000/2001;46-63.
79. Planell Garcia X.: Onchocercosis o ceguera de los rios: manifestaciones clinicas y tratamiento con ivermectin en el distrito de Ndom (bosque) y en el Bafia (sabana). Regiones del sur de Camerun. Universidad Autonoma de Barcelona Dec 1992.
80. Prytherch H., Krumme B.: Onchocerciasis in emergencies. NOHA-Master. Joint European Master`s in International Humanitarian Action, Ruhr-University of Bochum. 2001.
81. Eichner M.: Onchocerca volvulus (Nematoda, Filarioidea) und Simulium damnosum Komplex (Diptera): Die Entwicklung intrathorakal injezierter Mikrofilarien in unterschiedlichen Vektorspezies Kameruns. Diplomarbeit, Fakultät für Biologie der Universität Tübingen 1989.
http://www.uni-tuebingen.de/modeling/Mod_abs_02_en.html.
Letzter Aufruf Juli 2009.

82. WHO. Part B: water-associated vector-borne diseases, with emphasis on the vector. Environmental Management for Vector Control. 1988. <http://www.who.int/>
Letzter Aufruf 2003.
83. Butler JF.: Black flies. Publication Number: EENY-30, Publication Date: June 1998. Last revision January 2007. Copyright 1998-2007 University of Florida. <http://entnem.ufl.edu/creatures/livestock/bfly.htm>.
Letzter Aufruf Juli 2009.
84. Renz A.: Mikroepidemiologie der menschlichen Onchozerkose in der kameruner Savanne. Institut für Tropenmedizin, Tübingen u. Medical Research Station, Kumba, Kamerun. 2001.
85. Manson-Bahr P., Apter F.: Manson's Tropical Diseases. Baillière Tindall, 18th Edition 1982;148-180.
86. WHO. Onchocerciasis control in the WHO African Region: current situation and way forward (AFR/RC57/5). July/August 2007.
Annex 1: The Yaounde Declaration on Onchocerciasis Control in Africa.
Draft Resolution (AFR/RC57/WP/3). <http://www.afro.who.int/rc57/>
Letzter Aufruf Juli 2009.
87. Krumme B.: Onchozerkose und ihre Kontrolle in Not und Katastrophen. Vortrag, 20. Tropenmedizinisches Kolloquium, Missionsärztliches Institut, Würzburg. März 2001.
88. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 257. Auflage, De Gruyter, 1994.
89. Onchocerca volvulus: The causative agent of river blindness. The Filarial Genome Network. [Http://www.nematodes.org/fgn/pnb/oncvol.html#path](http://www.nematodes.org/fgn/pnb/oncvol.html#path).
Letzter Aufruf Juli 2009.

90. WHO/tdr. Life-cycle of onchocerca volvulus.
<http://www.who.int/tdroid/diseases/oncho/lifecycle.htm>. Letzter Aufruf Juli 2009.
91. WHO/tdr. Onchocerciasis disease information.
<http://www.who.int/tdroid/diseases/oncho/diseaseinfo.htm>.
Letzter Aufruf Juli 2009.
92. WHO/tdr. Strategic direction for research. Disease burden and epidemiological trends. <http://www.who.int/tdr>. WHO February 2002. Letzter Aufruf 2003.
93. WHO fact sheet No. 165/166/167/168, Revised February 2001. Epilepsy (multiple sites). <http://www.who.int/int-fs/en/> Letzter Aufruf 2003.
WHO fact sheet No. 999, January 2009. Epilepsy.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.
Letzter Aufruf Juli 2009.
94. Krishnakumar A.: Dealing with epilepsy. *Medicine. Frontline* Volume 17–Issue 21, Oct. 14-27, 2000. <http://www.hindu.com/fline/fl1721/17210890.htm>. Letzter Aufruf Juli 2009.
95. WHO. Dakar conference adopts the african declaration on epilepsy as global campaign against epilepsy is launched in Africa. Press release WHO/30 4 May 2000. <http://www.who.int>. Letzter Aufruf 2003.
96. Fischer P., Kipp W., Bamuhiga J., Binta-Kahwa J., Kiefer A., Buttner DW.: Parasitological and clinical characterisation of Simulium neavei-transmitted onchocerciasis in western Uganda. *Trop Med Parasitol.* 1993 Dec;44(4):311-21.
97. Crump A.: Onchocerciasis: outstanding, innovative disease control solution meets a minor hitch. WHO/tdr/appropriate technology photofeature (No.4). <http://www.who.int>. May 2003. Letzter Aufruf 2003.

98. Pischke S., Büttner DW., Liebau E., Fischer P.: An internal control for the detection of *Onchocerca volvulus* DNA by PCR-ELISA and rapid detection of specific PCR products by DNA Detection Test Strips. *TM & IH* 2002;7(6):526-31.
99. WHO. Onchocerciasis (river blindness). Report from twelfth InterAmerican Conference on Onchocerciasis, Manaus, Brazil. *WHO/wer* 2003;78:361-4.
100. Kirsten C.: Mündliche Erklärungen und Information. Abteilung für Tropenhygiene und öffentliches Gesundheitswesen, Hygieneinstitut, Universität Heidelberg. 2001-2004.
101. Boakye A., Boatin B.: The current state of the onchocerciasis control programme in West Africa. *Tropical Doctor*, 2003;33:209-214.
102. Photo Simulium J. Butler, University of Florida, <http://entnem.ufl.edu>. 2007. Letzter Aufruf Juli 2009.
103. WHO. A suitable macrofilaricide? Moxidectin shows potential for use in human onchocerciasis and filariasis. *TDRnews* No. 62- June 2000. <http://www.who.int/tdroid/publications/tdrnews/news62/default.htm>. Letzter Aufruf Juli 2009.
104. WHO. How feasible is it to eliminate onchocerciasis transmission with ivermectin treatment? *TDRnews* No. 67- Feb 2002. <http://www.who.int/tdroid/publications/tdrnews/news67/oncho-transmission.htm>. Letzter Aufruf Juli 2009.
105. Fuchs R.: Kamerun. Reise Know-How. 5., aktualisierte und erweiterte Auflage 2007. Reise Know-How Verlag P. Rump GmbH, Bielefeld.
106. WHO. <http://www.who.int/blindness/partnerships/> (vers. Seiten) 2009. Letzter Aufruf Juli 2009.

107. WHO. <http://www.who.int> (who/tdr/ocp) 2003.
Letzter Aufruf 2003.
108. Atlas of Medical Parasitology (Carlo Denegri Foundation)
<http://www.cdfound.to.it/> 2009.
Letzter Aufruf Juli 2009.
109. CDC DPDx Filariasis Image Library. <http://www.dpd.cdc.gov/> 2009
Letzter Aufruf Juli 2009.
110. WHO. <http://apps.who.int/tdr> (TDR Image library) 2003/2009.
Letzter Aufruf Juli 2009.
111. Hahn JM.: Epileptische Anfälle. Checkliste Innere Medizin, 2. Überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme 1998:644-5.
112. Druet-Cabanac M., Boussinesq M., Dongmo L., Farnarier L., Bouteille B., Preux PM.: Review of epidemiological studies searching for a relationship between onchocerciasis and epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2004 May-Jun;23(3):144-9.
113. Twum-Danso NA. Mass treatment of onchocerciasis with ivermectin: should people with epilepsy and/ or growth-retardation syndromes be excluded?
Ann Trop Med Parasitol. 2004 Mar; 98(2):99-114.
114. Seneca (Seneca eLearn). Mikrofilarie im Auge. <http://www.seneca.on.ca/> 2004.
Letzter Aufruf 2004.
115. WHO. Cameroon. Onchocerciasis status.
<http://www.who.int/apoc/countries/cmr/en/index.html>. 2009.
Letzter Aufruf Juli 2009.

116. De Bittencourt P: Relationship between Epilepsy and Tropical Diseases. *Epilepsia*. 1994; 35(1):89-93.
117. Marin B., Boussinesq M., Druet-Cabanac M., Kamgno J., Bouteille B., Preux P.M.: Onchocerciasis-related epilepsy? Prospects at a time of uncertainty. *Trends in Parasitology*, Vol.22 No.1 January 2006.
118. Katabarwa M., Lakwo T., Habumogisha P., Richards F., Eberhard M.: Short Report: Could Neurocysticercosis Be the Cause of “Onchocerciasis-Associated“ Epileptic Seizures? *Am J Trop Med Hyg*, 78(3), 2008, pp.400-401.
119. Kaiser C., Asaba G., Kasoro S., Rubaale T., Kabagambe G., Mbabazi M.: Mortality from epilepsy in an onchocerciasis-endemic area in West Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, vol. 101, pp. 48-55.
120. WHO. Elimination of river blindness feasible: WHO study shows that areas in Mali and Senegal require no further mass treatment. <http://apps.who.int/tdr>. TDR press release, 21 July 2009. Letzter Aufruf Juli 2009.
121. WHO. New drug for river blindness begins Phase 3 clinical trial. Moxidectin could dramatically speed up elimination of disease across Africa. <http://apps.who.int/tdr>. WHO press release, 1 July 2009. Letzter Aufruf Juli 2009.
122. WHO. Achievements of Community-directed treatment with ivermectin (CDTI). 2009. <http://www.who.int/apoc>. Letzter Aufruf Juli 2009.

Verzeichnis (Abbildungen, Tabellen, Diagramme):

Abbildungen:

Abb. 1: Verbreitungsgebiete der Onchozerkose	Seite 3
Abb. 2: Mikrofilarien im Skin snip	Seite 4
Abb. 3: Makrofilarie im Knoten	Seite 4
Abb. 4: Larvenstadium von Simulium	Seite 6
Abb. 5: Adulte Kriebelmücke	Seite 6
Abb. 6: Brutplätze von Simulium	Seite 6
Abb. 7: Lebenszyklus von Onchocerca volvulus	Seite 8
Abb. 8: Lizard skin	Seite 10
Abb. 9: Leopardenhaut	Seite 10
Abb. 10: Hanging groins	Seite 11
Abb. 11: Onchozerkose-Knoten	Seite 11
Abb. 12: Mikrofilarien im Auge (schemat.)	Seite 11
Abb. 13: Mikrofilarien im Auge	Seite 12
Abb. 14: Hornhauttrübung	Seite 12
Abb. 15: Vektorkontrollmaßnahmen	Seite 19
Abb. 16: Ivermectin-Massentherapie	Seite 19
Abb. 17: Verbreitungsgebiete der Onchozerkose-Kontrollprogramme	Seite 22
Abb. 18: Länder des OCP	Seite 23
Abb. 19: Länder des APOC	Seite 23
Abb. 20: Therapiezahlen für Massenbehandlungen mit Ivermectin	Seite 24
Abb. 21: Karte Afrikas	Seite 42
Abb. 22: Karte Kameruns	Seite 42
Abb. 23: Karte des Canton Basso	Seite 44
Abb. 24: Entnahme eines Skin snip (1)	Seite 53
Abb. 25: Entnahme eines Skin snip (2)	Seite 53
Abb. 26: Mikrotiterplatte (schemat.)	Seite 56
Abb. 27: Mikrotiterplatte	Seite 56
Abb. 28: Objektträger (schemat.)	Seite 56

Abb. 29: Präparat 28 nativ	Seite 58
Abb. 30: Präparat 4 negativ	Seite 58
Abb. 31: Präparat 6 C und EPM positiv	Seite 58
Abb. 32: Präparat 30 EPM positiv	Seite 58

Tabellen:

Tab. 1: Einteilung der Epilepsien	Seite 31
Tab. 2: Ergebnisse der Vorstudie zu Onchozerkose	Seite 59
Tab. 3: Verteilung der Probanden nach Alter und Geschlecht	Seite 61
Tab. 4: Datum der letzten Ivermectin-Therapie	Seite 65
Tab. 5: Skin snip-Ergebnis	Seite 68
Tab. 6: Onchozerkose-Knoten (palpatorisch nachgewiesen)	Seite 73

Diagramme:

Diagramm 1: Altersverteilung aller Probanden	Seite 61
Diagramm 2: Altersverteilung der Gruppe A	Seite 62
Diagramm 3: Altersverteilung der Gruppe B	Seite 62
Diagramm 4: Korrigierte Altersverteilung der Gruppe A	Seite 63
Diagramm 5: Korrigierte Altersverteilung der Gruppe B	Seite 63
Diagramm 6: Positive Ergebnisse bei Symptomen und Befunden der Onchozerkose	Seite 64
Diagramm 7: Serumantikörpertiter für alle Probanden	Seite 66
Diagramm 8: Antikörpernachweis 1 im Vergleich der Gruppen A und B	Seite 66
Diagramm 9: Antikörpernachweis 2 im Vergleich der Gruppen A und B	Seite 67
Diagramm 10: Skin snip-Ergebnis für alle Probanden (1)	Seite 69
Diagramm 11: Skin snip-Ergebnis für alle Probanden (2)	Seite 69
Diagramm 12: Skin snip-Ergebnis für die Gruppen A und B (Alter bis 34 Jahre)	Seite 70

Diagramm 13: Skin snip-Ergebnis für die Gruppen A und B (Alter bis 14 Jahre)	Seite 71
Diagramm 14: Skin snip-Ergebnis für die Gruppen A und B (Alter 15 bis 24 Jahre)	Seite 72
Diagramm 15: Tastbare Knoten in Altersklassen	Seite 74
Diagramm 16: Tastbare Knoten im Vergleich der Gruppen A und B	Seite 74
Diagramm 17: Hautveränderungen bei allen Probanden	Seite 75
Diagramm 18: Hautveränderungen im Vergleich der Gruppen A und B	Seite 76
Diagramm 19: Pruritus bei allen Probanden	Seite 77
Diagramm 20: Sehstörungen bei allen Probanden	Seite 78
Diagramm 21: Altersverteilung der Probanden mit Epilepsie	Seite 79
Diagramm 22: Beginn der Krampfanfälle	Seite 80
Diagramm 23: Antiepileptische Therapie	Seite 81