

Institut für Tropenmedizin Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Bienzle

**Die genitale Bilharziose der Frau
Untersuchungen zu biomedizinischen,
epidemiologischen
und sozialmedizinischen Aspekten in Tansania**

HABILITATIONSSCHRIFT

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Epidemiologie von Tropenkrankheiten

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. vet. Gabriele Poggensee
geboren am 27. April 1956 in Heidelberg

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1 Prof. Dr. med. E. C. Reisinger
2. Prof. Dr. med. R. Sauerborn

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrages: 05.11.2002



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	12
Erster Teil	16
1. Die Gesundheit von Frauen in Ländern der Dritten Welt	16
1.1 Die Determinanten der Gesundheit	16
1.2 tropenerkrankungen bei frauen	23
2. Die Bilharziose	26
2.1 Die Geschichte der Bilharziose	26
2.2 Die Epidemiologie der Bilharziose	28
2.3 Der Parasit	30
2.4 Die Entwicklung im Endwirt und Zwischenwirt	32
2.5 Das Krankheitsbild und DER Verlauf DER BILHARZIOSE	33
2.5.1 Penetration der Zerkarien	33
2.5.2 Akut-fieberhaftes Anfangsstadium (Katayama-Fieber)	34
2.5.3 Chronische Bilharziose	34
2.6 Die diagnose und Therapie der Bilharziose	36
2.7 Die Bekämpfung der Bilharziose	37
2.8 Die Bilharziose in Tansania	39
3. Die Genitale Bilharziose der Frau	41
3.1 Anatomische Grundlagen	42
3.2 Häufigkeit der genitalen Bilharziose	46
3.3 Klinisches Bild und histopathologische Veränderungen	49
3.3.1 Vulva	51
3.3.2 Vagina	51
3.3.3 Zervix	52

3.3.4	Uterus und Plazenta	53
3.3.5	Ovarien und Tuben	54
3.4	Genitale Bilharziose und Infertilität	55
3.5	Genitale Bilharziose und extrauterine Schwangerschaft	56
Zweiter	Teil	58
1.	Ziele der Feldarbeit in Tansania	58
2.	Studienteilnehmer, Studienorte und methoden	60
2.1	Ethische Überlegungen	60
2.2	Studienorte	62
2.2.1	Kileo und Kivulini	62
2.2.2	Usangi	65
2.2.3	Chekerini und TPC	65
2.3	Studienaufbau und studienteilnehmer	66
2.3.1	Voruntersuchung	66
2.3.2	Sensibilisierungsmaßnahmen in Kileo, Kivulini und Usangi	66
2.3.3	Durchführung der Projekte	68
2.3.3.1	Schuluntersuchung	68
2.3.3.2	Haushaltsuntersuchung	68
2.3.3.3	Studie zur genitalen Bilharziose	69
2.4	Methoden	70
2.4.1	Interview und Gruppendiskussion	70
2.4.2	Gynäkologische Untersuchung	71
2.4.3	Probengewinnung	72
2.4.4	Untersuchungen im Feld	73
2.4.5	Laboruntersuchungen	75
2.5	Statistische Analyse	75
3.	Ergebnisse	83
3.1	Haushaltsuntersuchung	83
3.2	Schuluntersuchung	91
3.3	Ergebnisse der qualitativen Forschung	97
3.4	Untersuchungen zur genitalen Bilharziose	101

3.4.1	Vorbemerkung	101
3.4.2	Motivation der Studienteilnehmerinnen, einer gynäkologischen Untersuchung zuzustimmen	103
3.4.3	Demographische Daten	107
3.4.4	Parasitologische Untersuchungen	108
3.4.5	Das klinische Bild der genitalen Bilharziose	111
3.4.6	Einfluss der Bilharziose auf die reproduktive Gesundheit	116
3.4.7	Ergebnisse der histopathologischen und zytologischen Untersuchungen der Zervixbiopsien und der Zervixabstriche	123
3.4.8	Nachweis von indirekten Krankheitsmarkern	129
3.4.9	Verlaufskontrolle der Therapie mit Praziquantel	137
Dritter	Teil	142
1.	Diskussion und Einordnung der forschungsergebnisse	142
2.	Hypothesen	159
3.	Ausblick	171
	Literaturverzeichnis	176
	Danksagung	207
	ANHÄNGE	209



Abbildungen

Abb. 0.1: Forschungsplan.....	15
Abb.1.1: Determinanten der Gesundheit von Frauen in Entwicklungsländern.....	19
Abb. 1.2: Der Zyklus der Bilharziose	30
Abb. 1.3: Mögliche Migrationswege der Schistosomen	43
Abb. 1.4: Verteilung der Schistosomeneier im Körper (nach Cheever et al., 1977)	45
Abb. 1.5: Geographische Verteilung von Fallberichten zur genitalen Bilharziose (gepunktete Fläche: Länder mit berichtete Fälle von genitaler Bilharziose; gestreifte Fläche: <i>S. haematobium</i> - endemische Länder (Prävalenz > 10 %))	49
Abb. 2.1: Karte der Dörfer Kileo und Kivulini	64
Abb. 2.2: Vergleich der Haushaltsgrößen des Studiengebietes mit den Haushaltsgrößen in ländlichen Gebieten Tansanias	84
Abb. 2.3: Einbindung der Familienmitglieder in den Reisanbau	86
Abb. 2.4: Häufigkeit des Verkaufs von landwirtschaftlichen Produkten auf Märkten in der Umgebung	87
Abb. 2.5: Malariafälle bei Kindern von Januar 1999 bis September 1999 (Balken = absolute Zahlen; Linie = Prozentualer Anteil der Malariafälle)	89
Abb. 2.6: Häufigkeit der Blasenbilharziose und der Infektion mit intestinalen Nematoden bei Schulkindern in Kileo und Kivulini.....	91
Abb. 2.7: Vergleich der <i>S. haematobium</i> -Prävalenz bei Jungen und Mädchen in Kileo und Kivulini.....	92
Abb. 2.8: Körpergröße von Jungen aus Kivulini in Abhängigkeit vom Infektionsstatus.....	93
Abb. 2.9: Charakteristika der Teilnehmerinnen an der Studie zur genitalen Bilharziose	105
Abb. 2.10: Häufigkeit von Fertilitätsproblemen bei Frauen ohne Blasen- bilharziose, die einer gynäkologischen Untersuchung zustimmten oder diese ablehnten.....	106
Abb. 2.11: Prozentuale Anteil der Frauen, die in einer Alterstufe Kinder haben	107

Abb. 2.12: Prävalenz der Blasenbilharziose	108
Abb. 2.13: Intensität der Blasenbilharziose	109
Abb. 2.14: Prävalenz der genitalen Bilharziose	109
Abb. 2.15: Intensität der genitalen Bilharziose der Zervix.....	110
Abb. 2.16: Vergleich der Häufigkeit von pathologischen Veränderungen der Zervix bei Frauen mit genitale Bilharziose, den endemischen und nicht-endemischen Kontrollen	114
Abb. 2.17: Epitheliale Läsionen der Zervix bei Frauen mit genitaler Bilharziose, den den endemischen undden nicht-endemischen Kontrollen	115
Abb. 2.18: Alter des letztgeborenen Kindes in Abhängigkeit vom Infektionsstatus.....	119
Abb. 2.19: Anteil der Frauen mit und ohne Blasenbilharziose, deren letztgeborene Kinder unter fünf Jahre alt sind	120
Abb. 2.20: Alter der Studienteilnehmerinnen, die in ihrer Kindheit in den Reisfeldern gearbeitet haben, im Vergleich zu den Frauen ohne eine mögliche Exposition	121
Abb. 2.21 A, B: Semiquantitative Bestimmung von Lymphozyten in der zervikalen Biopsie (0, 1=+; 2=++; 3 = +++)......	125
Abb. 2.22: Verteilung der Scores der zervikalen Biopsie bei Frauen mit und ohne genitaler Bilharziose, Blasenbilharziose und sexuell übertragbaren Infektionen.....	126
Abb. 2.23: Hämaturie bei Frauem mit und ohne Blasenbilharziose	130
Abb. 2.24: Zusammenhang zwischen dem Spiegel des zirkulierendem Schistosomenantigens in der vaginalen Lavage und der Eiausscheidung im Urin.....	134
Abb. 2.25: Zusammenhang zwischen Atler und Schistosomenantigen- spiegel bei Frauen mit und ohne Blasenbilharziose	135
Abb. 2.26: Zusammenhang zwischen Alter und Schistosomenantigen- spiegel bei Frauen mit und ohne genitaler Bilharziose	135
Abb. 2.27: Zusammenhang zwischen dem Schistosomenantigenspiegel und dem Grad der zervikalen Entzündung in der Biopsie.....	136
Abb. 2.28: Häufigkeit der Blasenbilharziose, der genitalen Bilharziose und der Verdachtsdiagnosen von sexuell übertragbaren Erkrankungen	138
Abb. 3.1: Zusammenhang zwischen Infektion (genitale Bilharziose, Blasenbilharziose, sexuell übertragbare Infektion) und klinischen, zytologischen bzw. histopathologischen Befunden sowie Krankheitsmarkern	158
Abb. 3.2: Möglicher Zusammenhang zwischen der genitalen Bilharziose, einer HPV-Infektion und dem Zervixkarzinom	166



Tabellen

Tab. 1.1: Charakteristika der drei häufigsten Schistosomenarten	31
Tab. 1.2: Die Zwischenwirte der Bilharziose.....	33
Tab. 1.3: Häufigkeit der Bilharziose in Grundschulen in der Kilimanjaro Region	40
Tab. 1.4: Häufigkeit der genitalen Biharziose in Autopsiestudien (Digestionsmethode)	45
Tab. 1.5: : Häufigkeit der genitalen Bilharziose in operativ gewonnenen Geweben, Biopsien und Abstrichen.....	48
Tab. 1.6: Fallberichte zur genitalen Bilharziose der Vulva.....	50
Tab. 2.1: Nachweisgrenzen des Urin-Reagenzstreifentests.....	74
Tab. 2.2: Charakteristika der Dörfer Kileo und Kivulini	85
Tab. 2.3: Demographische Charakteristika des Studiengebietes im Vergleich mit dem Mwanga Distrikt	86
Tab. 2.4: Jahresplan des Reisanbau und Arbeitsteilung innerhalb der Haushalte	94
Tab. 2.5: Häufigkeit berichteter Beschwerden im Endemie und Nicht- Endemiegebiet (%). Vergleich zwischen Frauen, die einer gynäkologischen Untersuchung zustimmten oder sie ablehnten.....	104
Tab. 2.6: Häufigkeit berichteter Beschwerden und gynäkologischer Probleme (%). Vergleich zwischen Endemie- und Kontrollgebiet.....	112
Tab. 2.7: Häufigkeit berichteter Beschwerden und gynäkologischer Probleme. Vergleich zwischen Fällen mit genitaler Bilharziose und endemischen Kontrollen	113
Tab. 2.8: Häufigkeit der Beschwerden und gynäkologischen Problemen (%) der Frauen aus den Endemiedörfern (Kileo und Kivulini) und der Frauen aus dem nicht-endemischen Dorf (Usangi)	117

Tab. 2.9: Immunhistologische Bestimmung der Zellpopulation in 45 Biopsien (%)	124
Tab. 2.10: Risiko des Auftretens (Odds Ratio) einer erhöhten Anzahl von Entzündungszellen in der zervikalen Biopsie und im Abstrich bei Frauen mit und ohne genitaler Bilharziose, Blasenbilharziose, sexuell übertragbaren Infektionen und Zervizitis (adjustierte Odds Ratio ist fett gedruckt, wenn $p < 0,05$)	126
Tab. 2.11: ECP-Spiegel (ng/ml) bei Frauen mit und ohne genitale Bilharziose und sexuell übertragbaren Infektionen im Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen der Zervix	133
Tab. 2.12: Häufigkeit von klinisch diagnostizierten sexuell übertragbarer Infektionen (Prozentangabe in Klammern)	138
Tab. 2.13: Zusammenhang zwischen sexuell übertragbaren Infektionen bzw. der genitalen Bilharziose mit dem Auftreten einer Zervizitis bzw. makroskopisch oder mikroskopisch sichtbaren Epithelläsionen der Zervix	141



Bilder

Bild 1: : Unbefestigter Brunnen in Kileo	77
Bild 2: : Waschen am Fluss Kivulini.....	77
Bild 3: Mtindi Damm	77
Bild 4: Gesundheitsstation in Kileo, Einschreibung von Studienteilnehmerinnen.....	78
Bild 5: Nummerierung der Häuser im Rahmen des Zensus	78
Bild 6: Dorfversammlung mit Frauen	78
Bild 7: Bulinusschnecke.....	79
Bild 8: Mädchen mit Hämaturie	79
Bild 9: Frauen beim Umsetzen von Reispflanzen.....	79
Bild 10: Gynäkologische Untersuchung in der Gesundheitsstation	80
Bild 11: Interview mit Studienteilnehmerin.....	80
Bild 12: Filtration des Urins.....	80
Bild 13: Genitale Bilharziose der Zervix mit Leukoplakie	81
Bild 14: Genitale Bilharziose der Zervix mit „sandy patches“	81
Bild 15: Schistosomenei im Zervixabstrich	82
Bild 16: Schistosomeneier im Zervixgewebe	82



Abkürzungen

CAA	Circulating anodic antigen
ECP	Eosinophil cationic protein
FGS	Female genital schistosomiasis
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
KCMC	Kilimanjaro Christian Medical Center
NaCl	Natriumchlorid
TDR	Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases
TPC	Tanzania Plantation Cooperation
n.s.	nicht signifikant



Einleitung

Die UN-Dekade der Frau von 1975 – 1985 hat an den Lebensbedingungen von Frauen in Entwicklungsländern nicht viel geändert, aber sie hat durch die Veröffentlichung von zahlreichen Studien dazu beigetragen, dass die Lage der Frauen dokumentiert wurde und in der entwicklungspolitischen Diskussion einen Stellenwert bekam (Görger, 1996).

Nach der UN-Dekade der Frau stieß die Weltgesundheitsorganisation Frauengesundheitsforschung zu den wichtigsten Tropenerkrankungen an, da auch hier deutlich wurde, dass die frauenspezifische Aspekte bisher zu wenig berücksichtigt wurden. Der geschlechtsspezifische Ansatz wurde in den 90er Jahren von der Weltgesundheitsorganisation erweitert. Nicht nur der Einfluss des biologischen Geschlechts auf die Gesundheit von Frauen, sondern auch der Einfluss des Geschlechterverhältnisses sollte untersucht werden. Diese erweiterte Perspektive war notwendig, um geschlechtsbezogen differenzierter das Risiko und den Verlauf von Tropenerkrankungen untersuchen zu können. Frauen sind keine homogene Gruppe, sie leben in unterschiedlichen sozio-ökonomischen und kulturellen Umfeldern und haben in jedem Land entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht unterschiedliche Lebensrealitäten, die ihre Gesundheit beeinflussen können (Diesfeld und Wolter, 1989). Seit der Initiierung des 1991 von der Weltgesundheitsorganisation ins Leben gerufenen wissenschaftlichen Wettbewerbs „Gender and Tropical Diseases Award,“ wurde eine Fülle von Informationen zusammengetragen, die zeigen, dass geschlechts-

und geschlechterspezifische Unterschiede einen wesentlichen Einfluss auf Tropenerkrankungen haben, die bisher in ihrem Ausmaß nicht verstanden und vernachlässigt wurden (Vlassoff, 1999).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der genitalen Bilharziose der Frau, einer Form der Bilharziose, die bisher wenig untersucht wurde. Es werden unterschiedliche Aspekte der genitalen Bilharziose untersucht, indem biomedizinischen, epidemiologischen und soziokulturellen Fragestellungen nachgegangen wird (Abb. 0.1).

Die Arbeit basiert auf den Ergebnissen von Forschungsprojekten zur genitalen Bilharziose, die über einen Zeitraum von acht Jahren in Malawi, Tansania und Madagaskar durchgeführt wurden. Es handelte sich um interdisziplinäre Projekte, zu denen Kollegen und Kolleginnen¹ aus den unterschiedlichsten Fachrichtungen beitrugen (Gynäkologie, Pathologie, Biologie, Soziologie und Public Health). Dies geschah nicht ohne Anlaufschwierigkeiten, da neben dem interdisziplinärem Arbeiten mit Kollegen aus den verschiedenen Fachrichtungen – wofür oft erst eine gemeinsame Sprache gefunden werden musste - das interkulturelle Element hinzukam, bedingt durch die Arbeit mit afrikanischen und europäischen Kollegen und durch die Arbeit mit den Frauen vor Ort. Andererseits war diese Arbeit eine Herausforderung für alle an den Projekten Beteiligten, die vielfach geforderte Interdisziplinarität umzusetzen.

Ziel der Arbeit ist es, das biomedizinische Wissen um eine vernachlässigte Manifestation einer Tropenerkrankung bei Frauen zu vergrößern und die Determinanten der Erkrankung zu untersuchen. Neben der „Forschungsebene,“ ist die Umsetzung des erworbenen Wissens in eine „Interventionsebene,“ eine langfristige Perspektive der Forschungsarbeit. Dies setzt biomedizinisches und epidemiologisches

¹ Im Folgenden wird aus Gründen der Lesbarkeit auf die Formulierung beider Geschlechter verzichtet

Wissen zu genitalen Bilharziose voraus, jedoch ist dieses Wissen nicht ausreichend. Es ist notwendig, die Bilharziose in ihrem Kontext zu verstehen, die Deutungen, Meinungen und Verhaltensweisen der betroffenen Frauen und Männer in deren Lebensrealität zu kennen. Hierzu gehören die Auseinandersetzung mit den traditionellen Erklärungskonzepten der mit der Bilharziose einhergehenden Beschwerden und die Untersuchung, wie mit diesen Beschwerden umgegangen wird. Diese Kenntnisse stellen eine Basis für die Planung von Interventionen dar, die kulturell akzeptabel und den lokalen Gegebenheiten angemessen sind.

Eine weitere Voraussetzung für die Umsetzung der Forschungsergebnisse in Interventionsmaßnahmen ist, dass Entscheidungsträgern und letztendlich auch Geldgebern Daten zur Bedeutung der Erkrankung für die Gesundheit von Frauen vorliegen müssen. Dazu gehören Informationen zur Morbidität, dazu gehört aber auch, Hypothesen, die auf der Basis der Forschungsergebnisse entwickelt wurden und die für die Gesundheit von Frauen in endemischen Gebieten von Bedeutung sind, zu vertreten.

Im ersten Teil dieser Arbeit werden die Determinanten der Gesundheit von Frauen in Entwicklungsländern untersucht. Weiterhin wird eine Überblick über die Bilharziose und die genitale Bilharziose gegeben.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der Feldarbeit dargestellt - wobei die empirischen Untersuchungen in Tansania im Vordergrund stehen – und diskutiert.

Im dritten Teil wird - abgeleitet von den Ergebnissen der Studien - diskutiert, welche gesundheitspolitische Bedeutung die genitalen Bilharziose in einem Bilharziose-endemischen Land hat. Dies wird vor allem im Hinblick auf die Hypothese denkbarer Interaktionen zwischen der genitalen Bilharziose und viraler Erkrankungen, insbesondere HIV und HPV, diskutiert.

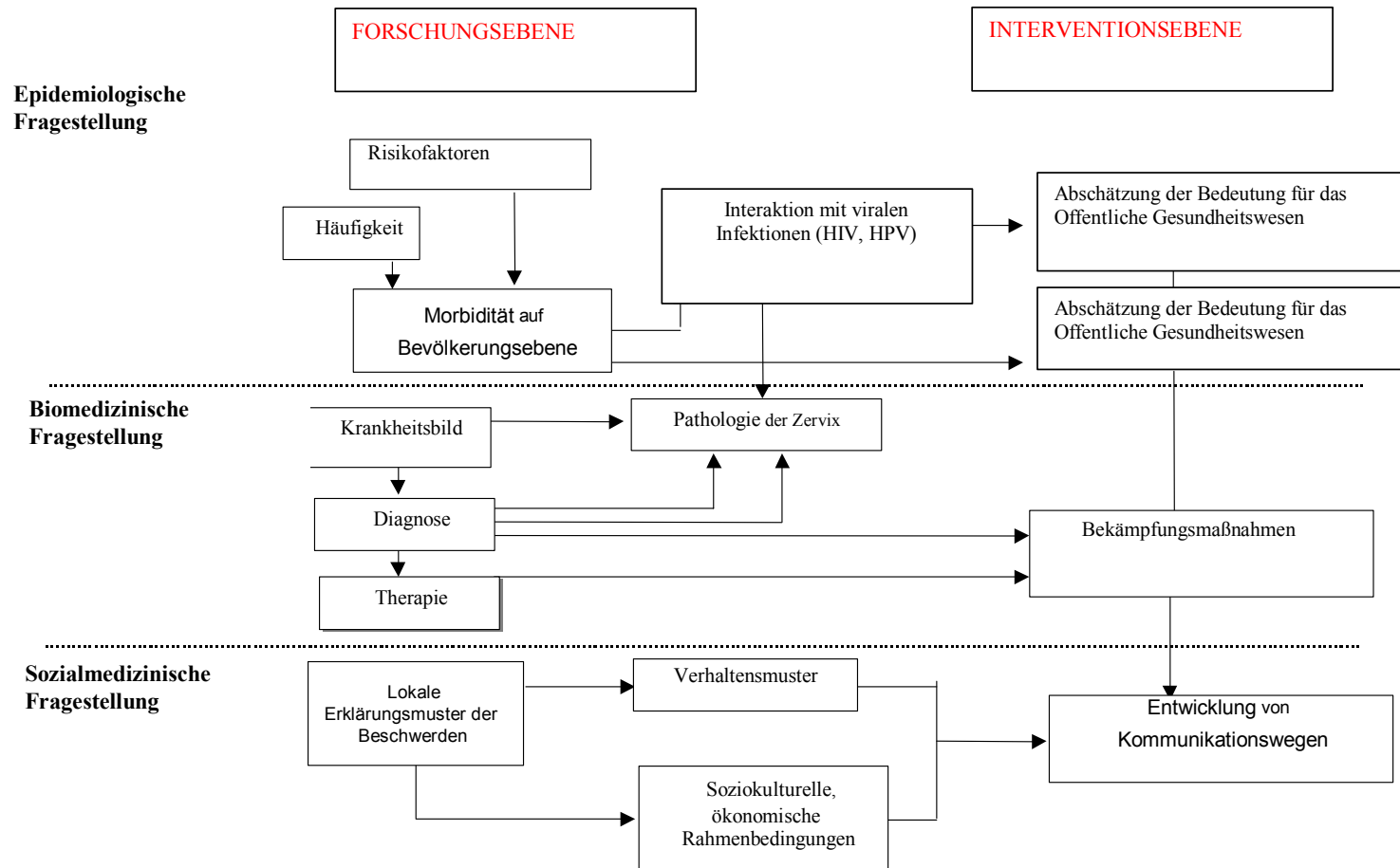


Abb. 0.1: Forschungsplan



ERSTER TEIL

1. DIE GESUNDHEIT VON FRAUEN IN LÄNDERN DER DRITTEN WELT

1.1. DIE DETERMINANTEN DER GESUNDHEIT

Gesundheit ist nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation nicht nur die Abwesenheit von Krankheit, sondern umfasst sowohl das physische als auch das psychische Wohlbefinden (WHO, 1946). Die beste Voraussetzung für Gesundheit ist eine Lebenswelt, die gekennzeichnet ist durch Selbstbestimmung, Eigenverantwortung und Verfügung über die eigenen Lebensumstände. Diese Definition impliziert, dass Betrachtungen zur Gesundheit und Krankheit nicht losgelöst von der Lebenswelt des Kranken angestellt werden können. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn die Lebenswelt - wie es vielfach in Entwicklungsländern der Fall ist – dadurch gekennzeichnet ist, dass die Grundbedürfnisse wie Trinkwasserversorgung, Abfall- und Abwasserentsorgung, Transport, Gesundheitsdienste und Bildungseinrichtungen nicht in ausreichendem Maße befriedigt werden können.

Familie zu haben. Andererseits bedeutet es aber auch, für die Ernährung der Familie verantwortlich zu sein, für Wasser und Brennstoff zu sorgen und sich um das Wohlbefinden der Kinder zu kümmern.

In diesem Zusammenhang wird der Begriff "gender studies" verwendet. Im Englischen wird zwischen "sex" und "gender" unterschieden. Das englische Wort "sex" meint die genetischen, physiologischen oder biologischen Merkmale einer Person, die das Geschlecht bestimmen. Der Ausdruck "gender" bezieht sich darauf, welche Charakteristika innerhalb einer Gesellschaft dem Mann oder der Frau zugeschrieben werden (WHO, 1998). Frauen und Männer werden als Gruppen definiert, die unterschiedliche Rollen, Verantwortlichkeiten und Möglichkeiten haben. Diese Unterscheidung beeinflusst maßgeblich das Leben sowohl von Männern als auch von Frauen und aufgrund dieses Geschlechterverhältnisses entstehen Unterschiede zwischen den Geschlechtern, die in vielen Gesellschaften die Grundlage für Ungleichheiten darstellen (Raikes, 1989). Da zumeist Frauen benachteiligt sind, wurde die Gender-Analyse bisher vielfach dazu benutzt, die Gesundheitsprobleme von Frauen zu untersuchen.

Ungleichheit der Geschlechter

Die Ungleichheit der Geschlechter ist am offensichtlichsten im Hinblick auf Einkommen und Besitz. Weltweit sind 70 % der 1,2 Milliarden Menschen, die unter der Armutsgrenze leben, Frauen. In den letzten 20 Jahren war der Anstieg der Anteils der Armen in ländlichen Gebieten bei Frauen deutlich höher als bei Männern (UNDP, 1995). Für Menschen, die unter der Armutsgrenze leben - gleichgültig welchen Geschlechts - kann Krankheit unbezahlbar werden. Die Einführung von Gebühren im Gesundheitswesen, zu der viele afrikanische Länder im Rahmen der Strukturanpassungsmaßnahmen gezwungen waren, benachteiligt diese Gruppe unverhältnismäßig (Mbugua et al., 1995).

Die Ungleichheit kann das Risiko der Entstehung und den Verlauf von Krankheiten beeinflussen. Der in vielen Entwicklungsländern festzustellende untergeordnete Status der Frau, die eingeschränkte Entscheidungsgewalt und Mobilität der Frau und der geringere Zugang zu Ausbildung können negative Auswirkungen auf den Zugriff auf medizinischer Hilfe haben (Leslie, 1992; Raikes et al., 1992).

Feminisierung der Armut

Es ist eine Tatsache, dass Frauen in vielen Ländern der Dritten Welt immer mehr Gefahr laufen, in die "soziale Peripherie" abgedrängt zu werden (Mburu, 1986). Die Gründe für die „Feminisierung„ der Armut sind mannigfaltig. Ein Beispiel hierfür sind die geringeren Chancen von Mädchen, eine Schulausbildung zu erhalten. In Tansania wurde 1970 ein Alphabetierungsprogramm implementiert und 1975 wurde die allgemeine, kostenfreie Schulpflicht eingeführt. Eine 1991/92 durchgeführte landesweite Untersuchung ergab, dass 27 % der Männer und 48 % der Frauen über keinerlei Schulausbildung verfügten. In den jüngeren Altersstufen verbesserte sich das Ausbildungsniveau, aber auch hier zeigte sich eine Benachteiligung der Frauen: in der Altersgruppe 20 bis 24 Jahre hatten 20 % der Frauen und 10 % der Männer und in der Altersgruppe 25 bis 29 Jahre hatten 28 % der Frauen und 10 % der Männer keine Schulausbildung (Ngallaba et al., 1992).

Tropenerkrankungen sind geknüpft an gewisse klimatische Bedingungen, sie sind aber zumeist auch Krankheiten der Armut, die eng verbunden sind mit der wirtschaftlichen Situation, in der Menschen leben. Determinanten wie Wasser- und sanitäre Versorgung, Zugang zu medizinischen Einrichtungen und deren Qualität haben Einfluß auf die Gesundheit (Abb. 2.1). Das Budget, das für die Gesundheitsversorgung zur Verfügung gestellt wird, wurde in vielen Ländern der Dritten Welt u.a. aufgrund der Strukturanpassungsmaßnahmen stark zurückgefahren. In welchem Maße die Reform des Gesundheitswesens, die im Augenblick in vielen afrikanischen Ländern durchgeführt wird, Einfluss auf die Gesundheit von Frauen haben wird, ist noch nicht abzusehen. Sicher ist aber, dass wiederum die Menschen, die unter der Armutsgrenze leben und die Kosten nicht bezahlen können, am stärksten betroffen sein werden (Jacobson, 1993; Timyan, 1993).



Abb.1.1: Determinanten der Gesundheit von Frauen in Entwicklungsländern

Lebenserwartung von Frauen

Krankheitshäufigkeit und –verteilung unterscheiden sich zwischen Mann und Frau. Biologisch gesehen sind Frauen gegenüber Männern im Vorteil, da sie eine höhere Lebenserwartung haben (Waldron 1976, 1983). In Europa war dies nicht immer so, denn erst zum Ende des 19. Jahrhunderts, als sich die Lebenserwartung insgesamt erhöhte hatte, stieg auch die Lebenserwartung der Frauen (Hart, 1988). Seit dieser Zeit hat sich die Lebenserwartung von Frauen im Vergleich zu Männern immer weiter erhöht. Frauen in Europa und Amerika leben im Durchschnitt fünf Jahre länger, in Afrika südlich der Sahara drei Jahre und in Südostasien vier Jahre länger. Die Ursache für diese sich immer mehr ausweitende Spanne wird darin gesehen, dass sich sozio-ökonomische Bedingungen verbessert haben, einhergehend mit Verbesserung des Lebensstandards, Einführung von Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen, Geburtenkontrolle u.a. (UNDP, 1995).

In einigen Ländern der Dritten Welt wird dieser biologische Vorteil jedoch durch die sozio-ökonomische Situation der Mehrzahl der Frauen aufgehoben (WHO, 1998). In Bangladesch z.B. leben Männer durchschnittlich länger als Frauen, in Indien ist die Lebenserwartung von Mann und Frau gleich. Ursache hierfür ist die materielle und kulturelle Diskriminierung von Mädchen und Frauen (UNICEF, 1990; WHO, 1995).

Es ist daher festzustellen, wie Raikes (1989) ausführt, dass

„the social and economic conditions of women’s lives affect their overall health, their reproductive lives and the lives of their children in a complex process of interaction, and for this reason ... it is necessary to look in more detail at the precise interaction of the processes of production and social reproduction and their impact on women’s lives and health,,

Frauengesundheitsforschung

Seit einem Vierteljahrhundert wird Frauengesundheitsforschung betrieben. Sie hat durch die Frauenbewegung in den 70er Jahren einen wesentlichen Impuls und mit dem Entstehen von Gesundheitswissenschaften einen neuen Aufschwung erhalten. In Europa ist das Ziel dieser Forschung, die frauenspezifischen Entstehungsbedingungen von Krankheiten zu untersuchen, die gesundheitliche Situation der Frauen zu verbessern und zur Entwicklung von Versorgungsstrukturen beizutragen, die der Lebenswelt und den Bedürfnissen der Frauen Rechnung tragen. Gesundheitsprobleme und -bedürfnisse von Frauen waren im hohen Maße in der bisherigen Forschungslandschaft unberücksichtigt geblieben (Helfferich und Koppelin, 1996).

Dies zeigt sich u.a. daran, dass z. B. in der wissenschaftlichen Literatur die Daten von Forschungsergebnissen nicht geschlechtsbezogen analysiert werden. Aber auch schon beim Studienaufbau werden Frauen benachteiligt, daher forderte das United State National Institute of Health (1992) eine stärkere Berücksichtigung von Frauen in klinischen Studien. Eine Analyse von Forschungsergebnissen, die in fünf führenden amerikanischen medizinischen Zeitschriften veröffentlicht wurden, zeigte, dass in 20 % der klinischen Untersuchungen keine Frauen eingeschlossen wurden und dass nur in einem Drittel der Veröffentlichungen die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich des Geschlechts untersucht wurden (Vidaver et al., 2000).

Schwangerschaftsvorsorge und Kinderfürsorge sind in Entwicklungsländern ein zentraler und wichtiger Service, den das Gesundheitssystem angesichts der hohen Mütter- und Kindersterblichkeit leisten muss. Dennoch ist festzustellen, dass diese Dienste es versäumen, auf weitergehende Bedürfnisse der Frauen einzugehen (Pinotti, 1994; Okojie, 1994). Problemfelder wie Teenagerschwangerschaften, sexuell übertragbare Infektionen, Infertilität bleiben ebenso unberührt wie Gewalt in der Familie und im Haushalt (Raikes, 1989).

Entwicklungspolitische Ansätze

In den 70er Jahren begann die Weltgesundheitsorganisation den Einfluss des sozialen und ökonomischen Status auf die Gesundheit von Frauen zu untersuchen. 1985 wurde auf der 3. Weltfrauenkonferenz in Nairobi beschlossen, Strategien zu entwickeln, die langfristig den Status der Frauen verbessern sollten. Aus diesen Überlegungen heraus entstand eine Strategie, die als "Women in Development" bezeichnet wurde. Es wurde erkannt, dass Frauen oft marginalisiert wurden, indem sie in weit geringerem Umfang als Männer an dem Entwicklungsprozess teilnahmen, der die ökonomische und soziale Situation der Gesellschaft verbessern sollte. Viele Programme, die sich auf der Basis dieses Konzeptes entwickelten, zielten darauf ab, den Zugang und die Teilnahme von Frauen am produktiven Leben zu erleichtern. Hauptkritikpunkt an dieser Politik war jedoch, dass Frauen als das „Problem,, angesehen wurden, dem spezielle Aufmerksamkeit gewidmet werden musste, während der Kontext, in dem die Frauen lebten, nicht berücksichtigt wurde (siehe Fallstudie 1). Im Gesundheitsbereich glaubte man, dass die Gesundheit der Frauen verbessert werden könne, indem der Service medizinischer Leistungen verbessert wurde und der Zugang zu Ausbildung, medizinischer Hilfe und Ressourcen wie Land und Krediten erleichtert wurde. In der Tat führte dieser Ansatz zu beträchtlichen Erfolgen: die Müttersterblichkeit konnte weltweit halbiert werden, das Alphabetentum bei Frauen stieg bis 1995 von 54 % auf 74 % (UNDP, 1995). Dieses Konzept führte jedoch nicht zu dem gewünschten Ziel, den sozioökonomischen Status der Frau zu verbessern. In der 4. Weltfrauenkonferenz in Peking im Jahre 1995 wurde die Gleichstellung der Frau als Eckstein für alle Gesundheits- und Populationsprogramme postuliert (Germain und Kyte, 1995). Das bedeutete, dass der Schwerpunkt sich nun von den Frauen als Zielgruppe auf das Verhältnis von Frauen und Männern verlagerte.

Fallbeispiel 1: Einführung der Schubkarre

Um Frauen zu helfen, ihre landwirtschaftlichen Produkte besser zu vermarkten, wurde ein Projekt zur Herstellung von Schubkarren mit lokalen Mitteln unterstützt. Frauen trugen bisher ihre Produkte auf dem Kopf zum nächsten Markt. Diese Art des Transportes war mit dem Rollenverständnis des Mannes nicht vereinbar, aber durch die Einführung des neuen Hilfsmittels hatten Männer keine Statusprobleme mehr, landwirtschaftliche Produkte zum Markt zu transportieren. Daher übernahmen die Männer nun den Verkauf – und auch die Einnahmen.

Lachenmann, 1990

1.2. TROPENERKRANKUNGEN BEI FRAUEN

Krankheiten wie Lepra, Malaria, Bilharziose, Filariasis, Trypanosomiasis und Leishmaniose sind Erkrankungen der Armut und treten dort auf, wo die Vermeidung der Infektion oft unmöglich und der Zugang zu medizinischer Hilfe schwierig ist. Das gilt natürlich für alle Krankheiten und nicht ausschließlich für die sogenannten Tropenerkrankungen. Die mit Krankheiten verbundenen Probleme, mit denen Frauen und Männer sich auseinandersetzen müssen, sind ähnlich, gleichgültig welche Art von Krankheit vorliegt, bei der Bewältigung der Probleme sind Frauen jedoch benachteiligt. (Fitzpatrick und Manderson, 1989; MacCormack, 1992; Ojanuga und Gilbert, 1992).

Tropenerkrankungen treten bei beiden Geschlechtern auf, aber das biologische Geschlecht kann die Entstehung und den Verlauf einer Tropenerkrankung beeinflussen (siehe Fallbeispiel 2). Das Geschlecht kann hierbei sowohl schützend wirken (z.B. vermindertes Malariarisiko aufgrund einer verminderten Exposition gegenüber Stechmücken, da z.B. Frauen in einigen islamischen Ländern kaum am öffentlichen Leben teilnehmen (Reuben, 1993)) oder einen Risikofaktor

darstellen (z.B. erhöhtes Bilharzioserisiko aufgrund des Wasserkontaktes beim Wäschewaschen (Vlassoff und Bonilla, 1994)). Daneben beeinflussen aber auch sozio-ökonomische und kulturelle Determinanten das Risiko einer Infektion und die Verhaltensweisen, wie die betroffene Frau bzw. deren Familie mit einer Erkrankung umgeht, welche Ressourcen und welche Art der medizinischen Hilfe ihr zur Verfügung stehen. Unbehandelte oder spät behandelte Infektionen, die zu einer Verstümmelung führen können - wie bei der lymphatischen Filariose, Onchozerkose, Leishmaniose oder Lepra - , bedeuten für die betroffenen Frauen ein große Bürde, die einhergehen kann mit Isolation und Scheidung (Ulrich et al., 1993; Amazigo, 1994).

Fallbeispiel 2: Malaria

Schwangere Frauen, insbesondere während der ersten Schwangerschaften, erkranken häufiger und schwerer an Malaria. Malaria ist eine bedeutende Ursache für Müttersterblichkeit, Aborte und Untergewicht bei Geburt.

Der höhere Anteil von Männern, die in Krankenhäusern wegen Malaria behandelt wurden, führte zu der Vermutung, dass Männer mehr exponiert sind. Eine Untersuchung zeigte jedoch, dass Männer und Frauen im gleichen Maße betroffen sind, Frauen aber seltener medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

(Sims, 1994)

Die Einführung der Geschlechterperspektive in der Gesundheitsforschung ist auch in der Arbeit des Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) der Weltgesundheitsorganisation seit den 90er Jahren zu sehen. Lag der Schwerpunkt bis dahin auf Untersuchung über den Einfluss der Tropenerkrankungen auf die Fertilität und den Schwangerschaftsverlauf (Manderson et al., 1993), wurde nun zunehmend die besondere Bedeutung von Tropenerkrankungen für Frauen in der Dritten Welt erkannt (Rathgeber und Vlassoff, 1993) .

Anfang der 90er Jahre wurde die Arbeitsgruppe genitale Bilharziose (Female Genital Schistosomiasis (FGS) Working Group) gegründet, der Wissenschaftler aus Europa und Afrika angehören. Die Arbeitsgruppe wurde von der Arbeitsgruppe Prof. Dr. H. Feldmeier, Prof. Dr. I. Krantz und der Autorin initiiert, da die theoretische Auseinandersetzung mit dem Thema „Bilharziose der Frau,“ deutlich gemacht hatte, dass Forschungsdefizite bestanden und dass das klinische Bild der genitalen Bilharziose bisher nicht systematisch erforscht worden war. Die genitale Bilharziose wurde auf der Grundlage der Arbeiten der FGS Working Group zu einem Forschungsschwerpunkt innerhalb der Arbeit der Gender and Tropical Disease Task Force von WHO/TDR gemacht (Vlassoff, 1997).



2. DIE BILHARZIOSE

2.1. DIE GESCHICHTE DER BILHARZIOSE

Der Entdecker der Bilharziose ist der deutsche Arzt Theodor Bilharz (1825 - 1862). Nach seinem Medizinstudium ging Bilharz 1849 an die Universität Freiburg, um am Institut des Zoologen Prof. C.T. von Siebold (1804 - 1885) seine Kenntnisse in vergleichender Anatomie und Mikroskopie zu vertiefen. Ein Jahr später erhielt er von seinem früheren Lehrer, dem Internisten Prof. Griesinger, eine Einladung, ihm als Assistent an das Kasr el Aini Krankenhaus in Kairo zu folgen. Prof. Griesinger hatte vom Vizekönig die Einladung bekommen, in Kairo ein Lehramt zu übernehmen und hatte sich ausbedungen, einen Assistenzarzt als Gehilfen mitzunehmen. Dieser Einladung folgte Bilharz mit Begeisterung. In Ägypten griff Bilharz die Anregung von Prof. von Siebold auf, den Auslandsaufenthalt für das Studium von Helminthen zu nutzen. Neben seiner Arbeit in der medizinischen Abteilung des Kasr el Aini Krankenhauses führte Bilharz allein in den ersten 17 Monaten seines Aufenthalts 400 Autopsien durch. In einem Brief an Prof. von Siebold schrieb er: *"Ich schwelge in Menschendärmen und habe schon vier neue menschliche Eingeweidewürmer gefunden"*. Bilharz fand einen Parasiten in der Pfortader, den er zunächst *Distomum haematobium* benannte

(Bilharz, 1853)². „Bei Öffnung der Harnblase fanden wir die hier so häufigen, in Europa unbekanntes Excescenzen von weicher, schwammiger Konsistenz, von Linsen- bis Erbsengröße, und von ausgetretenem Blute durchsetzt ... (Bilharz, 1853)“. Nach umfangreichen Untersuchungen gelangte Bilharz zu dem Schluss "dass der Wurm die *conditio sine qua non* zur Entstehung der ... Veränderungen an der Blase, den Ureteren, Samenbläschen u.s.w. ist" (Bilharz 1854, in: Althoff, 1980). Interessant ist, dass Bilharz schon bei der Entdeckung der Schistosomen Veränderungen der männlichen Genitalorgane sah, d.h. dass der Entdecker der Bilharziose schon den ersten Fall einer genitalen Bilharziose beschrieb. Obgleich Bilharz vermutete, dass der Parasit "vom Wasser" kommen könnte, dauerte mehr als 50 Jahre bis die Japaner Keinosuke Miyairi und Minoru Suzuki (1913) die "Zwischenwirthstherorie", die bis dahin heftig debattiert worden war, bestätigen konnten.

In ägyptischen Heilbüchern, wie z.B. im Leipziger Papyrus Ebers und im Berliner Papyrus Brugsch, die ca. 1500 Jahr vor Christus entstanden sind, wird eine – vom Todesgott selbst gesandte - tödliche Krankheit beschrieben, die bei Männern und Frauen Blähungen, Leibschmerzen, Verdauungsstörungen, Intestinalblutungen, Tachykardien und Herzschmerzen verursacht. Diese sogenannte "Heltu"-Krankheit soll von einem Wurm "Heltu" hervorgerufen werden, der im Unterbauch haust (Senn, 1931). Die Darstellung der Krankheit in der hieroglyphischen Schrift benutzt das Determinativ eines horizontal gezeichneten Penis, aus dem fast senkrecht nach unten fallend ein wenig Flüssigkeit abläuft. Ob diese Hieroglyphe wirklich auf Hämaturie hinweist, wird kontrovers diskutiert (Jordan, 2000) und ob Ägypter den Parasiten tatsächlich gesehen haben, ist eine offene Frage. Es ist denkbar, dass die Würmer bei der Einbalsamierung, bei der die Pfortader und die Venen des kleinen Beckens geöffnet wurden, die Aufmerksamkeit der balsamierenden Ärzte auf sich gezogen hat (Olpp, 1929). Dass die

² Neben *Schistosoma haematobium* beschrieb Bilharz folgende Parasiten: *Distomum heterophyes*, *Taenia nana* und *Pentastomum constrictum*.

Bilharziose zu dieser Zeit auftrat, ist nachgewiesen. In ägyptischen Mumien aus der 20. Dynastie (1250 - 1000 v. Chr.) wurden Schistosomeneier entdeckt (Ruffer, 1910) und Schistosomenantigene konnten in einer ca. 7000 Jahre alten Mumie nachgewiesen werden (Deelder et al., 1990).

2.2. DIE EPIDEMIOLOGIE DER BILHARZIOSE

Die Bilharziose ist nach der Malaria die bedeutendste Tropenerkrankung weltweit. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt, dass die Bilharziose – schließt man Malaria aus - zusammen mit den intestinalen Helminthiasen mehr als 40 % der Morbidität aller Tropenerkrankungen ausmacht (WHO, 2001). Zweihundert Millionen Menschen haben weltweit Bilharziose, von denen 20 Millionen eine schwere Verlaufsform haben. Sechshundert Millionen Menschen sind einem Infektionsrisiko ausgesetzt. Weltweit ist die Bilharziose in 74 Ländern prävalent (Chitsulo et al., 2000). Betroffen von der Bilharziose sind vor allem Menschen in ländlichen Gebieten oder städtischen Siedlungen, die durch eine schlechte Infrastruktur z.B. mangelhafte Wasserversorgung und sanitäre Versorgung gekennzeichnet sind. Ein Hauptcharakteristikum der Bilharziose ist ihre Fokalität, sie kann in benachbarten Gebieten mit unterschiedlichen Prävalenzen auftreten. Für die Bilharziose besteht eine typische Altersverteilung: die Prävalenz steigt ab dem 5. Lebensjahr an und erreicht zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr ihren höchsten Stand, um in den höheren Altersgruppen zurückzugehen. Der Rückgang der Reinfektion ist auf die Ausbildung einer Teilimmunität zurückzuführen (WHO, 1983).

Kinder sind daher von der Bilharziose am häufigsten und am schwersten betroffen. Das Spektrum der Krankheitssymptome bei Kindern reicht von Unterernährung, Anämie, Wachstumsstörungen, Verminderung der kognitiven Fähigkeiten und bis zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten (WHO, 1993).

Welche Auswirkungen die Bilharziose auf die Arbeitsfähigkeit eines infizierten Menschen hat, ist bisher nur wenig untersucht worden und die Daten sind widersprüchlich. Einige Autoren kamen beim Einsatz von Ergometern, die zur Messung der Leistungsfähigkeit eingesetzt wurden, zu dem Ergebnis, dass die Bilharziose keinen Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit hat (Collins et al., 1976; Van Ee et al., 1984), während Awad el Karim (1980) eine ca. 20%-ige Minderung der Leistungsfähigkeit bei Arbeitern mit schweren Infektionen feststellte. In ihren Untersuchungen im Sudan konnte die Anthropologin Melissa Parker zeigen, dass Frauen mit Bilharziose die gleiche Menge an Baumwolle pflückten wie nicht-infizierte Frauen, jedoch verbrachten infizierte Frauen weniger Zeit auf den Feldern. Ein Fünftel der infizierten Frauen ging nachmittags nicht mehr auf das Feld. Die infizierten Frauen gaben an, dass sie zu müde wären, um auch nachmittags zu arbeiten und daher morgens schneller arbeiten würden (Parker, 1992). In meiner Studie in Tansania waren für die Dorfbewohner nach einer Massenbehandlung mit Praziquantel die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit und des Appetits die wichtigsten Effekte der Behandlung. Diese Beschwerden waren bisher von den Dorfbewohnern nicht mit der Bilharziose in Verbindung gebracht worden.

2.3. DER PARASIT

Die Bilharziose ist eine parasitäre Erkrankung, die durch Saugwürmer (Trematoden) der Gattung *Schistosoma* WEINLAND 1858 verursacht (Tab. 1.1).

Die wichtigsten humanpathogenen Vertreter sind *Schistosoma haematobium*, der Erreger der Blasenbilharziose, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* und *S. intercalatum*, die Erreger der Darmbilharziose. Die Pärchenegel sind getrenntgeschlechtlich und leben in den Venen des Dick- und Enddarms bzw. der Beckenorgane. Das Männchen legt seinen blattförmig Körper zusammen, so dass der sogenannte *Canalis gynaecophorus* entsteht, in dem das fadenförmige Weibchen lebt. Die Körperoberfläche der Würmer ist mit kleinen dichten Noppen versehen, die zum Festhalten an den Wänden der Blutgefäße dienen (Dönges, 1980).

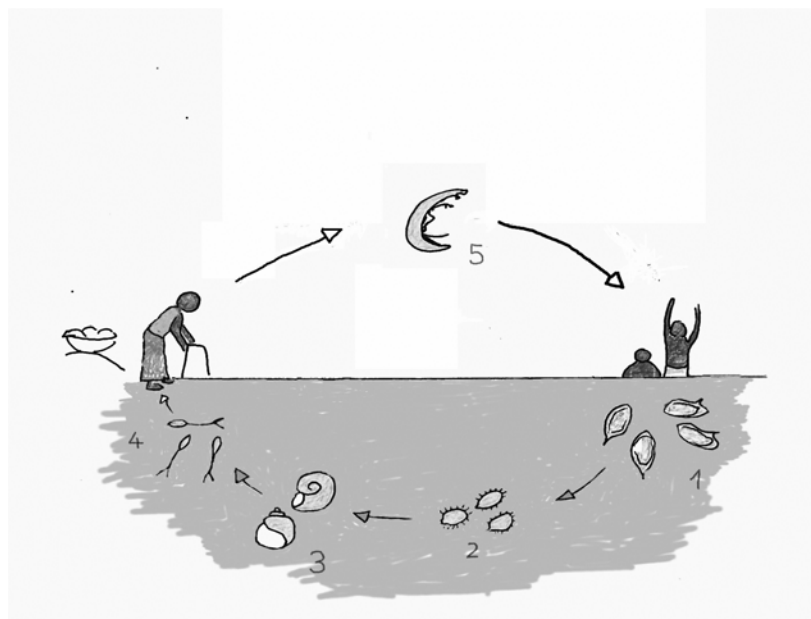


Abb. 1.2: Der Zyklus der Bilharziose

1 = Schistosomeneier; 2 = Mirazidien; 3 = Süßwasserschnecken ; 4 = Zerkarien; 5 = Adulte

Tab. 1.1: Charakteristika der drei häufigsten Schistosomenarten

	S. haematobium	S. mansoni	S. japonicum
Verbreitungsgebiet	Afrika, West-Asien	Afrika, Südamerika, Westindien, Arabien	China, Formosa, Philippinen
Eier			
Gestalt	Endstachel; längs-oval	Seitenstachel; längs-oval	Unscheinbarer Seitenhöcker; rund-oval
Größe	125 – 160 µm 52-73 µm	137-182 µm 64-73 µm	74-106 µm 60-80 µm
Männchen			
Länge	7-12 mm	6-10 mm	12-20 mm
Breite	0,9 mm	1,1 mm	0,8 mm
Weibchen			
Länge	10-18 mm	7-14 mm	10-22 mm
Breite	0,25 mm	0,16 mm	0,3 mm
Lage des Ovars	Hinter der Körpermitte	Vor der Körpermitte	Etwa auf Körpermitte
Uterus	Lang: mit 20-30 Eiern	Kurz: mit 1 - 4 Eiern	Lang: mit 50 - 300 Eiern
Endwirt	Mensch	Mensch, Affe	Mensch, Hund, Rind, Schwein, Pferd, Ratte (Zoonose)
Typischer Sitz der Adulten	Blasen- und Mesenterialvenen; Venen der Beckenorgane	Dickdarmvenen, untere und obere Mesenterialvenen, Pfortadersystem	Darmvenen, untere und obere Mesenterialvenen, Pfortadersystem
Präpatenzzeit	30 – 40 Tage	40 – 45 Tage	30 – 35 Tage

(nach Manson-Bahr und Bell, 1987)

2.4. DIE ENTWICKLUNG IM ENDWIRT UND ZWISCHENWIRT

Die Weibchen wandern zur Eiablage in die Kapillaren der befallenen Organe und legen Eier, in denen sich innerhalb von zehn Tagen vollausgereifte Mirazidien ("Wimpernlarven"), die erste Larvengeneration, entwickeln. Die durch die Eier blockierten Kapillaren obliterieren (Dönges, 1980).

Die von den Mirazidien, die eine Lebensdauer von ca. vier Wochen haben, produzierten löslichen Eiantigene sind über die Stimulation von T-Lymphozyten und unter Mitwirkung von Zytokinen die Auslöser für die Bildung der Eigranulome. Es wird geschätzt, dass nur die Hälfte aller produzierten Eier über die Blasen- oder Darmschleimhaut ausgeschieden wird (Löscher, 1993). Der andere Teil verbleibt im Gewebe bzw. wird mit dem Blutstrom in andere Organe abgeschwemmt. Gelangen Eier über Urin oder Stuhl in Wasser, schlüpfen die Mirazidien aufgrund der Änderung des osmotischen Druckes, der Temperatur und des Lichtes (Dönges, 1980).

Aquatische Lungenschnecken sind der obligate Zwischenwirt bei dem Bilharziozyklus und sie fungieren als biologischer Multiplikator (Tab. 2.2). Das Mirazidium dringt in die Schnecke ein und formt sich zur Muttersporozyste um, in welcher Tochtorsporozysten entstehen. Innerhalb der Tochtorsporozysten entwickeln sich die Zerkarien ("Gabelschwanzlarven"). Nach vier bis acht Wochen verlassen die Zerkarien die Schnecke, wobei die Hauptausscheidungszeit bei den humanpathogenen Schistosomen in den Mittagsstunden liegt. Die Zerkarien verhalten sich negativ geotrop und positiv phototrop und werden zudem chemotaktisch von ungesättigten Fettsäuren der menschlichen Haut angezogen (Jourdan und Théron, 1987).

Die Zerkarien sind maximal 24 bis 48 Stunden lebensfähig. Gelingt es ihnen, sich an menschliche Haut anzuheften, bohren sie sich innerhalb von fünf Minuten mit Hilfe von lytischen Enzymen aus ihren Kopfdrüsen durch die Epidermis. Nach 24

Stunden erreichen die Larven die peripheren Hautvenen und werden mit dem cavalen Blutstrom über die rechte Herzkammer in die Lunge verschleppt (Wilson, 1987).

Tab. 1.2: Die Zwischenwirte der Bilharziose

Parasit	Schneckengattung	Unterfamilie	Morphologie
<i>S. haematobium</i> <i>S. intercalatum</i>	<i>Bulinus spp.</i>	Bulininae	Türmchenähnliche Schale
<i>S. mansoni</i>	<i>Biomphalaria spp.</i>	Planorbidae	Posthornähnliche Schale
<i>S. japonicum</i> <i>S. mekongi</i>	<i>Oncomelania spp.</i>	Prosobrancha	Spitzkonische Schale mit Deckel

Hier wandern die Larven zu den Vv. pulmonales und gelangen über die linke Herzkammer in den großen Kreislauf. In der Pfortader entwickeln sich die Larven zu adulten Würmern und paaren sich. In einem nächsten Schritt wandern die Schistosomen zu den Prädilektionsstellen der einzelnen Spezies (Tab. 1.1).

2.5. DAS KRANKHEITSBILD UND DER VERLAUF DER BILHARZIOSE

Der Krankheitsverlauf der Bilharziose kann in drei Phasen eingeteilt werden: Penetration der Zerkarien, akute Bilharziose (Katayamafieber) und chronische Bilharziose.

2.5.1. Penetration der Zerkarien

Beim Eindringen einer größeren Anzahl von Zerkarien kann es zu einer Zerkariendermatitis kommen, besonders bei Menschen, die bereits eine Bilharziose durchgemacht haben und sensibilisiert sind. Bei den meisten Infizierten ist

sie aber entweder nicht vorhanden oder wird nicht bemerkt. An den Eintrittsstellen bilden sich rote Flecken und Papeln, die innerhalb von einer Woche abheilen. Eine ähnliche, meist stärkere Zerkariendermatitis ("swimmer's itch") ist auch in Europa und Nordamerika bekannt und wird durch Zerkarien anderer Schistosomen-Arten (Wasservogelbilharziose) verursacht (Manson-Bahr und Bell, 1987).

2.5.2. Akut-fieberhaftes Anfangsstadium (Katayama-Fieber)

Die einwanderenden Parasiten wandeln sich zu Schistosomulae um. In den Lungengefäßen können Reizungen in den Bronchioli auftreten, die zu einem trockenen Husten führen. Vier bis sieben Wochen nach einer Erstinfektion kann vor allem bei *S. japonicum* eine fieberhafte Krankheitsphase auftreten. Sie wird als eine hyperergische Allgemeinreaktion des sensibilisierten Wirtsorganismus auf die Antigene der Würmer und der Eier gedeutet. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Urtikaria, Schwellung der Leber und Milz. Diagnostisch bedeutsam ist die meist ausgeprägte Bluteosinophilie. Nach einer Dauer von mehreren Tagen oder Wochen klingt die akut-fieberhafte Erkrankung ab und wird von dem chronischen Stadium abgelöst (Manson-Bahr und Bell, 1987).

2.5.3. Chronische Bilharziose

Verantwortlich für die pathologischen Veränderungen des Darmtraktes, des Urogenitaltraktes und der Leber sind die durch die Schistosomeneier induzierten Granulome. Eier werden zumeist in der Submukosa der befallenen Organe, im geringeren Maße in der Mukosa oder in der Muskularis abgelegt und haben dabei die Tendenz in Gruppen zu liegen. Eier, die nicht in das Lumen der Ausscheidungsorgane gelangen, bzw. die zu anderen Organen abgeschwemmt werden, können zu einem Verschluss und einer Verödung des betroffenen Gefäßabschnittes führen. Um das Ei bilden sich Granulome oder Mikroabzesse, in deren Zentrum ein Ei oder eine Gruppe von Eiern liegt. Am Aufbau der Granulome sind neutrophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten, Epitheloidzellen, Langhanssche Riesenzellen und Fibroblasten beteiligt. An

Stellen, an denen mehrere Granulome konfluieren, ist die Entstehung größerer granulomatöser Wucherungen möglich, die polypenartig in das Lumen der Ausscheidungsorgane vorspringen (Manson-Bahr und Bell, 1987). Eier, die nicht ausgeschieden werden, sterben nach ca. drei Wochen ab. Sie werden durch Phagozyten aufgelöst oder verkalken und die Läsion verwandelt sich gänzlich in Bindegewebe um. Dieser Prozess dauert mindestens drei Monate, bei verkalkten Eier wahrscheinlich Jahre (Von Lichtenberg, 1987).

Bei einer Infektion mit *S. haematobium* treten frühestens nach drei Monaten chronische Erscheinungen auf, die durch die Eiablagerung im Urogenitalsystem verursacht werden. Die ersten Zeichen sind Dysurie, Pollakisurie und Schmerzen in der Dammgegend. Gleichzeitig tritt die für die Blasenbilharziose typische Hämaturie auf. Die makroskopischen Veränderungen der Blasenschleimhaut sind in der Nachbarschaft der Ureteröffnungen und am Trigonum am stärksten ausgeprägt. In der Zytoskopie zeigen sich hyperämische Flecken und Gruppen von gelblichen Knötchen von Stecknadelkopfgröße. Ältere Läsionen haben eine sandkornähnliche Struktur ("sandy patches") und sind pathognomisch. Weiterhin können Geschwüre und Papillome auftreten. In Spätstadium schwerer Infektionen verliert die Blase infolge der dichten Durchsetzung mit verkalkten Eier immer mehr ihre natürliche Kontraktionsfähigkeit. Durch Verschluss der Ureterenöffnung und Stenose des Harnleiters im distalen Drittel kann es zu Harnabflussstörungen, Hydronephrose und Niereninsuffizienz kommen. Eine weitere Komplikation ist das Blasenkarzinom bei Männern, das oft schon in der vierten Lebensdekade auftritt (Manson-Bahr und Bell, 1987).

Leichte Infektion von *S. mansoni*, *S. japonicum* und *S. intercalatum* bleiben häufig symptomlos. Schwere Infektionen der Darmbilharziose manifestieren sich bei der durch blutig-schleimige Stühle und Durchfälle, die von Koliken begleitet sein können. In der Rektoskopie werden hyperämische Flecken, Knötchen und auch polypenartige Wucherungen festgestellt. Hepatolienale Bilharziose tritt vor allem bei Infektionen mit *S. japonicum*, aber auch mit *S. mansoni* auf. Verursacht

werden die pathologischen Veränderungen durch Schistosomeneier, die in die Leber abgeschwemmt werden und dort embolieren. In der Leber kann sich eine für die Bilharziose typische Form der Fibrose mit breiten, weißen Schwielen um die Pfortaderäste herum (Tonpfeifenstiel-Typ nach Symmers) entwickeln. Ein Kollateralkreislauf, Ösophagusvarizen und Aszitesbildung sind die Folgen der chronischen Bilharziose (Manson-Bahr und Bell, 1987).

2.6. DIE DIAGNOSE UND THERAPIE DER BILHARZIOSE

Es gibt drei unterschiedliche Ansätze für die Diagnose der Bilharziose (Übersicht siehe: Feldmeier und Poggensee, 1993):

- Direkter Nachweis von Schistosomeneiern im Urin, Stuhl oder in Biopsien;
- Indirekte Methoden, die auf dem Nachweis von klinischen, biochemischen oder immunologischen Krankheitsmarkern basieren, die mit Bilharziose-assoziierten pathologischen Befunden korrelieren;
- immunologische Methoden, die die spezifische Immunantwort auf Schistosomenantigene untersuchen bzw. die Konzentration von Parasitenantigenen bestimmen.

Je nach Fragestellung werden unterschiedliche Diagnosemethoden herangezogen. Während in einem Krankenhaus oder in einer Ambulanz eine Kombination von Methoden gewählt wird, um eine hohe Sensitivität und Spezifität zu erhalten, werden im Rahmen einer Bekämpfungsmaßnahme andere Maßstäbe angelegt, wobei Kosten, Zeit, Akzeptanz u.a. der Methode eine Rolle spielen.

Für die Therapie der Bilharziose stehen folgende Medikamente zur Verfügung:

Praziquantel (Biltrizide[®]) und Artemisin. Das Mittel der Wahl ist Praziquantel, da es gegen alle humanpathogene Schistosomenarten wirksam ist. Eine Infektion

mit *S. haematobium* oder *S. mansoni* werden mit Praziquantel in einer einmaligen Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht und *S. japonicum* mit einer täglichen Dosis von dreimal 20 mg/kg Körpergewicht für ein bis drei Tage therapiert (Rote Liste Service GmbH, 2001). In endemischen afrikanischen Ländern wird Praziquantel im Rahmen von Bekämpfungsmaßnahmen in einer Einmaldosis von 40 mg/kg Körpergewicht gegeben.

Die antiparasitäre Wirkung von Praziquantel ist auf zwei Mechanismen zurückzuführen. Bereits eine relativ geringe Medikamentenkonzentration stört bereits den Ionentransport und die neuromuskuläre Funktion am adulten Wurm und führt zu einer spastischen Lähmung und damit zum Halteverlust am Endothel. Weiterhin findet eine Vakuolisierung der mit wirtseigenen Molekülen behafteten Oberflächenmembran der Parasiten statt, die durch dieses Mimikri bislang dem Immunsystem als „eigen“ erschien und damit von Abwehrzellen nicht erkannt wurde (Feldmeier und Chitsulo, 1999). Praziquantel hat eine geringe ovizide Wirkung, sondern wirkt nur auf junge Schistosomula und adulte Würmer, daher können noch vier Wochen nach der Behandlung vitale Eier nachgewiesen werden.

2.7. DIE BEKÄMPFUNG DER BILHARZIOSE

Der Bau von Staudämmen und die Einführung von großflächigen Bewässerungssystemen haben in vielen Ländern Afrikas zur Entstehung neuer Bilharzioseherde beigetragen bzw. die Einführung bis dahin nicht auftretender Schistosomenspezies verursacht. So haben zum Beispiel die ökologischen Veränderungen, die mit dem Bau des Assuanstaudammes einhergingen, dazu geführt, dass in Ägypten inzwischen die Darmbilharziose häufiger ist als die Blasenbilharziose, da Habitate entstanden, die die Ausbreitung von Biomphalaria Schnecken, den Zwischenwirten der Darmbilharziose, begünstigten (El-Katasha et al., 1995). Trotz der steigenden Bedeutung der Bilharziose implementierten in den 70er Jahren nur Brasilien, die Dominikanische Republik, Ägypten, Iran, Irak, Marokko,

Puerto Rico, St. Lucia, Tunesien, China, die Philippinen und Venezuela nationale Bilharziose-Kontrollprogramme (Iarotski & Davis, 1981; Mao & Shao, 1982; Santos, 1984).

1985 empfahl die Expertenkommission der Weltgesundheitsorganisation, die Strategie der Bekämpfungsmaßnahmen der Bilharziose zu ändern. Nicht mehr die Ausrottung der Parasitose, sondern die Senkung der mit der Bilharziose verbundenen Krankheitserscheinungen sollte im Mittelpunkt stehen (WHO, 1985). Mit der Entwicklung von Praziquantel durch die Merck KG und Bayer AG stand ein effektives Medikament zur Verfügung, das in einer einmaligen Dosis gegeben werden konnte und nahezu keine Nebenwirkungen hatte. Neben der Therapie der Bilharziose wurden von dem Expertenkommittee als folgende weitere essentielle Elemente der Bekämpfung benannt: Gesundheitserziehung, Verbesserung der Trinkwasserversorgung und der Fäkalienentsorgung, Bekämpfung des Zwischenwirtes und - wenn möglich - Suche nach technischen Lösungen, um das Habitat für die Süßwasserschnecken ungeeignet zu machen (WHO 1984). Diese Strategie wurde 1991 durch einen weiteren Bericht der Expertenkommission bestätigt, es wird jedoch eine flexiblere Implementierung gefordert. Insbesondere die Morbiditätskontrolle in Hochendemiegebieten sollte mit der Bekämpfung des Zwischenwirts gekoppelt sein (WHO, 1995). Inzwischen befürwortet die Weltgesundheitsorganisation einen integrierten Ansatz der Bilharziosebekämpfung und der Bekämpfung intestinaler Helminthen, indem Anthelmintika auf der primären Versorgungsebene zu Verfügung stehen und Risikogruppen regelmäßig behandelt werden. Die Kombination der Bekämpfungsmaßnahmen dieser Parasitosen basiert auf der Überlegung, dass beide Erkrankungen insbesondere die ärmsten Bevölkerungsgruppen in endemischen Gebieten treffen und schwerwiegende Konsequenzen für infizierte Kinder haben (WHO, 2001). Es ist jedoch aufgrund des Auftretens der HIV-Pandemie, die es notwendig machte, andere Prioritäten in der Gesundheitsversorgung zu setzen, für viele Länder südlich der Sahara nicht

möglich, in Bilharziose- und Helminthenkontrollprogramme zu investieren (World Bank, 1993).

2.8. DIE BILHARZIOSE IN TANSANIA

In allen 25 Regionen Tansanias ist die Bilharziose endemisch, wobei die Prävalenz von Region zu Region unterschiedlich ist. Die höchsten Prävalenzen für *S. haematobium* sind im Hinterland des Viktoriasees und in den Küstenregionen des Indischen Ozeans anzutreffen, während Gebiete mit hoher Transmission und hohen Prävalenzen für *S. mansoni* überwiegend in Distrikten an den Ufern des Viktoriasees zu finden sind (Rugemalila und Lwambo, 1989).

In der Kilimanjaro Region ist die Ausbreitung der Bilharziose fokal (Tab. 1.3). Die Prävalenzen von *S. mansoni* sind an Grundschulen, die in Gebieten liegen, in denen Bewässerungssysteme neu etabliert wurden (z.B. Kiyungi und Kiyungi-Mpya Primary School) besonders hoch.

Tab. 1.3: Häufigkeit der Bilharziose in Grundschulen in der Kilimanjaro Region

Gebiet	Anzahl der untersuchten Kinder	Parasit	Prävalenz (%)
Moshi District ^a			
Chekerini Primary school	156	S. mansoni	32
Kiyungi Primary school	170	S. mansoni	60
Kiyungi-Mpya Primary School	104	S. mansoni	59
Arusha Chini Primary School	510	S. mansoni	18
Langasani Primary School	255	S. mansoni	13
Mwanga District			
Jipe primary School ^b	145	S. mansoni	17
		S. aematobium	23
Butu Primary School ^b	131	S. mansoni	15
		S. haematobium	55
Kambi ya Simba Primary School ^b	129	S. mansoni	18
		S. haematobium	64
Kileo Primary School ^c	179	S. haematobium	65
		S. mansoni	45
Kivulini Primary School ^c	175	S. haematobium	84
		S. mansoni	44

^a Chonjo et al., 1997

^b Poggensee et al., 1999

^c Temu und Hess, 1985



3. DIE GENITALE BILHARZIOSE DER FRAU

Bereits 1899 wurde der erste Fall einer genitalen Bilharziose in Ägypten beschrieben. In multiplen Tumoren, die in der Vagina einer jungen Ägypterin lokalisiert waren, wurden Schistosomeneier festgestellt (Madden, 1899). Da wiederholte Urinuntersuchungen negativ blieben, ging Madden von einer primären Infektion der Vagina aus. Im gleichen Jahr wurde eine genitale Bilharziose der Zervix beschrieben (Petrides, 1899). 1949 analysierte Charlewood die Befunde des South African Institute of Medical Research und kam zu dem Schluss, *"that practically all gynaecologists who have been practising in Johannesburg or Durban for any length of time, have encountered gynaecological manifestations of Bilharzia"* (Charlewood, 1949). In tropenmedizinischen Lehrbüchern wird in den 20er bis in die 40er Jahre die genitale Bilharziose der Frau und des Mannes beschrieben (Brooke 1917; Manson-Bahr 1929; Rivas, 1935). Die Begriffe „genitourinary schistosomiasis“, „bilharziose uro-génitale“ und „Urogenitalbilharziose“ und finden sich später sowohl in anglophoner als auch in frankophoner und deutscher Literatur (Mühlens et al., 1942; Hunter et al., 1966; Nauk, 1967; Woodruff, 1974; Löscher, 1993). In dem Lehrbuch „Médecine tropicale“ stellt Gentilini fest: *"Elles [les localisations génitales] sont cliniquement assez fréquentes (20 p. 100 des cas) et anatomiquement quasi constantes"* (Gentilini et al., 1986).

Obgleich die genitale Bilharziose seit langer Zeit eine bekannte Manifestation der Bilharziose ist, wurde diese Erkrankung bisher nicht systematisch erforscht. Es ist daher nicht erstaunlich, dass grundlegende Fragen über die Häufigkeit, die

Bedeutung für die reproduktive Gesundheit der Frau, über die Diagnose und die Therapie bisher nicht befriedigend beantwortet werden können.

Im Folgenden wird ein Literaturüberblick über den bisherigen Stand des Wissens gegeben.

3.1. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN

Adulte Schistosomen bevorzugen speziesspezifisch die Gefäßsysteme bestimmter Organe, die das Überleben der Art gewähren, indem Eier in das Lumen von Ausscheidungsorganen gelangen. Nach der Reifung in dem nährstoffreichen Blut der Pfortader wandern die Schistosomen gegen den Blutstrom zu den Prä-dilektionsstellen (Abb. 1.3). *S. japonicum* findet sich hauptsächlich in den Ästen der oberen Mesenterialvene, *S. mansoni* dagegen in den Ästen der unteren Mesenterialvene. *S. haematobium* wandert über die Mesenterialanastomosen zu den Plexus im kleinen Becken und begibt sich bevorzugt zum Plexus vesicalis (Nauk, 1967; Gentilini et al. 1986). Zwischen der Harnblase und den Genitalorganen besteht ein Netz von venösen Anastomosen, in denen das Blut in jede Richtung fließen kann, da Klappen nur ungenügend ausgebildet oder gar nicht vorhanden sind (Benninghoff, 1993). Das bedeutet, dass Schistosomen über den Vesikalplexus und Rektalplexus zum Uterovaginalplexus, der seinerseits zu den Venen von Klitoris und Vulva führt, gelangen können. *S. mansoni* und *S. japonicum* erreichen über Anastomosen zwischen der oberen, mittleren und unteren Rektalvene (porto-cavaler Shunt) die Venen der Genitalien. Weiterhin bestehen zwischen der rechten und linken Ovarialvene mit der V. mesenterica inferior und V. mesenterica superior Anastomosen (Twumasi, 1983). Es gibt eine Reihe von Autoren, die der Meinung sind, dass jede Bilharziose als eine generalisierte Beckenerkrankung betrachtet werden sollte (Berg, 1972; Magdi, 1967; Boulle und Notelovitz, 1964; Chaves und Palitot, 1964; Charlewood et al., 1949).

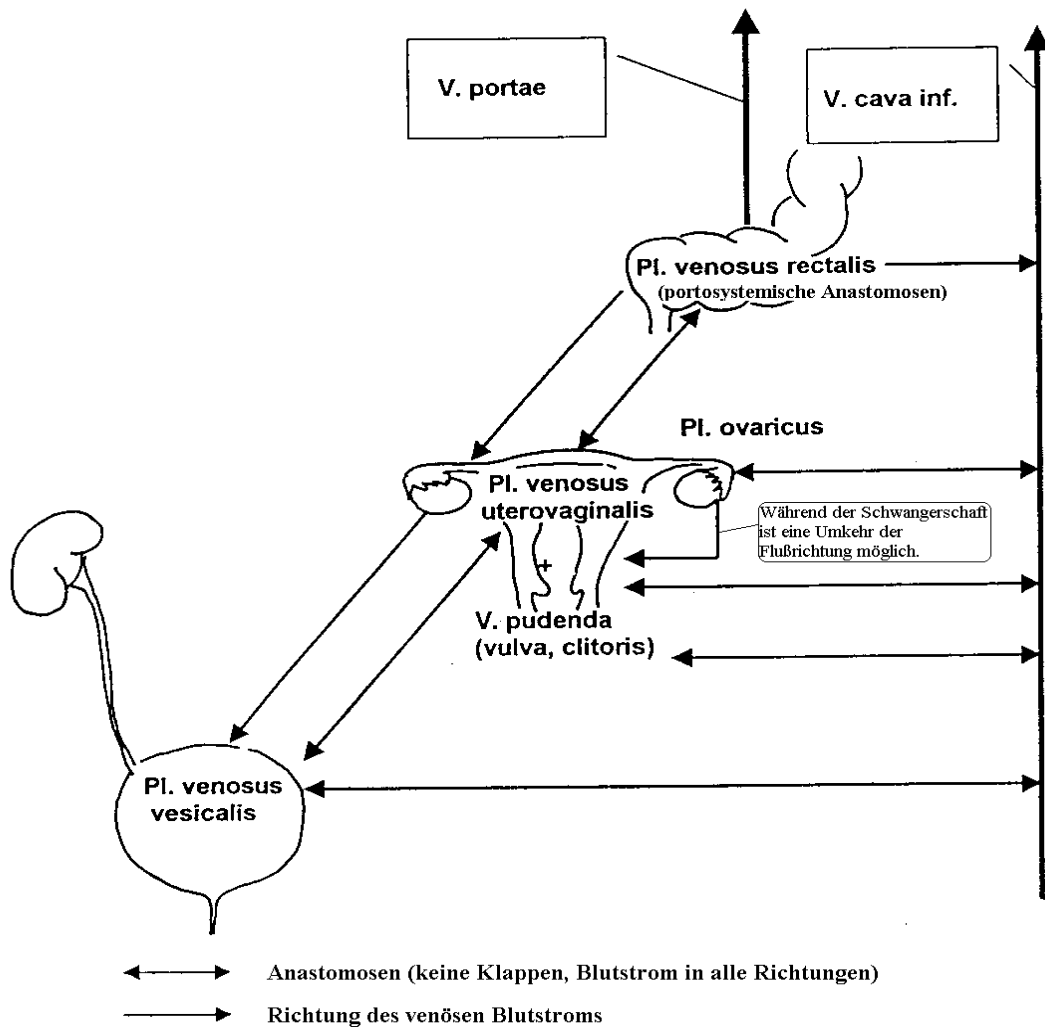


Abb. 1.3: Mögliche Migrationswege der Schistosomen

(aus: Poggensee et al, 2000)

Da *S. haematobium* in das Cavasystem gelangen muss, um zu dem "Zielorgan" Blase zu gelangen, ist die Wahrscheinlichkeit einer genitalen Lokalisation bei dieser Spezies höher. Es ist in der Tat so, dass die bisher veröffentlichte Literatur

sich zumeist auf *S. haematobium* bezieht. In einer retrospektiven Studie in Madagaskar, wo sowohl *S. mansoni* als auch *S. haematobium* endemisch sind, belief sich die *S. mansoni*-genitale Bilharziose auf 5 % aller Bilharziosefälle (16/267), während die *S. haematobium*-genitale Bilharziose 35 % aller diagnostizierten Fälle darstellte (46/132; Brygoo 1968). Weltweit sind bisher nur drei Fallberichte von *S. japonicum*-genitaler Bilharziose veröffentlicht worden (in: Carpenter et al., 1964). Ob die geringe Anzahl der Veröffentlichungen die tatsächliche Häufigkeit widerspiegelt, ist jedoch fraglich. In China konnten Qunhua und Mitarbeiter (2000) in 40 von 240 Patientinnen mit *S. japonicum* Bilharziose (17 %) zirkulierende Schistosomenantigene in der zervikalen Lavage nachweisen.

Welche Faktoren eine Rolle spielen, wann und warum Schistosomen in die Venen der Geschlechtsorgane wandern oder welche Faktoren den Transport von Eiern zu den Genitalorganen beeinflussen können, ist gänzlich unbekannt. Es ist berichtet worden, dass adulte Schistosomen die Eiablage nicht auf eine Lokalisation beschränken, sondern zu einem anderen Kapillarbett wechseln können (Faust, 1948). Zudem haben *S. haematobium*-Adulte die Neigung an einer Lokalisation über längere Zeit zu verweilen, was natürlich ein hohe Eilast des betroffenen Gewebes und damit einhergehend pathologische Veränderungen zur Folge hat (Cheever, 1978). Schistosomeneier sind in allen Geschlechtsorganen nachgewiesen worden. *S. haematobium*-Adulte wurden in der Zervix (Arora, 1986; Van Raalte et al., 1981; Badawy, 1962), den Tuben (Vass, 1982), den Ovarien (Arean, 1956), dem Uterus (Elling und Kupferschmidt, 1988; Berry, 1966) und der Vulva (Berry, 1966) nachgewiesen. Cheever und Kollegen haben in eine Autopsiestudie (n = 400) folgende Verteilung der *S. haematobium*-Würmer aufgezeigt: Blase: 48 %; Genitalorgane: 5 %; Mesenterial- und Portalvenen: 47 %; Pulmonalarterien: 0,2 %. Im Gegensatz dazu waren die *S. mansoni*-Adulte nahezu ausschließlich in den Mesenterialvenen lokalisiert (Cheever et al., 1977).

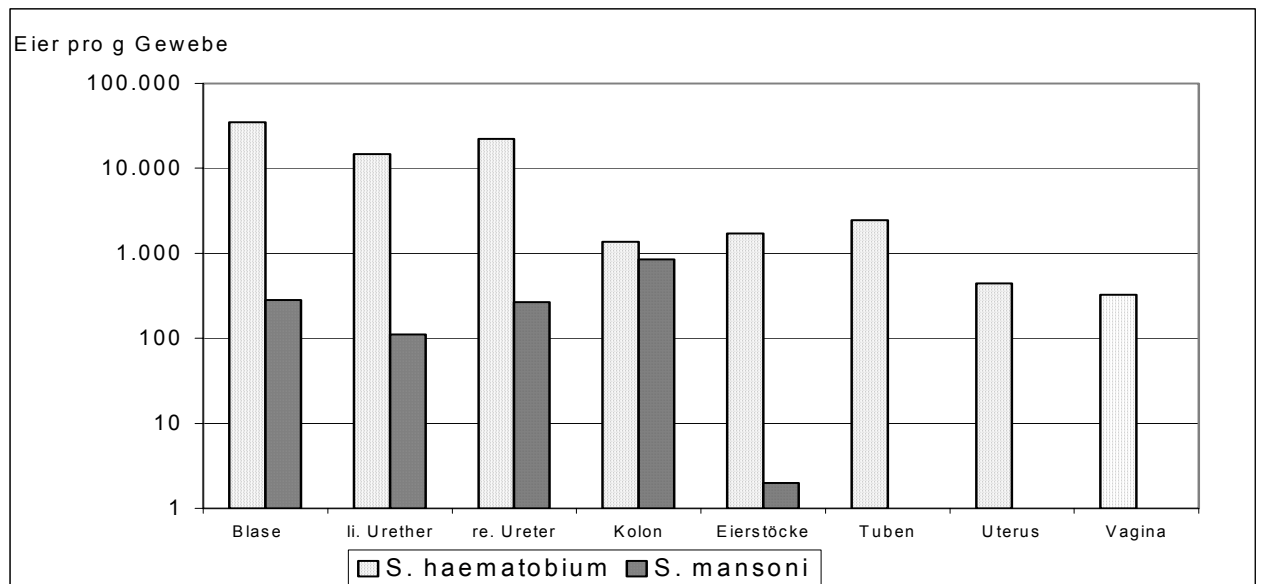


Abb. 1.4: Verteilung der Schistosomeneier im Körper
(nach Cheever et al., 1977)

Die Eilast bei der intestinalen Bilharziose war im Kolon und bei der Blasenbilharziose in den Urogenital-Organen am höchsten (Abb 1.4).

Tab. 1.4: Häufigkeit der genitalen Biharziose in Autopsiestudien (Digestionsmethode)

Organ	Anzahl der Autopsien	%	Land	Verfasser
Ovarien	34	31	Nigeria	Edington et al., 1975
	64	11	Zimbabwe	Gefand et al., 1971
Tuben	34	11	Nigeria	Edington et al., 1975
	64	13	Zimbabwe	Gefand et al., 1971
Zervix	34	41	Nigeria	Edington und Junaid, 1975
	64	20	Zimbabwe	Gefand et al., 1971
Vagina	34	40	Nigeria	Edington und Junaid, 1975
	64	19	Zimbabwe	Gefand et al., 1971

3.2. HÄUFIGKEIT DER GENITALEN BILHARZIOSE

Die Ergebnisse von Autopsiestudien, die in endemischen Gebieten durchgeführt wurden, von histopathologischer Untersuchungen operativ gewonnenen Gewebes und von zytologischer Untersuchungen stehen zur Verfügung, um Rückschlüsse auf die Häufigkeit des Befalls der einzelnen Genitalorgane zu ziehen (Tab. 1.4 und Tab. 1.5). Jedoch ist zu bemerken, dass die bisher veröffentlichten Studien eine große Schwankungsbreite im Bezug auf die Häufigkeiten aufweisen. Diese Variationen können sicherlich damit erklärt werden, dass die Untersuchungen in unterschiedlichen Ländern mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen durchgeführt wurden. Die Digestionsmethode, bei welcher dem Gewebe Kalilauge zugesetzt wird, durch die zwar die Gewebszellen, nicht aber die Schistosomeneier zerstört werden, ist sensitiver als eine histologische Untersuchung von Gewebsschnitten. Gelfand und Kollegen (1971) verglichen die Effizienz der histopathologischen Untersuchung mit der Digestionsmethode und stellten fest, dass 89 % der Fälle durch die Digestionsmethode und 54 % der Fälle durch die histopathologische Untersuchung ermittelt wurden. Renaud und Kollegen (1972) wiesen in 22 % von 322 untersuchten Plazenten Schistosomeneier mit Hilfe der Digestionsmethode nach, aber nur in einem Fall konnten Schistosomeneier mittels der histologischen Untersuchung von Schnitten nachgewiesen werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Häufigkeit der genitalen Bilharziose der Ovarien, der Eileiter und des Uterus, die mittels einer histologischen Untersuchung ermittelt wurde, unterschätzt wurde.

Die Untersuchungen zur genitalen Bilharziose von Gelfand und Kollegen in Zimbabwe (1971) und Edington und Kollegen in Nigeria (1975), die an Hand von konsekutiven Autopsien mittels der Digestionsmethode durchgeführt wurden, geben einen Hinweis darauf, dass es sich bei der genitalen Bilharziose um ein verhältnismäßig häufiges Ereignis handelt (Tab. 1.4).

Nachdem in Niger in der gynäkologischen Abteilung eines Krankenhauses in Niamey auffällig häufig granulomatöse Wucherungen der Vulva und der Vagina auftraten, die als genitale Bilharziose diagnostiziert wurden, führten Renaud und Kollegen (1989) eine Dorfuntersuchung durch und stellten bei 75 % (46/61) der Frauen eine genitale Bilharziose fest.

In Ghana diagnostizierten Szela und Mitarbeiter (1993) bei 46 % der Frauen mit einer nachgewiesenen Hämaturie (11/24) eine genitale Bilharziose der Zervix.

Populationsbezogene Daten, die darüber Aufschluss geben könnten, in welchem Maße die genitale Bilharziose für Infertilität, ektopische Schwangerschaften und Aborte verantwortlich ist, und welche Bedeutung ihnen im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen der Reproduktionstraktes zugewiesen werden muss, liegen nicht vor.

Fallberichte zur genitalen Bilharziose kommen aus fast allen afrikanischen Ländern, in den *S. haematobium* endemisch ist (Tab. 1.5).

Tab. 1.5: : Häufigkeit der genitalen Bilharziose in operativ gewonnenen Geweben, Biopsien und Abstrichen

Probenmaterial	n	Genitale Bilharziose (%)	Studienaufbau/Land	Author
Operativ gewonnenes Gewebe	38,400	170 (0,4)	Retrospektive Studie/Tansania	Van Raalte et al., 1981
Operativ gewonnen Gewebe aus den Genitalorganen	n.g.	k.A. (2,5)	Retrospektive Studie/Gabun	Ville et al., 1991
Operativ gewonnen Gewebe aus den Genitalorganen ¹	8755	62 (0,7)	Retrospektive Studie/Madagaskar	Brygoo, 1968
Operativ gewonnen Gewebe aus den Genitalorganen	513	150 (29)	Prospektive Studie/Mosambik	Elling et al., 1987
Operativ gewonnen Gewebe aus den Genitalorganen ⁴	4816	188 (3,9)	Retrospektive Studie/Malawi	Wright et al., 1982
Tuben (nur Material von Ektopischen Schwangerschaften)	331	12 (3,6)	Retrospektive Studie /Elfenbeinküste	Loubière ,1977
Tuben (nur Material von Ektopischen Schwangerschaften)	n.g.	n.g. (1,8)	Retrospektive Studie /Gabun	Ville et al., 1991
Tuben (nur Fälle von primärer oder sekundärer Infertilität)	93	37 (39,8)	Prospektive Studie/Tansania	Scheller, 1974
Plazenta	322	72 (22,3) ²	Prospektive Studie/Elfenbeinküste	Renaud et al., 1972
Zervixbiopsien	8082	266 (3,3) ³	Retrospektive Studie/Malawi and Tansania	Riffenburgh et al., 1997
Zervixabstriche	1901	44 (2,3)	Prospektive Studie/Simbabwe	Shennan et al., 1971

¹ eingeschlossen sind Mammabiopsien

² Digestionsmethode; Prävalenz der Blasenbilharziose 3,4 %

³ Genitale Bilharziose ohne Zervixkarzinom: 165/2769 (6,0 %); genitale Bilharziose mit Zervixkarzinom: 101/5313 (1,9 %)

⁴ Häufigkeit des Befalls einzelner Organe: Vulva 14,5 %; Vagina 11,7 %, Zervix 6,5 %

k.A. = keine Angaben

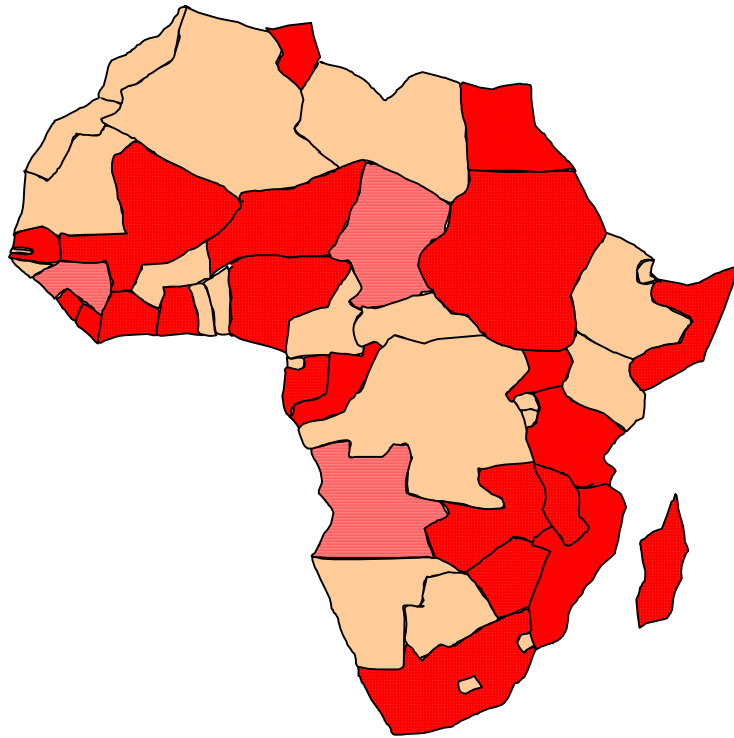


Abb. 1.5: Geographische Verteilung von Fallberichten zur genitalen Bilharziose
 (gepunktete Fläche: Länder mit berichtete Fälle von genitaler Bilharziose;
 gestreifte Fläche: *S. haematobium*-endemische Länder (Prävalenz > 10 %))

3.3. KLINISCHES BILD UND HISTOPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN

Die Bild der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Genitalorgane ist unterschiedlich in Abhängigkeit davon, welches Organ befallen ist. Verursachend für die pathologischen Veränderungen sind - wie grundsätzlich bei der Bilharziose - die Schistosomeneier, die die Bildung von Granulomen verursachen. Die weitere Entwicklung dieser Granulome ist vielfältig und zum Teil gewebe- und organspezifisch (Charlewood et al., 1949). Sie zerfallen zu Mikronekrosen (Manson-Bahr, 1966), können sich fibrös umwandeln (Badawy, 1962). Grundsätzlich ist die Symptomatologie der genitalen Bilharziose nicht spezifisch und ähnelt den Beschwerden chronischer Infektionen anderer Ätiologie.

Tab. 1.6: Fallberichte zur genitalen Bilharziose der Vulva

Alter	Klinisches Bild/Lokalisation	Eiausscheidung im Urin/Stuhl	Land
6	Tumor/ Labium majus	k.A.	Südafrika (Berry, 1996)
10	Tumor	k.A.	Ägypten (El-Zawahry, 1975)
12	Langsam wachsender Tumor mit Ulzeration/Labium majus	Ja	Sudan (Mawad et al., 1996)
15	Hypertrophie mit Ulzeration/Klitoris	Keine	Zambia (Attili et al., 1983)
16	Tumor	Ja	Zambia (Bellingham, 1972)
17	Schnellwachsender, schmerzhafter Tumor	k.A.	Zambia (Attili et al., 1983)
20	Pruritus	k.A.	Malawi (Desmond et al., 1994)
20	Tumor mit Ulzeration	k.A.	Senegal (Ba et al., 1959)
22	Tumor /Labium minus	Keine	Mali (Carmona et al., 1992)
26	Papillomatöse Läsion/ Labium minus	k.A.	Malawi (Goldsmith et al., 1993)
28	Ulzeration und Hypertrophie/ Klitoris	Keine	Südafrika (Charlewood et al., 1949)
30	Rezidivierender harte Tumore	Keine	Malawi (Crump et al., 2000)
33	Einseitige, sich vergrößerender Tumor mit Pruritus und Ulzeration	Ja	Malawi (Laven et al., 1998)
42	Tumor mit seröser Sekretion/Labium minus	k.A.	Ägypten (Nikorowitsch et al., 1990)

k.A. = keine Angabe

3.3.1. Vulva

Die genitale Bilharziose der Vulva ist ein klinisches Erscheinungsbild, das auch bei Touristen, die in endemische tropische Länder gereist sind, diagnostiziert wird. Es gibt Fallberichte, die zeigen, dass die Diagnose aufgrund der unspezifischen Natur der Symptome mit erheblicher Verzögerung gestellt wurde - bis zu zwei Jahre nach Infektion (Crump et al., 2000; Desmond, 1994; Goldsmith et al., 1993; persönliche Mitteilungen von Patientinnen an Verfasserin, 2001).

Die Bilharziose der Vulva kann eine einfache Vulvitis, Ulzerationen oder tumorartige, rezidivierende Wucherungen, die mit Pruritus einhergehen, verursachen (Tab. 1.6). Ein gleichzeitiger Befall von Vulva, Vagina und Zervix ist möglich (Laven et al., 1988; Wright et al., 1982). In seiner Untersuchung von 20 Fällen stellte El-Zawahry (1975) fest, dass alle Altersgruppen betroffen sein können, dass aber junge Frauen häufiger befallen sind.

Histopathologische Untersuchungen von Vulvabiopsien zeigen ein hyperplastisches Epithel. Die Eier liegen im subepithelialen Bindegewebe und können eine starke entzündliche Reaktion induzieren (Carmona et al., 1992; Berry, 1966). Adulte Würmer wurden in Tumoren und polypösen Wucherungen an den Labia majora nachgewiesen (Berry, 1966).

3.3.2. Vagina

Bei Befall der Vagina besteht häufig eine mehr oder minder ausgeprägte Kolpitis, die mit Ausfluß, Pruritus und Dyspareunie einhergeht (Lüttges und Koransky, 1985; Berg, 1972). Bei Ulzerationen und papillomatösen Wucherungen ist der Ausfluss zumeist blutig (Camain, 1953).

Histopathologische Untersuchungen von Biopsien zeigen ein hypertrophiertes bzw. ulzeriertes Epithel. Starke Gewebeeosinophilie, Epitheloidzellen und Riesenzellen vom Langerhanstyp lassen sich nachweisen (Lüttges und Koransky, 1985; Berry, 1966).

Vesiko- und rekto-vaginale Fisteln sind beim Vorliegen einer genitalen Bilharziose beschrieben worden (Kunin et al., 1996; Fortuna, 1974; Diouf et al., 1973). Chirurgen, die in endemischen Gebieten arbeiten, empfehlen aufgrund empirischer Erfahrungen, vor der Operation von Fisteln die Patientin zu behandeln, um die Erfolgsaussichten der Operation zu sichern (Magdi, 1961; persönliche Mitteilung B. Larsen, Juli 2000).

3.3.3. Zervix

Das klinische Bild der genitalen Bilharziose der Zervix variiert stark, ist nicht eindeutig und bereitet diagnostische Schwierigkeiten. Die Veränderungen können makroskopisch als auch kolposkopisch atypischen Epithelveränderungen oder einem Karzinom ähneln (Diouf et al., 1973; Berg, 1972; Youssef et al., 1970). In der Tat ist es so, dass Fallberichte aus afrikanischen Ländern zeigen, dass Frauen mit genitaler Bilharziose hysterektomiert wurden, da die Verdachtsdiagnose eines Zervixkarzinoms gestellt war (Camain, 1953; persönliche Mitteilung B. Swai, Mai 1999).

Die Patientinnen klagen über diffuse Unterleibschmerzen, Metrorrhagie, Leukorrhoe, intermenstruelle Blutungen (El-Tabbakh und Hamza, 1989; Sharma et al., 1970; Youssef et al., 1970; Bland und Gelfand, 1970).

Die Zervix kann makroskopisch normal aussehen oder aber das Bild einer unspezifischen Zervizitis bieten. Papillomartige Wucherungen mit oder ohne Ulzerationen sind beschrieben worden (Charlewood et al., 1949). Es können Kontaktblutungen auftreten (Youssef et al., 1970; Camain, 1953). Gelblich weiß-graue, harte Erhebungen ("sandy patches") wurden bei einer scheinbar unauffälligen Zervix oder in Verbindung mit Geschwüren oder Papillomen gefunden (Twumasi, 1983). Erhabene, perlweiße Leukoplakiezonen, die mit bloßem Auge erkennbar sind, wurden beobachtet (Youssef und Hamza, 1989; Badawy, 1962).

Pathologische Veränderungen werden sowohl im Epithel als auch in der Submukosa gesehen. Vielfach werden Schistosomeneier in der Transformationszone zwischen Endo- und Ektozervix gefunden (Bland und Gelfand,

1970). In einer umfangreichen Serie von histopathologischen Untersuchungen unterschied Berry (1996) folgende Veränderungen:

- Nachweis von Eiern ohne entzündliche Reaktion;
- Leichte chronische Zervizitis mit Lymphozyten, Histozyten und Plasmazellen im Gewebe; oft verbunden mit atrophischem Epithel;
- Anwesenheit von mehrkernigen Histozyten in der Nähe von Schistosomeneiern;
- Gewebseosinophilie;
- Eier mit subepithelialen Hämorrhagien.

3.3.4. Uterus und Plazenta

Es gibt nur wenige Fallberichte über eine genitale Biharziose des Uterus. Attia (1962) vermutete, "*that the extreme rarity of bilharzial infection of the pregnant uterus is more apparent than real*". In Kürettagematerial können Eier entweder in Gruppen oder einzeln liegen und sind umgeben von Entzündungszellen (Attia, 1962). Die Präsenz von Schistosomeneiern in der Dezidua und in dem Trophoblasten wurde für Fehlgeburten, Frühgeburten und intrauterinen fötalen Tod verantwortlich gemacht (Charlewood et al., 1949). Schistosomeneier wurden auch in der Plazenta und der Amnionflüssigkeit nachgewiesen. Die Infestation der Placenta erfolgt anscheinend im zweiten Trimenon (Renaud et al., 1972). Bittencourt und Kollegen (1980) berichtet von vier Fällen mit placentarer Beteiligung, bei zwei Fällen traten Totgeburten mit mazerierten Föten auf. Die Autoren vermuten, dass die placentare Bilharziose zwar möglicherweise nicht die einzige Ursache für den intrauterinen Tod war, aber ein Ko-faktor darstellen könnte.

Schistosomeneier wurden im Myometrium (Camain et al., 1953) und im Endometrium nachgewiesen (Nosny, 1963; Youssef, 1958; Te Groen, 1939;

persönliche Mitteilung S. Sahebali, Juni 2001). Histopathologisch wird eine Mukosa gesehen, die fast vollständig von entzündlichen Infiltraten um die Schistosomeier durchsetzt ist (Guyader et al., 1965). Manchmal kann lokalisierte Hyperplasie zur Entstehung von sessilen und hängenden Tumoren mit weicher Konsistenz führen.

3.3.5. Ovarien und Tuben

Eine Beteiligung der Eierstöcke und Eileiter ist oft subklinisch und die Symptome sind nicht spezifisch. Im Vordergrund der Beschwerden stehen Menstruationsstörungen wie Dysmenorrhoe und Menorrhagien (Ekoukou et al., 1995). Bei dem Befall der Ovarien kann es zu erheblichen Funktionsstörungen kommen, die bis zur Amenorrhoe führen können (Berg, 1972). Verzögerte Pubertät und frühzeitige Menopause sind berichtet worden (Gaufrey et al., 1972). Unterbauchschmerzen in unterschiedlicher Ausprägung, die mit Dyspareunie verbunden sein können, sind ein ständiges Symptom (Crump et al., 2000; Gaufrey et al., 1972). Weiterhin sind primäre und sekundäre Infertilität und ektopische Schwangerschaften als Folge einer genitalen Bilharziose der Ovarien und der Tuben beschrieben worden (Okonofua et al., 1990; El-Mahgoub, 1982; Rosen und Kim, 1974; Diouf et al., 1973).

Ein Befall der Ovarien tritt regelmäßig in Verbindung mit Läsionen der Tuben auf. Weiterhin fand El-Mahgoub (1982) bei sieben von dreizehn Patientinnen mit einem Befall der Tuben eine gleichzeitige Bilharziose der Zervix. Die Läsionen, die in den Tuben beobachtet werden, können von einer generalisierten Entzündung bis zur Fibrose reichen (Ekoukou et al., 1995; Harouny und Pedersen, 1988; Diouf et al., 1973; Zolotar und Sandbank, 1962). Die Veränderungen sind zumeist nur in der Muskularis zu finden, können aber auch in der Mukosa nachgewiesen werden (Zolotar und Sandbank, 1962). Die Eileiter können verdickt und manchmal tumorartig verändert sein und "sandy patches" aufweisen (Harouny und Pedersen, 1988; El-Mahgoub, 1982; Nosny, 1963). Das Lumen der Tuben kann eingeeengt oder ganz verschlossen sein (Letterie et al., 1991, 1992). Ausgeprägte Adhäsionen, die die Annexe mit dem Darm verbinden, sind berichtet worden (Mouktar, 1966; Nosny, 1963). In den Ova-

rien sind Schistosomeneier hauptsächlich im Hilus, wo der venöse Plexus lokalisiert ist, nachgewiesen worden (El-Mahgoub, 1982).

Die Bilharziose der Tuben kann eine dramatische Entwicklung nehmen. Das klinische Bild ähnelt einer akuten extrauterinen Gravidität oder einem stielgedrehten Adnextumor.

3.4. GENITALE BILHARZIOSE UND INFERTILITÄT

Im afrikanischen Kontext „*where having children constitutes the raison d'être of all marriages*“ ist Unfruchtbarkeit „*considered as a curse and a real tragedy for the couple, the entire family and the community*“ (Leke, 1991). Unfruchtbare Frauen werden in manchen Ethnien nicht als vollwertige Mitglieder der Gesellschaft anerkannt (Williams et al., 1985; Ebin, 1982) und Kinderlosigkeit ist einer der Hauptgründe für Scheidungen in afrikanischen Ländern (Tilson und Larsen, 2000). In Afrika südlich der Sahara gibt den „infertility belt“, der sich von Westafrika über Kamerun, Sudan, Kongo, Uganda bis nach Tansania erstreckt. Sekundäre Infertilitätsraten reichen von fünf Prozent in Togo bis zu 23 % in der Zentralafrikanischen Republik (Larsen, 2000). Neben anatomischen, genetischen, endokrinologischen und immunologischen Problemen, die für etwa 5 % der Fälle verantwortlich sind, sind vor allem sexuell übertragbare Infektionen (Chlamydien-Infektion, Gonorrhoe), Tuberkulose, induzierte Schwangerschaftsabbrüche und soziokulturelle Faktoren wie genitale Verstümmelungen für die Unfruchtbarkeit verantwortlich.

Es gibt zahlreiche Fallberichte über Infertilität, bei denen eine Bilharziose der oberen Geschlechtsorgane diagnostiziert wurde (Nouhou et al., 1998; Ekoukou et al., 1995; Balasch et al., 1995; Schroers et al. 1995; Vass und Lucey, 1982; Cornier et al., 1981; Bland und Gelfand, 1970; Guyader et al., 1965). In Malawi - basierend auf einer prospektiven Studie - kamen Bullough und Kollegen (1976) zu dem Schluss: *"There is little doubt that overt genital bilharziasis with granuloma formation in the Fallopian tubes is a cause of infertility"*. Bullough und Kollegen untersuchten 138 Patientinnen mit Fertilitätsstörungen. Bei Patientinnen, bei denen im Urin keine Schistosomeneier

entdeckt wurden, wurde zur Bilharziosediagnostik eine zusätzliche Rektumbiopsie durchgeführt. Bei 41 % der Frauen mit einer primären Infertilität lag gleichzeitig eine Bilharziose vor, während bei den Kontrollen nur bei 21 % eine Bilharziose diagnostiziert wurde. Bei vier Patientinnen wurde eine genitale Bilharziose der Zervix diagnostiziert (Bullough et al., 1976). Bei Patientinnen mit sekundärer Infertilität konnte ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden, was mit der hohen Inzidenz von sexuell übertragbaren Erkrankungen erklärt wurde. Auf Pemba Island in Tansania wurden bei 37 von 93 Frauen (40 %), die innerhalb von zwei Jahren wegen primärer oder sekundärer Infertilität operiert wurden, eine Tubenbilharziose festgestellt (Scheller, 1974). El-Mahgoub (1982) untersuchte dreizehn Patientinnen mit nachgewiesener genitaler Bilharziose, die wegen primärer Infertilität behandelt wurden. Periadnexale Adhäsionen und intramuralen Läsionen der Tuben wurden bei allen Patientinnen festgestellt. Perisalpingitis und interstitielle Salpingitis lagen vor, die Durchgängigkeit der Tuben war jedoch nicht beeinträchtigt. Bei vier anovulatorischen Patientinnen lag auch ein Befall der Ovarien vor. Periovarielle Adhäsionen und ein Befall des Hilus werden für das Infertilitätsproblem verantwortlich gemacht (El-Mahgoub, 1982).

3.5. GENITALE BILHARZIOSE UND EXTRAUTERINE SCHWANGERSCHAFT

Zahlreiche Fallberichte ektopischer Schwangerschaften sind veröffentlicht worden, bei denen Schistosomeneier in den Tuben nachgewiesen wurden (Nouhou et al., 1998; Bughalo et al., 1991; Okonofua et al., 1990; Picaud et al., 1990; Fortuna, 1974; El-Bedri, 1958; Ligneris et al., 1921). Der erste Fallbericht datiert aus dem Jahre 1925 (Gibson, 1925). Die durch die Fibrose verursachte Herabsetzung der Motilität der Tuben wurde für die Prädisposition zur Tubargravidität verantwortlich gemacht (Berg, 1972). Die genitale Bilharziose der Tuben und Ovarien ist oft subklinische und wird häufig erst aufgrund einer ektopischen Schwangerschaft oder bei Laparoskopien entdeckt (Sangare et al., 1998). Eine Untersuchung in der Elfenbeinküste zeigte, dass bei 4 % der extrauterinen Schwangerschaften eine genitale Bilharziose der

Tuben vorlag (Ville et al., 1991). In Tansania wurden bei drei von zwölf (25 %) operierten Extrauterin graviditäten eine Tubenbilharziose diagnostiziert (Scheller, 1974).

Zusammenfassung

- Die genitale Beteiligung der Geschlechtsorgane der Frau ist ein häufiges Ereignis, aber genaue Daten liegen nicht vor
- Die pathologischen Konsequenzen der genitalen Bilharziose können für die betroffene Frau weitreichend sein (Infertilität, ektopische Schwangerschaft, vesico-vaginale Fisteln, Operationen wie Hysterektomien)
- Es stehen keine systematischen Untersuchungen zur Verfügung, die Aussagen über die Bedeutung der genitalen Bilharziose im Kontext anderer Krankheiten des Reproduktionstraktes erlauben
- Die Diagnose der genitalen Bilharziose ist schwierig und meist zufällig



ZWEITER TEIL

1. ZIELE DER FELDARBEIT IN TANSANIA

Die im ersten Teil beschriebenen Ergebnisse einer umfangreichen Literaturrecherche zur genitalen Bilharziose können wie folgt zusammengefasst werden:

- Es ist zu vermuten, dass die genitale Beteiligung der Geschlechtsorgane der Frau ein häufiges Ereignis ist.
- Die pathologischen Konsequenzen der genitalen Bilharziose können für die betroffene Frau weitreichend sein (Infertilität, ektopische Schwangerschaft, vesico-vaginale Fisteln, Operationen wie Hysterektomien).
- Es stehen keine systematischen Untersuchungen zur Verfügung, die Aussagen über die Bedeutung der genitalen Bilharziose im Kontext anderer Krankheiten des Reproduktionstraktes erlauben.
- Die Diagnose der genitalen Bilharziose ist schwierig und meist zufällig.

Aus diesen Vorarbeiten wurden folgende Forschungsfragen erarbeitet, die in den Feldstudien in Tansania untersucht werden sollten.

Biomedizinische Fragestellungen

- Überprüfung der Wertigkeit unterschiedlicher diagnostischer Methoden
- Beschreibung des klinischen Bildes der Bilharziose
- Beschreibung der pathologischen Veränderungen der Zervix
- Verlaufskontrolle nach Therapie

Epidemiologische Fragestellungen

- Häufigkeit der genitalen Bilharziose
- Untersuchung der Risikofaktoren der genitalen Bilharziose

Sozialmedizinische Fragestellungen

- Analyse lokaler Erklärungsmuster
- Untersuchung der sozial-ökonomischen Rahmenbedingungen

Die Felduntersuchungen wurden in mehreren Schritten durchgeführt. In einer Voruntersuchung in drei *S. haematobium*-endemischen Gebieten (1995) wurde ein geeignetes Studiengebiet identifiziert. Durch Schuluntersuchungen in den ausgewählten endemischen Studiendörfern Kileo und Kivulini (1996) wurde Daten zur Prävalenz der Bilharziose und zu möglichen Risikofaktoren erhoben. In Kileo und Kivulini (1996) wurde ein Haushaltszensus zur Erhebung demographischer Daten und sozio-ökonomischer Determinanten durchgeführt. Mittels einer Prävalenzstudie und einer anschließende Verlaufskontrolle der Therapie (1996 - 1998) wurden Daten zur Häufigkeit und zum klinischen Bild der genitalen Bilharziose gewonnen. Es schlossen sich Untersuchungen zu reproduktiven Gesundheit in einem nicht-endemischen Kontrolldorf (1998) an. Eine qualitative Studie zum Wissenstand, Einstellung und Perzeption der Bilharziose (1999) wurde abschließend durchgeführt.

2. STUDIENTEILNEHMER, STUDIENORTE UND METHODEN

2.1. ETHISCHE ÜBERLEGUNGEN

Die Forschungsprojekte zur genitalen Bilharziose wurden von dem Research and Ethical Clearance Committee, Kilimanjaro Christian Medical Center (KCMC), und dem Regional Medical Officer (Kilimanjaro Region), Ministry of Health, geprüft und bewilligt. Der District Educational Officer, Kilimanjaro Region, gab seine Einwilligung zu den Schuluntersuchungen. Eine Testung auf HIV-Infektion war in allen Studien ausdrücklich ausgeschlossen worden.

Die Untersuchungen schlossen eine Befragung und eine körperliche Untersuchung der Studienteilnehmer sowie die Entnahme von Probenmaterial ein. Die in der Deklaration von Helsinki gestellten Forderungen, die bei der Durchführung von medizinischer Forschung beachtet werden müssen, wurden bei der Planung der Studien berücksichtigt (World Medical Association, 2000).

Auf folgende Punkte wurde besonderer Wert gelegt::

Den Studienteilnehmern bzw. den Eltern wurden in Kisuheli und, wenn notwendig, auch in der lokalen Sprache (Kipare, Kichagga und Kirangi) die Ziele, Methoden, Risiken und Vorteile der Studie dargelegt.

Es wurde betont, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig war und dass das Einverständnis jederzeit zurückgezogen werden konnte, ohne dass die Studienteilnehmer Nachteile zu befürchten gehabt hätten. Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde von jeder Teilnehmerin der Untersuchungen zur genitalen Bilharziose schriftlich durch Unterschrift oder Fingerabdruck bestätigt (Anhang 1). Bei den Schuluntersuchungen gaben die Eltern bzw. die Aufsichtspersonen die Zustimmung zu der Untersuchung der Kinder.

Die Untersuchungen wurden in einer Umgebung durchgeführt, die das Respektieren der Privatsphäre garantierte. Untersuchungsergebnisse wurden strikt vertraulich behandelt und ausschließlich an die Studienteilnehmer weitergegeben.

Alle Infektionen und Erkrankungen, die durch die im Protokoll festgelegten Untersuchungen diagnostiziert wurden, wurden behandelt, ohne dass dadurch Kosten für die Teilnehmer entstanden.

Studienteilnehmerinnen, bei denen die zytologische Untersuchung des Zervixabstriches und/oder die histopathologische Untersuchung der Zervixbiopsie einen verdächtigen Befund ergaben, wurden nachuntersucht bzw. direkt an das Referenzkrankenhaus überwiesen. Patientinnen mit einer diagnostizierten vesiko-vaginalen Fistel wurden direkt an das Referenzkrankenhaus überweisen. Die Kosten für den Transport zum Krankenhaus, für die ambulante und gegebenenfalls stationäre Behandlung wurden von dem Projekt übernommen.

Die im Protokoll vorgesehenen Untersuchungsgänge einschließlich der möglichen Risiken wurden den Studienteilnehmern genau erläutert. Studienteilnehmerinnen der Untersuchungen zur genitalen Bilharziose wurden ausdrücklich aufgefordert, sich im Falle von Blutungen bzw. Medikamenten-nebenwirkungen an das Team³ oder an die Mitarbeiter der Gesundheitsstation zu wenden. Ein Projektauto stand während der Feldarbeit zur Verfügung, um im Notfall eine Studienteilnehmerin in das Referenzkrankenhaus transportieren zu können.

³ Das Forschungsteam bestand außer meiner Person aus folgenden Mitgliedern: eine Gynäkologin, eine Parasitologin, drei Krankenschwestern (Public Health Nurses), eine Hebamme, ein medizinisch-technischer Assistent, ein Laborgehilfe, ein Fahrer.

2.2. STUDIENORTE

Die Felduntersuchungen wurden von 1995 bis 1999 im Moshi Rural District und in den benachbarten Mwanga District und Same District in der Kilimanjaro Region, Tansania, durchgeführt. Die Kilimanjaro Region liegt im Nordosten von Tansania. Sie wird nördlich von Kenia, im Osten von der Tanga Region und im Südwesten von der Arusha Region begrenzt. Dreiundzwanzig Prozent der Oberfläche der Region ist kultiviertes Ackerland, 33 % ist Weideland und 35 % ist arides Land, das nicht landwirtschaftlich genutzt werden kann. Nach dem Zensus von 1988 hat die Kilimanjaro Region eine Bevölkerung von 1,1 Millionen Einwohnern mit einer Einwohnerdichte von 45 Personen pro Quadratkilometer. Zwischen den Jahren 1978 und 1988 ist die Bevölkerung um 22 % angewachsen (President's Office, Planning Commission, 1993). Die Studienorte Kileo, Kivulini, Chekerini und das Gebiet der Tanzania Plantation Company (TPC) liegen in den sogenannten "low lands" mit einer jährlichen Niederschlagsmenge von höchstens 500 mm, während Usangi auf der Hochebene der Nördlichen Pareberge liegt mit einer jährlichen Niederschlagsmenge zwischen 800 und 1250 mm.

In Kileo, Kivulini, Chekerini und TPC ist die Bilharziose endemisch, während Usangi, bedingt durch die geographische Lage, frei von Bilharziose ist.

2.2.1. Kileo und Kivulini

Kileo und Kivulini sind zwei benachbarte Dörfer am Fuße der Nördlichen Pareberge. Die Dörfer liegen in der Massai Steppe, einem semi-ariden Gebiet, das sich südlich bis zur Landeshauptstadt Dodoma hinzieht. Im Norden der Dörfer entspringen zwei Quellen (siehe Abb. 2.1), die ein traditionelles Bewässerungssystem mit Wasser versorgen. Es werden Reis, Mais, Bohnen, Gemüse und Obst angebaut. Darüber hinaus wird in Kivulini Rinderzucht betrieben.

Von der Hauptverkehrsverbindung Arusha - Dar Es Salaam, einer geteerten Straße, auf der öffentliche Verkehrsmittel fahren, liegen die Dörfer vier bis

acht Kilometer (Kileo) bzw. acht bis zwölf Kilometer (Kivulini) entfernt. 1988 betrug die Bevölkerung laut Zensus 6 223 Einwohner bei einer durchschnittlichen Haushaltsgröße von 4,8 Personen (President's Office, Planning Commission, 1993). Die Dorfbewohner sind hauptsächlich Wapare.

Jedes Dorf hat eine Grundschule (Klasse 1 bis 7). Die Dörfer sind in Untereinheiten („*vitongoji*“) aufgeteilt:: Kileo *Kwamlaki A, Kwamlaki B, Barabarani, Mnoa, Senta*; Kivulini *Kivulini A, Kivulini B, Mbaleni, Masaini, Misri*. Jede Untereinheit hat einen Sprecher und innerhalb der Untereinheiten gibt es sogenannte „10-Zell-Führer“ („*balozi wa nyumba kumi-kumi*“), die Ansprechpartner für zehn bis zwanzig Haushalte sind.

Eine staatliche Gesundheitsstation (Dispensary) in Kileo versorgt die Bevölkerung beider Dörfer. In der Gesundheitsstation werden die primäre Gesundheitsversorgung und komplikationslose Geburten durchgeführt (ca. 10 Geburten pro Monat), es können aber keine Patienten stationär aufgenommen werden. Im Bedarfsfall werden Patienten an die Gesundheitsstation in Mwanga bzw. an das Mawenzi District

Hospital in Moshi überwiesen. Einmal pro Monat erhält die Gesundheitsstation Medikamente. Die Mitarbeiter haben aber weder Einfluss auf die Art der Medikamente noch auf deren Menge. Die Medikamente decken den Bedarf der Gesundheitsstation für ca. 14 Tage. Praziquantel ist nicht Bestandteil des Medikamentenpakets.

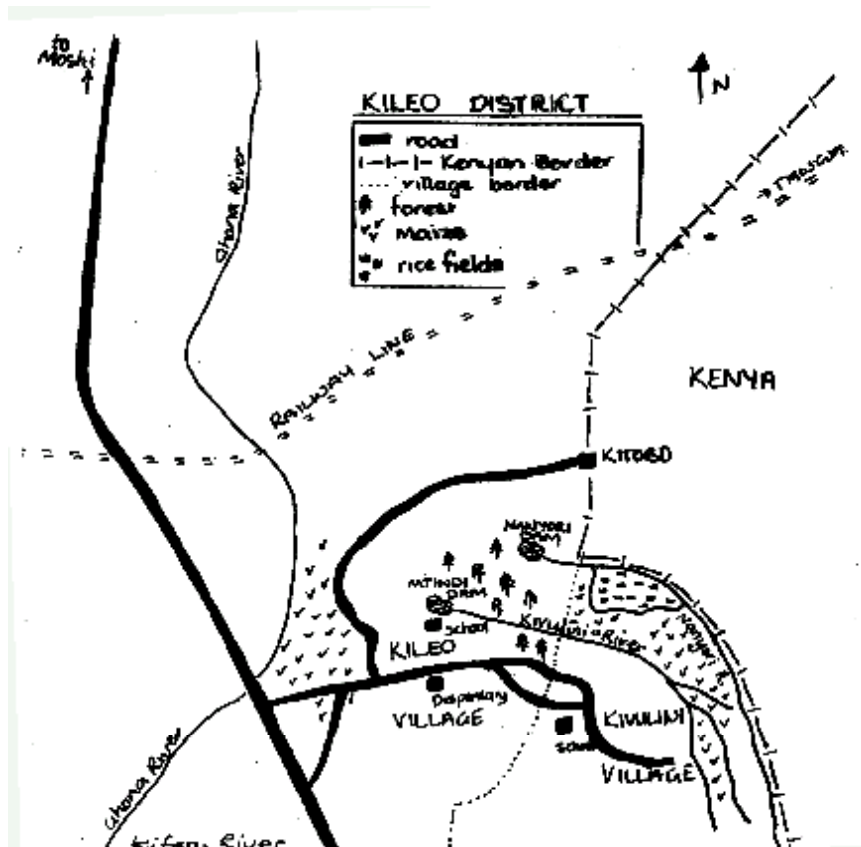


Abb. 2.1: Karte der Dörfer Kileo und Kivulini

Die Wasserversorgung in beiden Dörfern erfolgt über Brunnen mit Wasserpumpen (Kwamlaki, Senta, Kivulini A und Massaini jeweils eine Pumpe, Mnoa zwei Pumpen) und über gefasste bzw. ungefasste Brunnen. Darüber hinaus wird das Wasser der Flüsse bzw. Kanäle genutzt (Wäschewaschen, Körperhygiene). Von den sechs Pumpen waren 1996 nur vier funktionstüchtig. An der Quelle des Kivulini (Mtindi Damm) wurde in den 80er-Jahren eine dieselbetriebene Pumpe installiert, die Wasser in zwei Hochtanks (Kileo und Kivulini) pumpte. Von dort aus führten Wasserleitungen in beide Dörfer. Die Dieselpumpe wurde kurz nach Fertigstellung des Versorgungssystems gestohlen. 1985 stiftete eine schweizerische Organisation eine elektrisch getriebene Pumpe, die mit Hilfe von Solarstrom angetrieben wurde. 1988 wurden die Sonnenkollektoren teilweise zerstört. Da die Dorfbewohner eine Reparatur der Solaranlage nicht bezahlen konnten und der Fachmann für Solaranlagen, der bei den Wasserwerken in Moshi

arbeitete, gestorben war, lag das System seit diesem Zeitpunkt lahm (Bild 1 – 3).

2.2.2. Usangi

Kontrolluntersuchungen wurden in der Gesundheitsstation in Usangi, Same District, durchgeführt. Usangi liegt in der Hochebene der Nördlichen Pareberge, ca. 40 km von der Hauptverkehrsstraße Arusha - Dar Es Salaam entfernt. Die Fahrtdauer mit einem Auto von Mwanga, das an der Teerstraße gelegen ist, nach Usangi beträgt ca. eine Stunde. Im Jahr 1988 lebten laut Zensus in Usangi ca. 5 200 Menschen. Die Bevölkerung der Hochebene (ca. 1500 m) gehört der gleichen Ethnie an wie die Bevölkerung von Kileo und Kivulini. Die Hauptanbauprodukte sind Bananen, Kaffee und Gemüse.

2.2.3. Chekerini und TPC

Das Dorf Chekerini und die Zuckerrohrplantage der Tanzania Plantation Cooperation (TPC) liegen in der Lower Moshi Area südlich der Stadt Moshi.

Chekerini ist ein Dorf, das innerhalb des Rau River Irrigation Schemes liegt, das 1985 implementiert wurde, um den Reisanbau zu fördern. In Chekerini-Mabogini leben

11 500 Menschen.

Die benachbarte Zuckerrohrplantage, die 1936 gegründet wurde, liegt am Fluss Were. Ungefähr 12 000 Arbeiter und Angehörige leben auf dem Gebiet der Plantage in elf Siedlungen.

2.3. STUDIENAUFBAU UND STUDIENTEILNEHMER

2.3.1. Voruntersuchung

Die Voruntersuchung diente hauptsächlich dem Zweck, ein Studiengebiet für die Forschungsarbeiten zur genitalen Bilharziose zu identifizieren. Voruntersuchungen wurden an folgenden Orten durchgeführt: Chekerini, Moshi Rural District, TPC, Moshi Rural District, und Kileo, Mwanga District. Die Zielgruppe waren Frauen zwischen 15 und 45 Jahren.

In Chekerini fanden die Untersuchungen in einer privaten Gesundheitsstation der römisch-katholischen Kirche statt. Sechshundsechzig Frauen nahmen an der Untersuchung teil, die Prävalenz der Blasenbilharziose lag bei 3 %.

Auf der TPC Plantage fanden die Untersuchungen im Krankenhaus des Betriebes statt. Insgesamt nahmen 109 Frauen aus dem Irrigation Department an der Untersuchung teil, die Prävalenz der Blasenbilharziose betrug 5 %.

In Kileo wurden 128 Frauen untersucht. Aufgrund der hohen Prävalenz der Blasenbilharziose (53 %) wurde Kileo als Studienort ausgewählt (Poggensee et al., 2000).

2.3.2. Sensibilisierungsmaßnahmen in Kileo, Kivulini und Usangi

Die Untersuchungsergebnisse der Voruntersuchung wurden den Dorfführern von Kileo und Kivulini mitgeteilt. Anschließend wurden in beiden Dörfern Dorfversammlungen einberufen, in denen das Team die Ergebnisse der Untersuchungen darstellte und mit den Dorfbewohnern diskutierte.

In den Diskussionen drückten die Dorfbewohner den Wunsch aus, dass die Schulkinder, die am meisten von der Bilharziose betroffen seien, untersucht und behandelt werden sollten. Diese Anregung wurde aufgegriffen und eine Schuluntersuchung wurde an beiden Grundschulen durchgeführt. Weiterhin wurde das Problem der Wasserversorgung der Dörfer als wichtiges Problem

angesprochen. Es wurde beschlossen, eine dorfeigene Nicht-Regierungsorganisation zu gründen, deren Ziel die Bekämpfung der Bilharziose sein sollte („*Mradi wa Kichocho cha Kileo na Kivulini*“) und die von dem Community Health Department des KCMC unterstützt werden sollte.

Die Ergebnisse der Schuluntersuchungen wurden in Elternversammlungen dargelegt und diskutiert. Alle Schulkinder wurden am Ende der Untersuchungen mit Praziquantel gegen Bilharziose und mit Mebendazol gegen intestinale Nematoden behandelt.

Durch diese Maßnahmen gelang es, das Vertrauen der Dorfbewohner zu gewinnen, die dem Team zunächst mit großem Misstrauen begegneten. In den 90er-Jahren waren bereits umfangreiche Studien in beiden Dörfern durchgeführt worden, die durch Infrastrukturmaßnahmen begleitet und mit einer Massenbehandlung der Dorfbewohner mit Praziquantel abgeschlossen werden sollten. Bedauerlicherweise wurde weder die Behandlung der Dorfbewohner durchgeführt noch wurden die Begleitmaßnahmen realisiert.

In den Elternversammlungen wurde auf die geplante Studie zur genitalen Bilharziose der Frau hingewiesen. Weitere Informationen wurden interessierten Frauen in Versammlungen gegeben, die in Kivulini, Senta, Mnoa und Kwamlaki durchgeführt wurden.

Im Verlauf der Studie zur genitalen Bilharziose wurden bei Bedarf zusätzliche Versammlungen durchgeführt, um Missverständnisse auszuräumen und Gerüchten entgegenzuwirken. Während der Basisuntersuchung entstand z.B. das Gerücht, die Frauen würden auf HIV getestet werden, woraufhin die Beteiligung deutlich fiel. Da die meisten Frauen sich noch nie einer gynäkologischen Untersuchung unterzogen hatten, bestand auch hier vermehrter Informationsbedarf. Vor allem der Gebrauch eines Spekulum musste erläutert werden (Bild 6).

Im Kontrolldorf Usangi wurde nach ersten Gesprächen mit dem Personal der Gesundheitsstation eine Versammlung mit Frauen, die im Dorf die Funktion der Verteilung von Empfängnisverhütungsmitteln übernommen hatten,

einberufen. Die Versammlungsteilnehmerinnen sollten die Frauen von Usangi im Nachhinein über das Projekt informieren. Zur Vorstellung des Projektes wurden zwei Frauen aus Kileo und Kivulini eingeladen, an dieser Versammlung teilzunehmen und das Projekt aus ihrer Sicht darzustellen.

2.3.3. Durchführung der Projekte

2.3.3.1. Schuluntersuchung

Die Schuluntersuchungen wurden an beiden Grundschulen in jeweils einer Woche durchgeführt. Alle anwesenden Kinder aller Altersstufen wurden untersucht. Der Urin und der Stuhl der Kinder wurden auf Bilharziose und intestinale Nematoden untersucht. Ein standardisierter Fragebogen mit Fragen nach Gesundheitsproblemen, nach möglicher Exposition (Schwimmen, Arbeiten im Reisfeld) und Wissensfragen zur Bilharziose wurde verwandt (Anhang 2). Zwei Kinderärzte führten die körperliche Untersuchung der Kinder durch. Die Lehrer wurden gebeten, zu jedem Kind eine Beurteilung der Schulleistung und der Regelmäßigkeit des Schulbesuches abzugeben.

2.3.3.2. Haushaltsuntersuchung

Nach einer Unterweisung in den Gebrauch des standardisierten Erhebungsbogens (Anhang 3) wurden vier Krankenschwestern aus KCMC und zehn Lehrer aus den Grundschulen für den Zensus eingesetzt. Der Haushaltszensus wurde an zehn Arbeitstagen durchgeführt. Die Dorfbewohner wurden über die *Balozi* (10-Zell-Führer) informiert, zu welchem Zeitpunkt die Untersuchung in ihrem Dorfteil stattfinden sollte. Die *Balozi* begleiteten die Interviewer zu den Haushalten. Dem Team standen von den *Balozi* erstellte Listen der Haushalte zur Verfügung. Jedem Haushalt wurde eine Nummer, die auf die Haustüre geschrieben wurde, zugeordnet (Bild 5). Wurde in einem Haushalt niemand angetroffen, wurde der Besuch am nächsten Tag wiederholt. Folgende Daten wurden erhoben: Name des Haushaltsvorstandes, Haushaltsgröße, Alter und Geschlecht der Haushaltsmitglieder, Landbesitz, Zugang zu Wasser, Entfernung zur nächsten

Wasserpumpe, Tätigkeiten der Haushaltsmitglieder in den Reisfelder (siehe Anlage 2).

2.3.3.3. Studie zur genitalen Bilharziose

Endemisches Gebiet

Alle Dorfbewohnerinnen aus Kileo und Kivulini im Alter von 15 bis 45 Jahren waren eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Ausschlusskriterien für die gynäkologische Untersuchung waren Schwangerschaft und Virginität.

Die Basisuntersuchung wurde vom Oktober 1996 bis zum Januar 1997 durchgeführt. Eine Nachuntersuchung wurde nach drei Monaten und nach einem Jahr durchgeführt. Jeweils am Sonntag- und Dienstagabend wurden die Dorffrauen durch die Balози und die Dorfrufer darüber informiert, wann die Untersuchungen für Bewohnerinnen ihres Dorfteils durchgeführt werden. Die Einschreibungen fanden immer montags und mittwochs statt (Bild 4). Nach der Urinuntersuchung wurden Frauen, in deren Urin Schistosomeneier nachgewiesen wurden, gefragt, ob sie an einer gynäkologischen Untersuchung interessiert wären. Frauen, deren Urin negativ war, stand es frei, sich ebenfalls untersuchen zu lassen. Für Studienteilnehmerinnen, die eine gynäkologische Untersuchung wünschten, wurden Termine vergeben.

Die Untersuchungen wurden in den Gesundheitsstationen durchgeführt. Strom für die elektrischen Geräte (Kolposkop, Mikroskop und Computer) wurde durch einen Generator erzeugt (Bild 10).

An jedem Einschreibungstag (montags und mittwochs) wurden die Frauen durch das Team begrüßt und ihnen die Ziele, die Vorgehensweise und das Verhalten beim Auftreten von Problemen genau erklärt, anschließend wurden offene Fragen diskutiert.

Bei dem Interview wurde den Studienteilnehmerinnen eine Zusammenfassung der Projektbeschreibung und Vorgehensweise vorgelegt

oder im Falle von Anaphabetismus vorgelesen. Durch ihre Unterschrift oder ihren Fingerabdruck gaben die Studienteilnehmerinnen ihr Einverständnis.

Nicht-endemisches Gebiet

Das Team hielt sich für zwei Wochen in der Gesundheitsstation von Usangi auf (April 1998). Frauen, die sich innerhalb dieses Zeitraumes in der Gesundheitsstation meldeten und nicht unter die Ausschlusskriterien fielen (Alter, Virginität und Schwangerschaft), wurden in die Studie aufgenommen.

Es wurde dasselbe Studienprotokoll wie in Kileo durchgeführt, Zervixbiopsien wurden aber nur in Verdachtsfällen genommen.

2.4. METHODEN

2.4.1. Interview und Gruppendiskussion

Es wurden strukturierte und unstrukturierte Befragungen durchgeführt. Für die strukturierte Befragung wurde in standardisierter Fragebogen eingesetzt (Anhang 4). Es wurden mit dem Fragebogen demographische Daten und Angaben zur Krankengeschichte im Zusammenhang mit der Reproduktionsgesundheit erhoben. Darüberhinaus wurden Fragen zum Wissen und Umgang mit der Bilharziose gestellt, zu Wasserkontakten und zu landwirtschaftlichen Tätigkeiten.

Der Fragebogen wurde auf Englisch entworfen und in Kisuheli übersetzt. Anschließend wurde der Fragebogen von einer unabhängigen Person rückübersetzt, um übersetzungsbedingte Unstimmigkeiten aufzudecken. Der Fragebogen wurde mit zehn Frauen, die eine integrierte Mother-and-Child-Clinic am Mawenzi District Hospital besuchten, vorgetestet. Fragen, bei denen Verständnisschwierigkeiten vorlagen, wurden geändert (Anhang 4). Die durchschnittliche Dauer eines strukturierten Interviews betrug 15 Minuten (Bild 11).

Unstrukturierte Interviews wurden mit zehn Frauen, die einer Urinuntersuchung zugestimmt hatten, aber keine gynäkologischen

Untersuchung durchführen ließen, fünf traditionellen Heilern und vier traditionellen Hebammen geführt.

Die Teilnehmer der sieben Gruppendiskussionen waren Studienteilnehmerinnen (12), Lehrer der Grundschulen (4), Mitarbeitern der Gesundheitsstation (8), Ehemännern von Frauen, die an der Studie teilnahmen (11), Ehemännern, deren Frauen nicht an der Studie teilnahmen (12), und Frauen, die nicht an der Studie teilgenommen hatten (4).

Die unstrukturierten Interviews und die Gruppendiskussionen wurden aufgezeichnet, transkribiert und ins Englische übersetzt.

2.4.2. Gynäkologische Untersuchung

Der Untersuchungsgang umfasste eine Inspektion des äußeren Genitals, eine manuelle Palpation des Unterbauches, eine Spekulauntersuchung von Vagina und Zervix und eine kolposkopische Untersuchung (Fotokolposkop, 7,5 bis 15fache Vergrößerung, Fa. Leisegang, Berlin). Nach der Entnahme eines Zervixabstriches wurde eine vaginale Lavage gewonnen, anschließend wurde die Schiller-Iodprobe durchgeführt (Differenzierung von normalem glykogenhaltigem Epithel (tiefbraune Färbung, Iod-positiv) von glykogenarmem, nicht-ausgereiftem Epithel (hellbraune Färbung, Iod-negativ). Der letzte Schritt des Untersuchungsganges war die Entnahme einer Zervixbiopsie.

Die Ergebnisse der gynäkologischen Untersuchung wurden auf einem standardisierten Befundbogen dokumentiert (Anhang 5).

Nach der Untersuchung wurde die Studienteilnehmerinnen gebeten, sich noch eine Stunde in der Gesundheitsstation aufzuhalten, um im Falle von Nachblutungen eingreifen zu können. Je nach Krankheitsbild wurde den Studienteilnehmerinnen direkt im Nachgang der Untersuchungen Medikamente verabreicht. Lag der Verdacht einer sexuell übertragbaren Infektion vor, wurde die Studienteilnehmerin gebeten, ihren Partner zu informieren, dass auch er sich kostenlos behandeln lassen könne.

2.4.3. Probengewinnung

Urin

Der Urin der Studienteilnehmerinnen wurde zwischen 11.00 Uhr und 14.00 Uhr gesammelt, da in diesem Zeitraum die Eiausscheidung am höchsten ist (Wilkins, 1984). Um die Variationsbreite der Eiausscheidung, die bei den Messungen an unterschiedlichen Tagen auftreten kann, zu verringern, wurden den Studienteilnehmerinnen vor dem Beginn der Probennahme 300 ml eines Getränkes angeboten (Döhring et al., 1983). 5 ml Urin wurden in Kryoröhrchen abgefüllt und bis zum Transport ins Krankenhaus bei 8 °C gelagert. Anschließend erfolgte die Lagerung bei - 20 °C.

Stuhl

Den Studienteilnehmerinnen wurde ein Stuhlröhrchen am ersten Tag der Urinuntersuchung gegeben. Sie wurden gebeten, es am folgenden Tag mit einer Stuhlprobe zurückzubringen.

Serum

Vor der gynäkologischen Untersuchung wurde der Studienteilnehmerin 5 ml venöses Blut entnommen. Das Blut wurde bei tagsüber bei 8 °C verwahrt und abends im KCMC zentrifugiert. Das Serum wurde bei – 20 °C gelagert.

Zervikaler Abstrich

Der Zervixabstrich wurde mittels eines Watteträgers entnommen und auf zwei Objektträger aufgebracht, anschließend mit Ethanol fixiert und bei Raumtemperatur gelagert.

Vaginale Lavage

Zwei Milliliter einer physiologische Kochsalzlösung wurden vaginal instilliert und nach einer Minute von dem Boden des Spekulum wieder abgezogen.

Die Studienteilnehmerinnen wurden 30 Minuten vor der gynäkologischen Untersuchung gebeten, eine Vaginalspülung mit Wasser durchzuführen.

Zervikale Biopsie

Es wurden Knipsbiopsien der Portio uteri entnommen. Waren Läsionen auf der Zervix feststellbar, wurde die Biopsie an der Stelle der Läsion entnommen, war die Zervix makroskopisch unauffällig wurde die Biopsie dorsal an der Transformationszone entnommen. Die Biopsie wurde direkt nach der Entnahme in zwei Hälften geteilt. Eine Hälfte wurde in 10%-iger Formalinlösung zur späteren histologischen Untersuchung fixiert. Die zweite Hälfte wurde direkt parasitologisch untersucht.

2.4.4. Untersuchungen im Feld

Parasitologische Untersuchung des Urins

Die Urine wurden mit der Trypanblau-Filteriermethode untersucht (Feldmeier et al., 1982). 50 ml des Urin wurden, nachdem der Urin gründlich gemischt wurde, durch ein Polycarbonatfilter mit einer Porengröße von 14µm (Nuclepore Cooperation, Pleasanton, Kalifornien, USA). Anschließend wurde die gesamte Filteroberfläche auf die Anwesenheit von Eiern untersucht. Die Intensität der Infektion wurde in Eier pro 10 ml Urin ausgedrückt. Die Sensitivität des Tests wurde durch eine dreimalige Untersuchung des Urins an drei aufeinanderfolgenden Tagen erhöht (Bild 12).

Semiquantitativer Nachweis von Hämaturie, Proteinurie und Leukozyturie

Die Urine wurden mit Urinreagenzstreifen (Nepdur-Test + Leuco, Boehringer, Mannheim) auf die Anwesenheit von Hämoglobin und/oder Erythrozyten, Protein und Leukozyten untersucht (Tab. 2.1).

Tab. 2.1: Nachweisgrenzen des Urin-Reagenzstreifentests

	Punkte			
	0	1	2	3
Leukozyten/ l	neg.	10-25	75	500
Erythrozyten/l	neg.	5-10	50	250
Protein (g/l)	neg.	3	10	50

Parasitologische Biopsieuntersuchung

Die Biopsie wurde zwischen zwei Objektträgern zerquetscht und mit einem Tropfen 1%-iger Trypanblaulösung in NaCl versetzt. Die Anzahl der Eier wurde quantitativ auf die Fläche der Biopsie bezogen (Eier pro mm²), indem eine Folie auf die Objektträger gelegt und die Kontur der gequetschten Biopsie nachgefahren wurde. Anschließend wurde die Folie auf Millimeterpapier gelegt und die Fläche der Biopsie wurde durch Auszählung der Millimeterquadrate bestimmt.

Falldefinition

Ein Fall einer zervikalen Bilharziose lag vor, wenn in der Biopsie (direkte Methode oder histopathologische Untersuchung) oder in dem Zervixausstrich einer Studienteilnehmerin mindestens ein Schistosomenei nachgewiesen wurde. Frauen aus den Bilharziose-endemischen Dörfern, bei denen keine Eier im Genitaltrakt nachgewiesen wurden, wurden als endemische Kontrollen bezeichnet. Bei den endemischen Kontrollen muss beachtet werden, dass Frauen aufgrund von falsch negativen Untersuchungsergebnissen dieser Gruppe zugeordnet sein können.

Frauen aus dem Kontrolldorf, in dem die Bilharziose nicht endemisch war, waren die nicht-endemischen Kontrollen.

2.4.5. Laboruntersuchungen

Für die Laboruntersuchungen, die nicht im Feld durchgeführt wurden, wird auf die Veröffentlichungen zur Beschreibung der Methode bzw. auf Arbeiten im Rahmen des Forschungsprojektes verwiesen:

- Stuhluntersuchungen mit der Merthiolat-Formaldehyd-Konzentration-Technik (Blagg et al., 1955);
- Bestimmung von zirkulierenden Schistosomenantigenen im Serum (De Jonge et al., 1989; De Jonge et al., 1990a; de Jonge et al., 1990b);
- Bestimmung von eosinophilem kationischen Protein in der vaginalen Lavage (Poggensee et al., 1996);
- Diagnose von sexuell übertragbaren Infektionen (Poggensee et al., 2000)
- Histopathologische Untersuchung der Biopsie und zytologische Untersuchung des Zervixabstriches (Poggensee et al., 2001)

2.5. STATISTISCHE ANALYSE

Die Untersuchungsergebnisse wurden in einer Datenbank gespeichert und mit den Software-Paketen EPI-INFO und SPSS-PC analysiert.

Mediane, ihr 95%-iger Konfidenzintervall und die Wertebereiche wurden zur Beschreibung der Verteilung der Daten benutzt. Da es sich bei den untersuchten Parametern um nicht normalverteilte Werte handelte, wurden nicht-parametrische Testverfahren zur Analyse der Daten herangezogen. Zum Vergleich zweier Stichproben wurde der U-Test von Mann und Whitney verwandt und zum Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Der Spearman's Rangkorrelationstest wurde benutzt, um den quantitativen Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu untersuchen.

Die Odds Ratio (OR), der Chancenquotient, wurde mit ihrem 95%-igen Konfidenzintervall angegeben. Logistische Regression wurde eingesetzt, um den Effekt unterschiedlicher Einflussgrößen auf Zielvariable zu untersuchen. Die multivariate Analyse für zur Bestimmung adjustierter Odds Ratios wurde mit Hilfe des Programmes LOGISTICS durchgeführt. Es wurde die Rückwärtsselektion von Variablen eingesetzt, d.h. es wurden zunächst alle Variablen in das Modell eingeführt und dann schrittweise Variablen entfernt, die keinen Einfluss auf die Zielgröße hatten. Die adjustierten OR wurden mit ihrem 95%-igen Konfidenzintervall angegeben.

Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte von diagnostischen Untersuchungen werden mit ihren 95%-igen Konfidenzintervallen angegeben.



Bild 1: Unbefestigter Brunnen in Kileo Bild 2: : Waschen am Fluss Kivulini



Bild 3: Mtindi Damm



Bild 4: Gesundheitsstation in Kileo, Einschreibung von Studienteilnehmerinnen



Bild 5: Nummerierung der Häuser Bild 6: Dorfversammlung mit Frauen im Rahmen des Zensus



Bild 7: Bulinusschnecke



Bild 8: Mädchen mit Hämaturie



Bild 9: Frauen beim Umsetzen von Reispflanzen



Bild 10: Gynäkologische Untersuchung in der Gesundheitsstation



Bild 11: Interview mit Studienteilnehmerin



Bild 12: Filtration des Urins



Bild 13: Genitale Bilharziose der Zervix mit Leukoplakie



Bild 14: Genitale Bilharziose der Zervix mit „sandy patches“

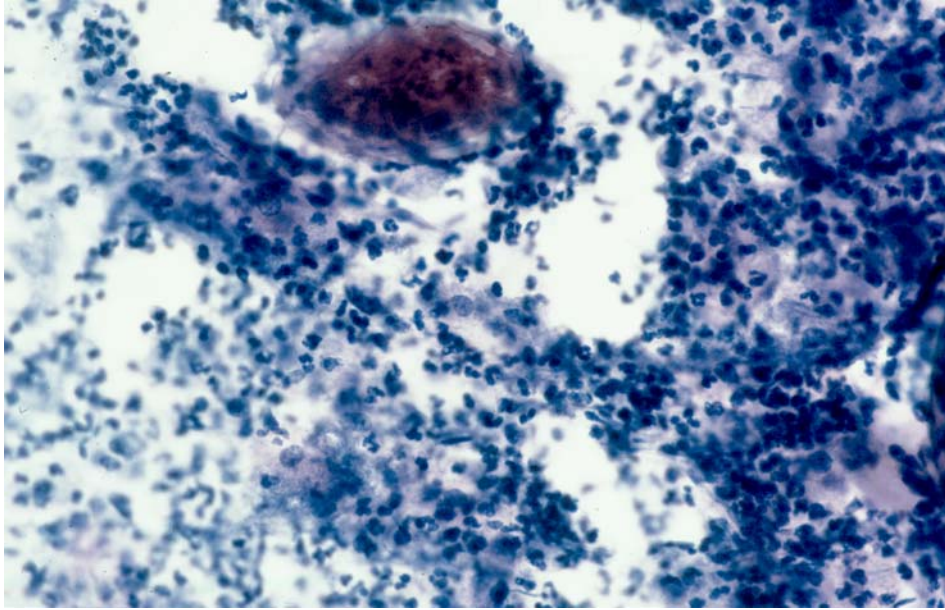


Bild 15: Schistosomenei im Zervixabstrich

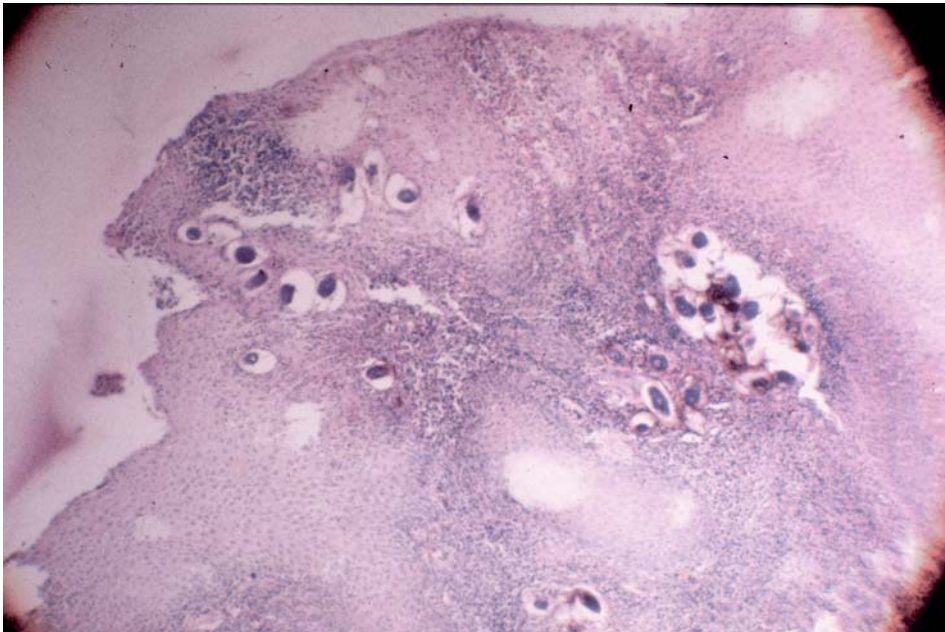


Bild 16: Schistosomeneier im Zervixgewebe



3. ERGEBNISSE

3.1. HAUSHALTSUNTERSUCHUNG

Die Haushaltsuntersuchung diente zum einem dem Zweck, einen Zensus durchzuführen, um Ausgangsdaten für die sich anschließenden Prävalenzstudien zu gewinnen. Zum anderen wurden die Dörfer u.a. hinsichtlich sozio-ökonomischer Charakteristika und Besitzverhältnisse untersucht und miteinander verglichen.

Es wurden insgesamt 785 Haushalte in den Dörfern Kileo und Kivulini aufgesucht (Tab. 2.2). Die Altersverteilung der Dorfbewohner entsprach den landesweit in ländlichen Gebieten erhobenen Daten (Tab. 2.2, Weinstein 1995). Die schulische Ausbildung der Haushaltsvorstände lag deutlich über dem tansanischen Landesdurchschnitt, während die Haushaltsgröße unter dem Durchschnitt des Mwanga Distriktes lag (Abb. 2.2, Tab. 2.2). Im Vergleich zum landesweiten Durchschnitt war der Anteil der weiblichen Haushaltsvorstände höher (President's Office, Planning Commission, 1993).

Ogleich die Dörfer Kileo und Kivulini Nachbardörfer sind, unterschieden sie sich in einigen Merkmalen. In beiden Dörfern besaßen nahezu die Hälfte aller Haushalte Reisfelder (Kileo: 47 % und Kivulini 45 %), dennoch wurden Ressourcen und die Arbeitskraft der Haushaltsmitglieder unterschiedlich eingesetzt.

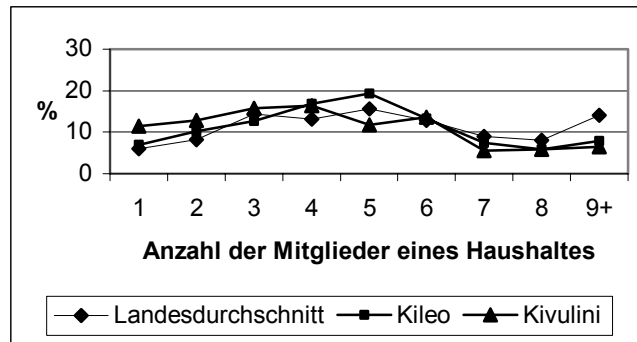


Abb. 2.2: Vergleich der Haushaltsgrößen des Studiengebietes mit den Haushaltsgrößen in ländlichen Gebieten Tansanias

Während in Kileo die Männer in geringerem Maße als ihre Frauen in den Reisfeldern arbeiteten, gab es diese Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Familienmitgliedern in Kivulini nicht. Insgesamt war in Kivulini ein größerer Prozentsatz der Familienmitglieder in den Reisfeldern tätig, das galt auch für Mädchen und Jungen (Abb. 2.3). Darüber hinaus pachteten landlose Haushalte in Kivulini häufiger Felder zur Bearbeitung als Haushalte aus Kileo (40 % gegenüber 23 %, $p < 0,01$). Frauen in Kivulini führten im Vergleich zu den Frauen von Kileo folgende Arbeiten signifikant häufiger aus (Bild 9): Jäten (95 % gegenüber 87 %, $p < 0,05$), Düngen (74 % gegenüber 50 %, $p < 0,05$) und Ernten (97 % gegenüber 89 %, $p < 0,05$).

Jungen aus Kivulini wurden häufiger zum Jäten, Ernten und zum Verarbeiten der Ernte eingesetzt als Jungen aus Kileo. Mädchen aus Kivulini wurden vermehrt zum Jäten und zum Hüten der Felder kurz vor der Ernte (Vertreiben von Vögeln und Affen) herangezogen.

Tab. 2.2: Charakteristika der Dörfer Kileo und Kivulini

	Kileo	Kivulini	p-Wert
Einwohner	2 471	1 283	
Männlich	1 214	657	
Weiblich	1 257	626	
Haushalte	528	257	
Frauen im gebärfähigen Alter (15- 45 Jahre)	542 (21,9 %)	273 (21,3 %)	n.s.
Kinder unter 5 Jahre	429 (17,4 %)	198 (14,3 %)	< 0,05
Männlich	218	93	
Weiblich	211	105	
Bewohner über 60 Jahre	181 (7,3 %)	94 (6,8 %)	n.s.
Schulbildung der Haushaltsvorstände			
Bis 4. Klasse	117 (25 %)	80 (28 %)	< 0,05
Bis 7. Klasse	313 (66 %)	155 (54 %)	
Bis 12. Klasse	44 (9 %)	21 (7 %)	
Haushaltsgröße	5	4	< 0,05
Männl. Vorstand	5	4	
Weibl. Vorstand	5	4	
Besitzer von Reisfeldern	46,9 %	44,9 %	n.s.
Männl. Vorstand	48,0 %	47,0 %	
Weibl. Vorstand	44,2 %	39,0 %	
Toiletten			
Vorhanden (dauerhafte oder temporäre Toilette)	76 %	76 %	n.s.
Nicht vorhanden	24 %	24 %	

Neben Reis wurden in dem Studiengebiet auch Mais, Bohnen, Gemüse und Mangos angebaut. Die Haushalte aus Kileo vermarkteten ihre landwirtschaftlichen Produkte häufiger als die Haushalte aus Kivulini (98 % gegenüber 74 %, $p < 0,0001$). Der größte Anteil der Haushalte aus Kileo verkaufte zwei bis dreimal pro Woche auf unterschiedlichen Märkten landwirtschaftliche Produkte, die meisten Haushalte in Kivulini dagegen boten ihre Waren nur einmal pro Woche auf einem Markt an (Abb. 2.4). Zudem boten 26 % der Bewohner von Kivulini ihre Waren ausschließlich innerhalb des Dorfmarktes

an, während nur 11 % der Haushalte aus Kileo sich auf den lokalen Markt beschränkten.

Tab. 2.3: Demographische Charakteristika des Studiengebietes im Vergleich mit dem Mwanga Distrikt

	Kileo und Kivulini	Mwanga Distrikt
Altersgruppe		
< 15	44,9 %	49,8 %
15-64	49,8 %	44,7 %
65+	4,4 %	7,0 %
Haushaltsvorstand		
Männlich	67,3 %	81,8 %
Weiblich	32,7 %	18,2 %
Haushaltsgröße	4,7	5,5
Vollendete Grundschulausbildung des Haushaltsvorstandes (7 Jahre)		
Männlich	59,7 %	22,4 %
Weiblich	50,4 %	20,6 %

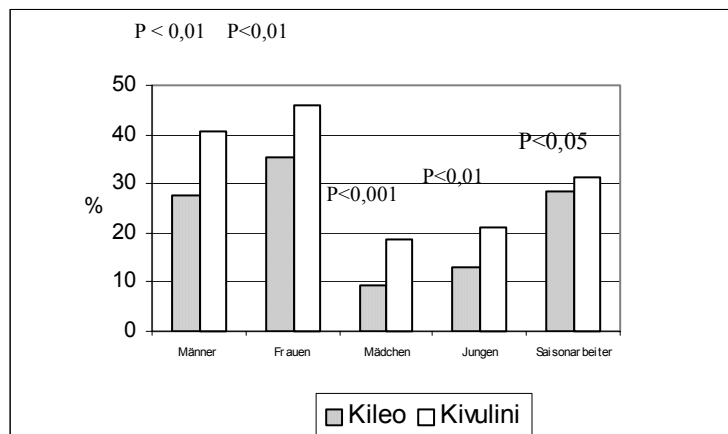


Abb. 2.3: Einbindung der Familienmitglieder in den Reisanbau

Frauen aus Kivulini kommentieren die Geschäftstüchtigkeit der Bewohner von Kileo: "*Watu wa Kileo wanafahamu kutumia pesa* (Die Bewohner von Kileo verstehen es, ihr Geld einzusetzen)". Die Bewohner aus Kileo setzten ihrer Meinung nach das Geld, das sie auf dem Markt verdienten, dazu ein, ihre Felder von bezahlten Arbeitern bestellen zu lassen.

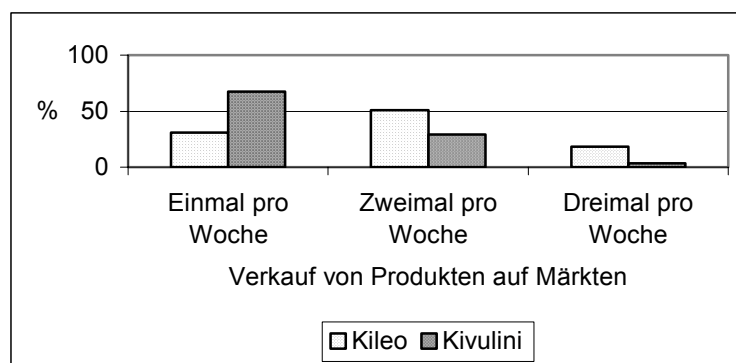


Abb. 2.4: Häufigkeit des Verkaufs von landwirtschaftlichen Produkten auf Märkten in der Umgebung

Die Haushalte in Kivulini nutzen die Kanäle des Bewässerungssystems häufiger für Haushaltszwecke als die Haushalte in Kileo (24 % gegenüber 3 %). Während 18 % der Frauen aus Kileo mehr als zweimal am Tag zu den Kanälen gingen, gaben 58 % der Frauen aus Kivulini an, das Gewässer mehr als zweimal täglich aufzusuchen.

Die durchschnittliche Haushaltsgröße und die Anzahl der Kinder unter fünf Jahren pro Haushalt waren in Kivulini signifikant kleiner als in Kileo (Tab. 2.2). Dies ist auf den ersten Blick erstaunlich, da die Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter und der Anteil der Frauen, die sich weitere Kinder wünschten (39,4 % gegenüber 39,8 %), in Kileo und Kivulini gleich hoch waren (Tab. 2.2). Demographische Parameter wie Ethnie, Religionszugehörigkeit, Besitzverhältnisse und Wasserversorgung unterschieden sich in beiden Dörfern nicht. Daher müssen, da auch der höhere Grad der Ausbildung der Haushaltsvorstände eher eine höhere Anzahl von Kleinkindern in Kivulini erwarten ließ, andere Determinanten, die für diese Unterschiede verantwortlich sein könnten, in Betracht gezogen werden.

Theoretisch sind folgende Determinanten für die Unterschiede im Bezug auf die Haushaltsgröße und die Kinderzahl denkbar: Migration von Männern, Infertilität bedingt durch Infektionskrankheiten, erhöhte Prävalenz ungünstiger Schwangerschaftsausgänge, erhöhte Kindersterblichkeit bedingt durch Infektionskrankheiten wie Malaria oder Durchfallerkrankungen.

Die Abwanderung von männlichen Haushaltsmitgliedern aus ländlichen Gebieten zur Arbeitssuche in städtische Gebiete ist ein verbreitetes Phänomen in Tansania. So kommen in Moshi Rural 88 Männer auf 100 Frauen, in der Stadt Moshi jedoch 115 Männer auf 100 Frauen (President's Office, Planning Commission, 1993). In Kivulini kommen 103 Männer auf 100 Frauen und in Kileo kommen 84 Männer auf 100 Frauen. Es ist daher anzunehmen, dass in Kivulini die Migration der erwachsenen Männer keine Ursache für die geringere Haushaltsgröße ist.

Malaria, eine der Hauptursachen der Kindersterblichkeit in Afrika südlich der Sahara, war in beiden Dörfern endemisch und wurde von den Dorfbewohnern als eines der Hauptgesundheitsprobleme angesehen. Im Folgenden die Einschätzung eines traditionellen Heiler des Dorfes:

“Malaria and schistosomiasis are the same. But malaria comes suddenly and strongly and you can die. If not well treated, it goes to the brain, spinal chord and finally you die ... for schistosomiasis, you may be treated two, five, six times and you get better. But malaria is very poisonous”

(Ahlberg et al., Manuskript in Vorbereitung).

Die in der Gesundheitsstation in Kileo erhobenen Daten zeigten, dass in den Monaten Januar bis September 1999 klinische Malaria bei über 40 % der vorgestellten Kinder der Anlass für den Besuch der Gesundheitsstation war (Abb. 2.5). Die vorhandenen Daten erlauben es nicht zu unterscheiden, aus welchem Dorf die Kinder kamen. Im Verlauf des Projektes geschah es immer wieder, dass das Team gebeten wurde, ein Kind mit Verdacht auf zerebrale Malaria zum KCMC zu bringen.

Die Häuser der Dorfbewohner von Kivulini lagen näher am Fluss Kivulini und an den Bewässerungskanälen. In Kileo betrug die Entfernung vom Haus zum Reisfeld für 6 % der Haushalte und die Entfernung zum Fluss für 17 % der Haushalte weniger ein halbe Stunde. In Kivulini dagegen benötigten 19 % (Reisfelder) bzw. 74 % (Fluss) der Haushalte einen Fußweg von weniger als 30 Minuten. Es wäre daher denkbar, dass die Exposition in Kivulini höher ist als in Kileo, da die Häuser näher am Fluss und damit näher an potentiellen Brutstätten der Anophelesmücke gelegen sind.

Kileo und Kivulini werden von derselben Gesundheitsstation versorgt, die in Kileo liegt. Die Bewohner von Kivulini haben einen deutlich längeren Weg zur Gesundheitsstation bzw. zur Hauptverkehrsstraße, um in das nächstgelegene Distriktkrankenhaus zu fahren. Das bedeutet, dass der Zugang zu medizinischer Hilfe für die Bewohner von Kivulini im Vergleich zu Kileo schwieriger ist.

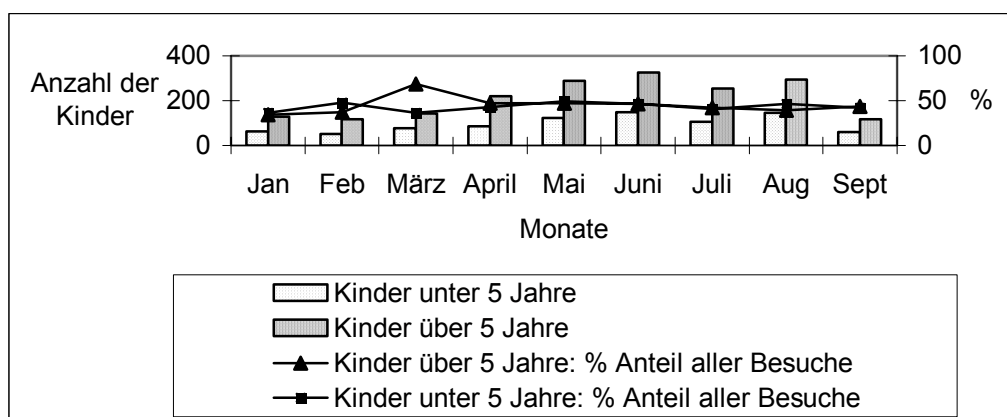


Abb. 2.5: Malariafälle bei Kindern von Januar 1999 bis September 1999 (Balken = absolute Zahlen; Linie = Prozentualer Anteil der Malariafälle)

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Fruchtbarkeitsrate der Frauen in Kivulini geringer ist als in Kileo. Ursache hierfür könnten eine erhöhte Rate u.a. von sexuell übertragbaren Infektionen sein. Hierfür gaben jedoch die Ergebnisse der gynäkologischen Untersuchungen und der Laboruntersuchungen der Querschnittsstudie keine Hinweise. Es konnten keine Unterschiede im Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens sexuell übertragbarer Infektionen zwischen den Dörfern festgestellt werden (Kileo: 18 %; Kivulini: 15 %).

Ob die Bilharziose für die demographischen Unterschiede zwischen den beiden Dörfern verantwortlich gemacht werden kann, wird im Weiteren untersucht.

Zusammenfassung

- Es bestanden deutliche Unterschiede zwischen den benachbarten Bilharziose-endemischen Studiendörfern im Hinblick auf
- demographische Charakteristika (Haushaltsgröße, Anzahl der Kleinkinder pro Haushalt, landwirtschaftliche Tätigkeit, Vermarktung von Produkten)
- die geographische Lage (Nähe zur Hauptverkehrsstraße, zum Bewässerungssystem)

3.2. SCHULUNTERSUCHUNG

Eine Reihenuntersuchung wurde in den Grundschulen von Kileo und Kivulini durchgeführt. Insgesamt wurden 630 Kinder in die Studie eingeschlossen. An der Kileo Primary School wurden 277 Schüler (133 Jungen und 144 Mädchen) und an Kivulini Primary School wurden 353 Kinder (178 Jungen und 175 Mädchen) untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Grundschule von Kivulini in der Nähe des Dorfzentrums von Kileo gelegen ist, besuchten Kinder aus beiden Dörfern diese Grundschule.

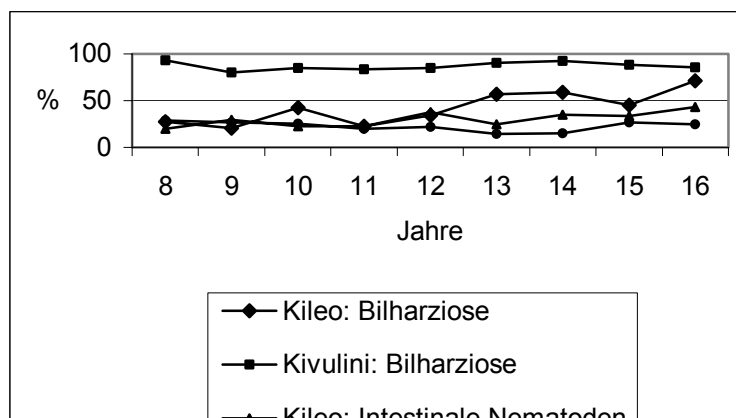


Abb. 2.6: Häufigkeit der Blasenbilharziose und der Infektion mit intestinalen Nematoden bei Schulkindern in Kileo und Kivulini

Parasitologische Ergebnisse

Die Prävalenz der Blasenbilharziose war in der Kileo Primary School mit 37 % [31,5 %; 42,9 %] signifikant niedriger als in Kivulini Primary School mit 86 % [82,1 %; 89,6 %]. Auch die Häufigkeit der Darmbilharziose lag in Kileo Primary School mit 23 % [17,1 %; 27,9 %] deutlich niedriger als in Kivulini mit 45 % [39,2 %; 50,1 %]. In Kileo stieg die Prävalenz mit zunehmendem Alter an, in Kivulini war sie hingegen für alle Altersgruppen nahezu gleich hoch (Abb. 2.6). Während in Kileo mehr Jungen als Mädchen mit *S. haematobium* und *S. mansoni* infiziert waren, war dieser Unterschied in Kivulini nicht feststellbar (Abb. 2.7).

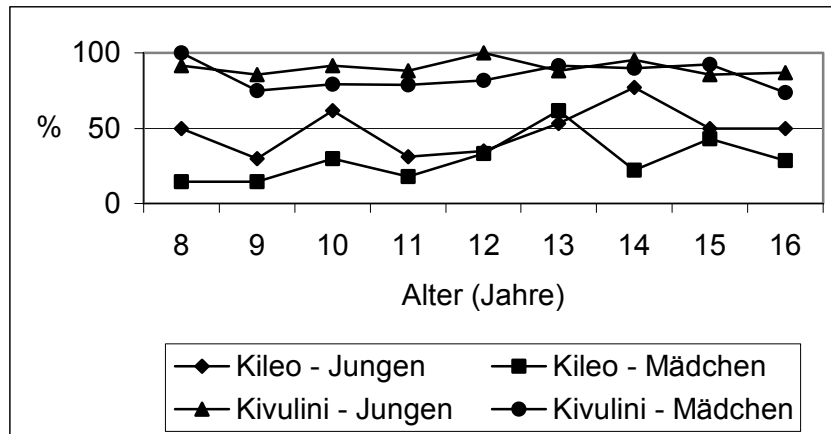


Abb. 2.7: Vergleich der *S. haematobium*-Prävalenz bei Jungen und Mädchen in Kileo und Kivulini

Auch bei der Intensität der Infektion war ein geographischer Unterschied zu sehen. Die durchschnittliche Eiausscheidung in Kileo betrug 3,8 Eier/10 ml Urin [2,2; 6,8], während in Kivulini im Durchschnitt bei 59,4 Eier/10 ml [84,0; 443,0] lag. Die Intensität der Infektion war in Kileo zwischen Mädchen und Jungen gleich (2,6 und 4,4 Eier/10ml, $p > 0,05$), in Kivulini waren Jungen jedoch schwerer infiziert (50,5 und 23,0 Eier/10 ml, $p < 0,01$).

Befunde der klinischen Untersuchung

Bei 11 % (31/276) der Kinder an der Kileo Primary School und 17 % (60/352) der Kinder aus Kivulini wurde eine Splenomegalie festgestellt. Anämie (2,5 % in Kileo und 9,4 % in Kivulini) und Hautprobleme (Tinea corporis und Skabies; 1,4 % in Kileo und 3,7 % in Kivulini) waren weitere, gehäuft auftretende Gesundheitsprobleme. Drei Kinder aus Kileo (1,1 %) und 13 Kinder aus Kivulini (3,7 %) wurden zur weiteren Abklärung der Verdachtsdiagnose auf eine rheumatische Herzerkrankung an das Referenzkrankenhaus überwiesen.

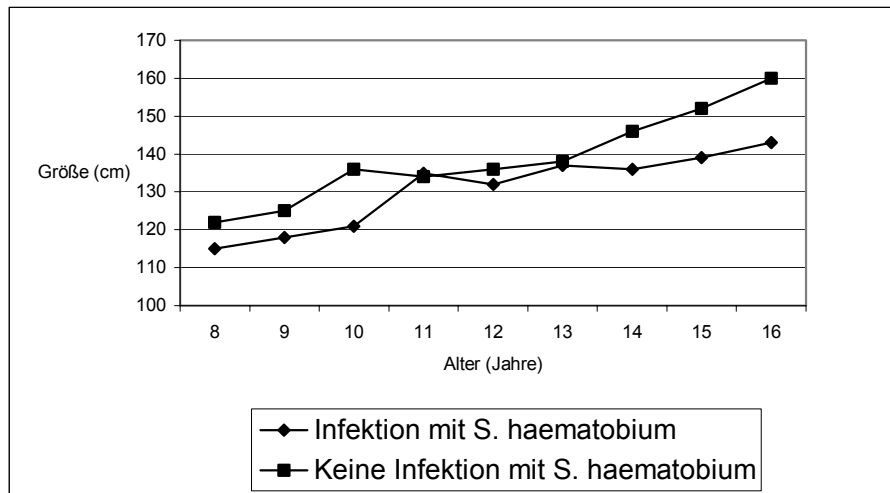


Abb. 2.8: Körpergröße von Jungen aus Kivulini in Abhängigkeit vom Infektionsstatus

Im Vergleich zu Kindern ohne Bilharziose waren in Kivulini Jungen mit einer nachgewiesenen Blasenbilharziose signifikant kleiner (Abb. 2.7, $p < 0,01$). Für die Infektion mit intestinalen Nematoden konnte dieser Unterschied nicht festgestellt werden.

Auswertung der Schülerbefragung und der Schüleraufsätze

In beiden Schulen kamen Mädchen und Jungen im gleichen Maße mit potentiell infektiösen Gewässern in Kontakt. Sie gingen gleich häufig schwimmen und arbeiteten gleich häufig im Reisfeld. Der Anteil der Kinder, die schwammen, war jedoch an der Kivulini Primary School höher als in Kileo. In Kivulini schwammen 93 % der Kinder regelmäßig, in Kileo jedoch nur 55 % der Schüler ($p < 0,05$). 68 % der Kinder aus Kivulini und 54 % der Schüler aus der Kileo Primary School gaben an, im Reisfeld zu arbeiten ($p < 0,05$). 50 % der Mädchen und 56 % der Jungen aus der Kileo Primary School berichteten, dass sie ihren Eltern in der Landwirtschaft helfen. In Kivulini arbeiteten 71 % der Jungen und 65 % der Mädchen in der Landwirtschaft.

Das Risiko einer Blasenbilharziose war höher für Kinder, die Wasserkontakt im Fluss bzw. im Mtindi Damm hatten ($OR_{\text{adjustiert für Alter}} = 2,1 [1,40; 3,06]$, $p < 0,01$). Auch die Arbeit in den Reisfeldern war mit einem erhöhten Risiko einer Blasenbilharziose verbunden ($OR_{\text{adjustiert für Alter}} = 1,45 [1,01; 2,09]$, $p < 0,05$).

Die Kinder der 6. und 7. Klasse schrieben Aufsätzen über die landwirtschaftliche Tätigkeit der Familie und erstellten einen landwirtschaftlichen Jahresplan. Der Jahresplan spiegelte die von den Kindern in den Aufsätzen beschriebene Arbeitsteilung wider (Tab. 2.4). Die Kinder unterstützten vor allem während der Wochenenden ihre Eltern in den Feldern.

Tab. 2.4: Jahresplan des Reisanbau und Arbeitsteilung innerhalb der Haushalte

	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez
Vorbereitende Arbeiten (Harken, Begrenzung des Feldes erneuern)	VM						VM					
Setzen der Samen und Umsetzen der Reispflanzen		M	M					M	M			
Jäten		MT	MT	MT				MT	MT	MT		
Düngen		VM		VM				VM		VM		
Aufbringen von Pestiziden			VM		VM				VM		VM	
Hüten (Abwehr von Vögeln und Affen)			S	S						S	S	
Ernte	F				F	F						F
Verarbeitung	M				M	M						M

F = Familie T = Tochter V = Vater S = Sohn M = Mutter

Im Allgemeinen wurden von den Lehrern Mädchen im Hinblick auf die regelmäßige Anwesenheit in der Schule und die Leistungsstärke besser beurteilt. Untersuchte man jedoch den Einfluss einer *S. haematobium*-Infektion auf den regelmäßigen Schulbesuch der Kinder, zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Kinder - sowohl Mädchen als auch Jungen - als unregelmäßige Schulgänger eingestuft wurden, bei den *S. haematobium*-infizierten Schülern höher lag (Jungen: OR = 2.4 [1,28; 4,32], $p < 0,01$; Mädchen: OR = 2.7 [1,41;5,14], $p < 0.01$). Im Gegensatz dazu bestand keine erhöhte Wahrscheinlichkeit im Bezug auf eine Infektion mit intestinalen Nematoden (OR = 1.1 [0,71; 1,70], $p > 0.05$). Ein direkter Zusammenhang zwischen den schulischen Leistungen gemessen an den Einschätzungen der Lehrer und der Bilharziose bzw. einer Helminthiasis konnte nicht festgestellt werden.

Blutiger Urin war ein guter Prädiktor der Blasenbilharziose (Bild 8). Kinder, die berichteten, roten Urin zu haben, hatten eine vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit, tatsächlich an Bilharziose zu leiden (OR = 4,6 [3,12; 6,82], $p < 0,0001$). Bei 59 % der Kinder aus Kileo, die sowohl blutigen Urin erwähnten und von sich selber glaubten, an Bilharziose zu leiden, konnten Eier im Urin entdeckt werden. In Kivulini wurde bei 82 % der Kinder, die angaben an Bilharziose zu leiden und roten Urin zu haben, eine Blasenbilharziose diagnostiziert.

Die Schuluntersuchung zeigte, dass sich die benachbarten Dörfer im Bezug auf die Bilharziose epidemiologisch stark voneinander unterschieden. Die Kinder aus Kivulini badeten häufiger im Kivulini Fluss und arbeiten häufiger in den Reisfeldern als die Kinder von Kileo. Malakologische Untersuchungen, die 1985 durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass sowohl im Mtindi Damm als auch im Kivulini Fluss und in den Kanälen des Bewässerungssystems die Zwischenwirte der Blasen- und Darmbilharziose, *Bulinus globosus* (Bild 7) und *Biomphalaria pfeifferi*, zu finden sind (Temu und Hess, 1985). Die stärkere Exposition der Kinder führte in Kivulini zu einer höheren Prävalenz der Bilharziose. Während in Kileo innerhalb von zehn Jahren die Prävalenz der Blasenbilharziose von 65 % auf 31 % und die der intestinalen Bilharziose von 45 % auf 22 % gefallen war, hatte sich die Situation an der Grundschule in Kivulini nicht geändert. Die 1985 bestimmten Prävalenzen der Blasen- und der Darmbilharziose (84 % und 44 %) unterschieden sich nicht von den jetzt ermittelten Prävalenzen (86 % und 45 %; Temu und Hess, 1985).

Zusammenfassung

- Schulkinder aus Kivulini hatten im Vergleich zu Kindern aus Kileo vermehrt Wasserkontakt (landwirtschaftliche Arbeiten, Baden)
- Die Prävalenz der Bilharziose war bei Schulkindern in der Kivulini Primary School deutlich höher
- Die Bilharziose ging bei 59% bis 82% der Kinder mit Beschwerden einher
- Mit Bilharziose infizierte Schulkinder waren unregelmäßigere Schulgänger als nicht-infizierte Kinder

3.3. ERGEBNISSE DER QUALITATIVEN FORSCHUNG

Zur Erhebung von Daten über das Wissen zur Bilharziose und über den Umgang mit dieser Erkrankung wurden Schulkinder, Studienteilnehmerinnen und deren Ehemänner, Frauen, die nicht an der Studie zur genitalen Bilharziose teilgenommen hatten, und traditionelle Heiler befragt (Ahlberg et al., 2001).

Die Dorfbewohner waren insgesamt gut über die Bilharziose informiert. Ein traditioneller Heiler gab folgenden Kommentar:

„... the disease is very common in our village. It seems this is the place it originated. Doctors come and give us services to help us but the disease is never eradicated ... because of the water...“

Fast allen Schülern beider Grundschulen war der Begriff „Kichocho“ (Bilharziose) geläufig, es bestanden jedoch deutlich Unterschiede im Hinblick auf das Wissen der Symptome der Bilharziose. 73 % Prozent der Kinder aus Kivulini wussten, dass „roter Urin“ ein Zeichen für die Bilharziose sein kann, während nur 51 % der Kinder aus Kileo dieses Symptom erwähnten ($p < 0,001$). 40 % der Kinder aus Kileo waren nicht in der Lage, ein einziges Symptom der Bilharziose zu benennen, in Kivulini hingegen hatten nur 20 % keinerlei Kenntnisse über die Bilharziose ($p < 0,001$).

Die Befragung der Frauen zeigte, dass 95 % der Frauen das Symptom „roter Urin“ als ein Zeichen der Bilharziose geläufig war, weiterhin wurden Dysurie (72 %) und Unterbauchschmerzen (67 %) als Symptome benannt. Frauen gaben an, dass sie unterscheiden könnten, ob sie aufgrund ihrer Menstruation oder aufgrund von Bilharziose roten Urin habe.

„... the schistosomiasis blood is usually in drops and whenever you pass them out, they burn unlike in menstruation where the blood is thick and it flows out it does not burn...“

Die Abgrenzung von sexuell übertragbaren Infektionen fiel Männern leichter als Frauen. Als Hauptgrund hierfür wurde das Tabu angegeben, das sexuell

übertragbare Erkrankungen umgibt. Über diese Erkrankungen wurde zwischen Ehepartnern nicht gesprochen.

„There are other diseases like syphilis and gonorrhoea, but such diseases are never mentioned. So when a person goes for treatment, he will never say what he is suffering from.“

„It's very difficult to tell because when your partner discovers that he has the disease, he goes for treatment and thereafter turns against you and accuses you for being unfaithful.“

Die Angst, dass eine sexuell übertragbare Infektion diagnostiziert werden könnte, war für einige Frauen der Grund, nicht an der Studie teilzunehmen.

Die traditionellen Heiler sahen einen zu langen Aufenthalt in der heißen Sonne als eine möglich Ursache für Brennen beim Urinieren an.

In der Diskussion mit Frauen aus Kileo und Kivulini, die an der Studie nicht teilgenommen hatten, zeigte sich, dass diese Frauen keine Veranlassung sahen, sich untersuchen zu lassen, da sie keine dieser Beschwerden hatten und daher davon ausgingen, gesund zu sein. Schmerzfreiheit wurde von einem Ehemann erwähnt:

„... But I remember having schistosomiasis when I was a little child of school age. I had, had so much pain! I needed to hold on to some support when urinating. One thing that surprises me these days is that recently we were screened and found to have the disease. Now my dear professionals, I want you to help me here. How is that in those days, I experienced such pain and these days I don't even know that I have the disease, though I am told and I know that I have it ... it seems that the schistosomiasis of these days is a different type, or is it still the very old one?“

Die Frage, ob Familienmitglieder an Bilharziose erkrankt seien, bejahten 48 % der Frauen aus Kivulini, aber nur 16 % der Frauen aus Kileo.

90 % der Frauen brachten das Wasser des Flusses bzw. der Kanäle und Schnecken mit der Übertragung von Bilharziose in Zusammenhang. Die Teilnehmerin einer Gruppendiskussion formulierte es so:

„... if someone urinates in the water the worms will be left there and when you use the water you will get schistosomiasis...“

Weiterhin wurde angegeben, dass die Bilharziose eine sexuell übertragbare Erkrankung (13 %) oder eine Erbkrankheit (11 %) sei. 16 % der Frauen nahmen an, dass die Bilharziose durch verdorbenes Essen übertragen wird. Ein traditionelle Heiler erklärte, dass die Bilharziose durch böse Geister (*majini*) verursacht wird, die in Brunnen und Wasserlöchern lebten.

Auch die Tatsache, dass die Infektionsgefahr mittags und nachmittags am größten ist, ist einigen Dorfbewohner bekannt. Dass die Prävalenz bei Frauen so hoch ist, wird von einem Mann folgendermaßen erklärt:

„... I must be in the shamba at nine o'clock. My wife goes round and round. She gets at the shamba at twelve o'clock, the time when all the germs are awake.“

Obgleich den Dorfbewohner sehr klar war, dass das Wasser durch Urin und Stuhl kontaminiert wird, sahen sie nicht, wie die Kontamination verhindert werden könnte. Eine Studienteilnehmerin beschrieb ihre Situation:

„ .. Of course people should be ashamed and everybody should use a latrine at home, but in the farm there is water everywhere. Shall we dig latrine in the water? If we have to go home every time we feel like helping ourselves, then we won't have any work done...“

Zudem ist der Anbau von Reis die Lebensgrundlage der Dorfbewohner.

„...We are farmers, you know, and we depend and work in water. Our survival depends on water. Now you can give me medicines and I take them as instructed. It is true I start feeling well. But then, because my livelihood comes from the water, I have to use the same water ... Slowly, slowly, I start have the symptoms of schistosomiasis...“

Ein Dorfbewohner berichtete, dass in den Nachbardörfern ebenfalls Reis, Mais und Bohnen angebaut werden, aber dort nur einmal pro Jahr geerntet werden kann. In diesen Dörfern würde immer wieder am Ende der Trockenzeit gehungert. Der Schlussfolgerung eines Teilnehmers schlossen sich andere an:

„...Wacha niugue lakini nishibe!“

(Let me be infected but have enough to eat!)

Präventionsmaßnahmen, die sich nachteilig auf die landwirtschaftliche Produktion auswirken könnten, wurden sowohl von Frauen als auch von Männern für nicht akzeptabel erachtet. Der Bau von Toiletten wurde als sehr schwierig angesehen, da aufgrund des hohen Wasserspiegels das Ausschachten einer Toiletten fast unmöglich wäre.

„... The piece of land is soaked with water. So you ask yourself, how can I dig a hole? How can I build a latrine when it is water all over?“

Es wurde von den Diskussionsteilnehmern erwähnt, dass es Heilkräuter für die Behandlung der Bilharziose gäbe, sie aber wenig eingesetzt würden.

„...We can say that herbs exist even today because when you go to the market or town, you find those healers of schistosomiasis and syphilis, but because you do not even trust them, you never know whether it's true because it is just business...“

Nach Meinung der Dorfbewohner gibt es traditionelle Medizin, die die Beschwerden lindern, nicht aber die Infektion beseitigen würde. Die Medizin aus dem Krankenhaus wurde als effektiv beschrieben, aber sie sei nicht bezahlbar. Viele Diskussionsteilnehmerinnen waren der Meinung, dass sie nach der Behandlung mit Praziquantel weniger mit Müdigkeit zu kämpfen hätten und in der Lage wären, ihre Pflichten besser nachzukommen und in den Feldern zu arbeiten. Jedoch würden sie immer noch an Unterbauchschmerzen und Zwischenblutungen leiden.

Zusammenfassung

- Die Dorfbewohner waren über Transmission, Therapie und Prävention der Bilharziose gut informiert
- Traditionelle Erklärungsmuster der Symptome der Bilharziose bestanden neben dem biomedizinischen Konzept
- Die Umsetzung von präventiven Maßnahmen wurde von den Dorfbewohnern als unrealistisch eingeschätzt (Abhängigkeit von der Landwirtschaft als Nahrungsgrundlage, schwieriger Toilettenbau aufgrund des hohen Grundwasserspiegels)

3.4. UNTERSUCHUNGEN ZUR GENITALEN BILHARZIOSE

3.4.1. Vorbemerkung

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Querschnittsstudie. Die Bilharziose war in den endemischen Dörfern eines der Hauptgesundheitsprobleme, daher war es nicht möglich, Methoden zur zufälligen Stichprobenauswahl einzusetzen. Es wäre für die Dorfbewohner nicht akzeptabel gewesen, dass nicht alle Frauen die Option auf eine Untersuchung und auf die Behandlung der Bilharziose und anderer diagnostizierter Erkrankungen gehabt hätten. Dies ist auch im Zusammenhang damit zu sehen, das Praziquantel weder in der Gesundheitsstation noch im Distriktkrankenhaus erhältlich war und die Gesundheitsstation chronisch mit allen Medikamenten unterversorgt war. Für die gynäkologische Untersuchung kam hinzu, dass die Frauen in keiner Weise unter Druck gesetzt werden sollten, diesem Untersuchungsgang zuzustimmen.

Alle Dorfbewohnerinnen, die der Zielgruppe (Frauen im Alter von 15 bis 45 Jahren) angehörten, konnten an der Studie teilzunehmen. Zweiundachtzig

Prozent der Frauen (676/817) dieser Altersgruppe stimmten Urinuntersuchungen zu. 622 Frauen (76 %) waren bereit, sich befragen zu lassen. Ein gynäkologische Untersuchung konnte bei 44 % der Dorffrauen durchgeführt werden (359/817).

Die Ergebnisse der Urinuntersuchungen und der Interviews können als repräsentativ für die Zielgruppe angesehen werden, da ein großer Teil der Dorfbewohnerinnen diesen Untersuchungen zustimmten. Für die gynäkologische Untersuchung, an der weniger als die Hälfte der Dorfbewohnerinnen teilnahmen, traf das nicht zu. Daher war es notwendig, die Gründe für die unterschiedliche Bereitschaft zur Teilnahme zu untersuchen, um mögliche Verzerrungen der Daten bei der Analyse offenzulegen.

Auch bei der Analyse der Daten des Kontrolldorfes musste eine Verzerrung, bedingt durch eine Selektion, beachtet werden. Da die Untersuchungen nur innerhalb eines kurzen Zeitraums durchgeführt wurden, war auch hier davon auszugehen, dass Frauen mit Gesundheitsproblemen des Reproduktionstraktes eher geneigt waren, sich untersuchen zu lassen.

Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Blasenbilharziose und/oder die genitale Bilharziose auf die reproduktive Gesundheit der Frauen in einem *S. haematobium* endemischen Gebiet hat, wurden Daten aus der Haushaltsuntersuchung, der Schuluntersuchung und der Querschnittsstudie herangezogen.

Da die Symptome der genitalen Bilharziose unspezifisch sind und sexuell übertragbare Infektionen in den Studienorten ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellten, wurden sexuell übertragbare Infektionen in die Auswertung der Daten mit einbezogen. Zudem sollte versucht werden, die Bedeutung der Bilharziose für die reproduktive Gesundheit der Frau im Kontext andere Erkrankungen darzustellen.

Die Arbeit in den Reisfeldern im Laufe der Kindheit wurde als eine Stellvertreter-Variable für eine mögliche Exposition und damit auch Infektion

mit *S. haematobium* herangezogen. Durch die Schuluntersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Arbeit in den Reisfeldern ein Risikofaktor für die Blasenbilharziose darstellt.

3.4.2. Motivation der Studienteilnehmerinnen, einer gynäkologischen Untersuchung zuzustimmen

In Abb. 2.9 sind die Gruppen aus dem Endemiegebiet beschrieben, die der gynäkologischen Untersuchung zustimmten bzw. sie ablehnten. Bis auf Hämaturie wurden alle in Tab. 2.5 aufgelisteten Beschwerden von den Frauen im Endemiegebiet, die sich gynäkologisch untersuchen ließ, signifikant häufiger benannt. Ausschlaggebend für die Entscheidung zur Zustimmung einer gynäkologischen Untersuchung scheinen somit Beschwerden zu sein, die im Zusammenhang mit der reproduktiven Gesundheit standen. Hämaturie und Dysurie, Symptome, die mit der Blasenbilharziose einhergehen können, wurden von den Frauen im Endemiegebiet häufiger benannt.

Tab. 2.5: Häufigkeit berichteter Beschwerden im Endemie und Nicht-Endemiegebiet (%). Vergleich zwischen Frauen, die einer gynäkologischen Untersuchung zustimmten oder sie ablehnten

Beschwerden	Endemiegebiet		Kontrollgebiet (n = 75)
	Gynäkolog. Untersuchung	Keine gynäkolog. Untersuchung	
	(n = 359)	(n = 317)	
Unterbauchschmerzen	73,2	51,0	60,8
Dysurie	41,9	27,2	13,3
Hämaturie	9,5	8,5	1,3
Fluor	39,4	27,0	38,7
Postkoitale Blutungen	13,4	8,2	9,3
Zwischenblutungen	21,8	11,1	16,0
Dysmenorrhoe	57,0	43,8	49,3
Zyklusstörungen	39,0	26,1	25,7
Dyspareunie	34,1	20,5	20,0
Infertilität	22,7	10,0	9,8
Blasenbilharziose	41,8	29,6	0

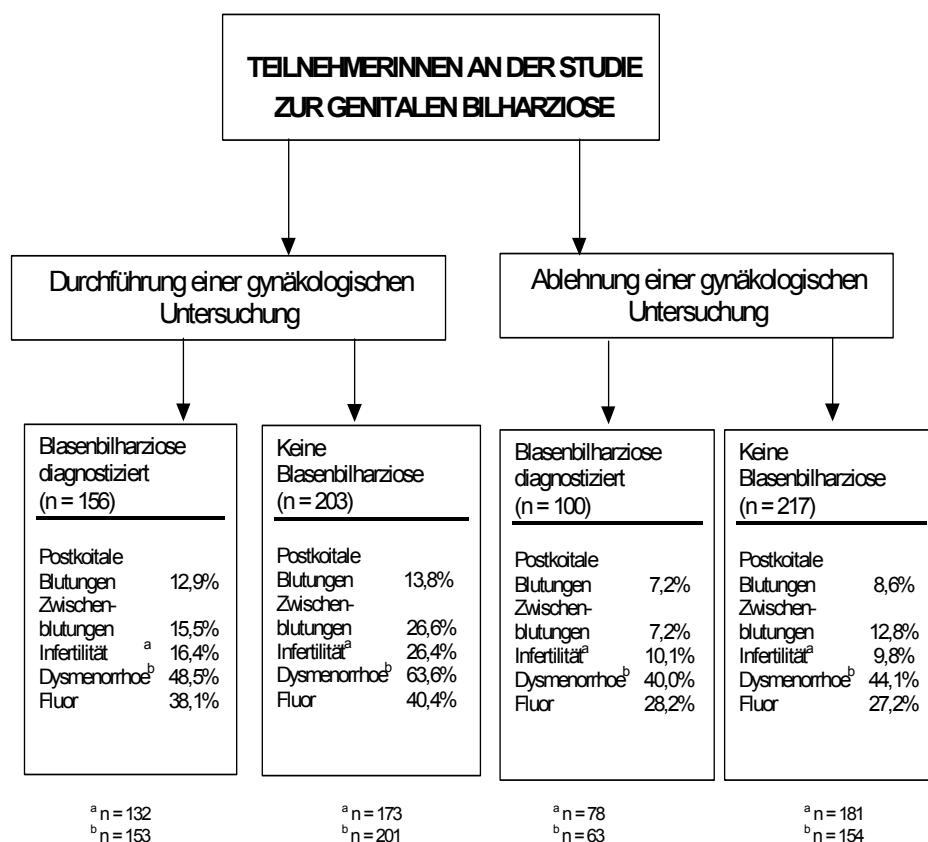


Abb. 2.9: Charakteristika der Teilnehmerinnen an der Studie zur genitalen Bilharziose

Sexuell übertragbare Infektionen (eine oder mehrere Infektionen) wurden bei 17,9 % der Frauen aus Kileo, bei 15,1 % der Frauen aus Kivulini und bei 4 % der Frauen aus dem Kontrollgebiet diagnostiziert. Im endemischen Gebiet zeigten Frauen mit einer diagnostizierten sexuell übertragbaren Infektion ($OR_{\text{adjustiert für Alter/genitale Bilharziose/Wohnort}} = 40,8 [5,93; 81,5], p < 0,00001$) und Frauen mit Fertilitätsproblemen ($OR_{\text{adjustiert für Alter/genitale Bilharziose/Wohnort}} = 2,8 [1,66; 4,72]$) eine erhöhte Bereitschaft, sich untersuchen zu lassen.

Innerhalb der Gruppe, die sich gynäkologisch untersuchen ließ, berichteten Frauen, bei denen keine Blasenbilharziose vorlag, häufiger folgende Symptome: Zwischenblutungen (26,6 % gegenüber 16,4 %; $p < 0,05$), Dysmenorrhoe (63,5 % gegenüber 48,5 %; $p < 0,05$) und Infertilität (26,4 %

gegenüber 16,4 %; $p < 0,05$). Dass Frauen ohne Blasenbilharziose, die sich gynäkologisch untersuchen ließen, mehr Beschwerden berichteten, erscheint auf den ersten Blick erstaunlich, ist aber durch die mit dem Studienaufbau verbundene Selektion zu erklären. Die Frauen waren über Ziel und Zweck der Studie informiert und wussten daher, dass beim Vorliegen einer Blasenbilharziose möglicherweise auch eine genitale Beteiligung vorliegen könnte. Frauen mit Blasenbilharziose entschieden sich eher einer gynäkologischen Untersuchung zuzustimmen als Frauen ohne Blasenbilharziose ($OR = 1,67 [1,20; 2,32]$; $p < 0,05$). Es ist davon auszugehen, dass Frauen mit Blasenbilharziose auch ohne Vorliegen von subjektiven Beschwerden eher geneigt waren, sich untersuchen zu lassen.

Frauen ohne Blasenbilharziose wurde ebenfalls angeboten, sich gynäkologisch untersuchen zu lassen. Hier ist anzunehmen, dass Probleme wie z.B. Infertilität oder Schwangerschaftsprobleme die Auslöser waren, sich der Untersuchung zu unterziehen (Abb. 2.10).

Bedingt durch diese Selektion war zu erwarten, dass die Häufigkeit von Beschwerden und Symptomen bei Studienteilnehmerinnen, die einer gynäkologischen Untersuchung zustimmten, im Vergleich zu der Gesamtpopulation höher sein würde.

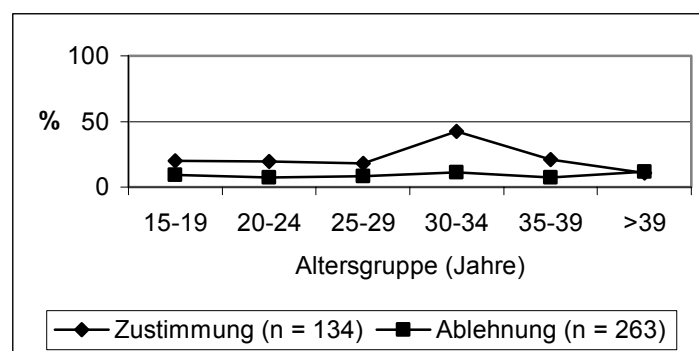


Abb. 2.10: Häufigkeit von Fertilitätsproblemen bei Frauen ohne Blasenbilharziose, die einer gynäkologischen Untersuchung zustimmten oder diese ablehnten

3.4.3. Demographische Daten

Die Studienteilnehmerinnen gehörten überwiegend der Ethnie der Wapare an (Kileo: 85 %; Kivulini: 82 % und Usangi: 92 %). Nahezu drei Viertel aller Frauen hatten die 7. Klasse der Grundschule abgeschlossen. Die meisten Frauen waren verheiratet (Kileo: 70 %; Kivulini: 70 % und Usangi: 81 %). Nach Angabe der Studienteilnehmerinnen waren das durchschnittliche Heiratsalter und das Alter bei der ersten Geburt identisch und lagen sowohl im endemischen als auch im nicht-endemischen Gebiet bei 19 Jahren. Teenagerschwangerschaften wurden von dem Personal der Gesundheitsstation als großes Problem angesehen. Tatsächlich waren schon 20 % der 16-jährigen Frauen und 50 % der 18-jährigen Frauen Mütter (Abb. 2.11).

Das Durchschnittsalter der Frauen in dem *S. haematobium*-endemischen Gebiet lag bei 30 Jahren (25 %/75 % Perzentilen: 25 – 36 Jahre), während das Durchschnittsalter der Frauen aus dem nicht-endemischen Gebiet bei 35 Jahren lag (25 %/75 % Perzentilen: 29 – 43 Jahre). Ursache hierfür ist die unterschiedliche Art der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen. In dem endemischen Gebiet hatten die Frauen aufgrund der langen Dauer des Projektes die Möglichkeit, sich auch noch zu einem späteren Zeitpunkt zu entschließen, an dem Projekt teilzunehmen. Die Studienteilnehmerinnen aus dem Kontrolldorf wurden jedoch in einem begrenzten Zeitraum (zwei Wochen) über die Gesundheitsstation rekrutiert.

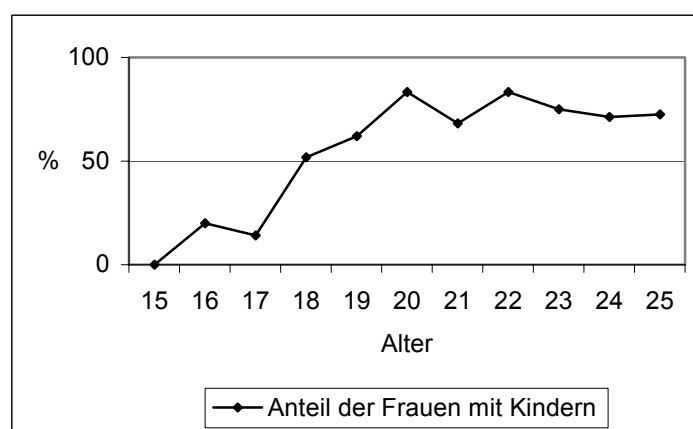


Abb. 2.11: Prozentuale Anteil der Frauen, die in einer Alterstufe Kinder haben

Für jungen Frauen bedeutete eine Schwangerschaft das Ende ihrer Schulkarriere. Nach Ansicht des Gesundheitspersonals wurde Teenagerschwangerschaften durch die Tatsache Vorschub geleistet, dass die Mutter der schwangeren Frau von der Familie des Vaters eine „Entschädigungszahlung“ in Höhe von ca. 100 DM erhielt. Mit dieser Zahlung war der Partner der schwangeren Frau der Verpflichtung entbunden, die junge Frau zu heiraten.

Frauen aus beiden Dörfern berichteten, in ihrer Kindheit in den Reisfeldern gearbeitet zu haben (Kileo: 55 % und Kivulini 51 %).

3.4.4. Parasitologische Untersuchungen

Insgesamt lagen von 359 Frauen alle parasitologischen Untersuchungen vollständig vor. 230 Frauen stammten aus Kileo und 129 Frauen aus Kivulini

.Die geographischen Unterschiede zwischen den Dörfern im Hinblick auf die Prävalenz der Blasenbilharziose, die schon bei der Untersuchung der Schulkinder gesehen wurden, zeigten sich auch bei dieser Untersuchung. Die Prävalenz der Blasenbilharziose war in Kivulini (56 % [43,0; 67,7]) höher als in Kileo (34 % [25,5; 43,4]; Abb. 2.12). Die durchschnittliche Eiausscheidung betrug in Kileo 0,8 Eier/10 ml Urin [0,2; 4,3] und in Kivulini 5,0 Eier/10 ml Urin [0,7; 23,6]. Während die Intensität der Infektion in Kileo mit dem Alter deutlich abnahm, war in Kivulini ein Peak in der Altersgruppe 30 bis 34 Jahre zu sehen (Abb. 2.13).

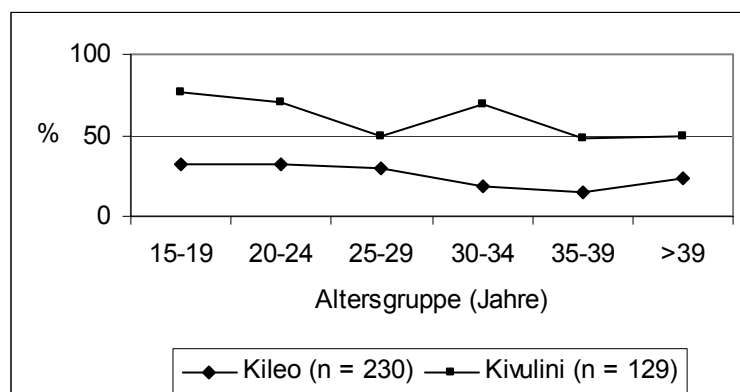


Abb. 2.12: Prävalenz der Blasenbilharziose

Die Prävalenz der Bilharziose der Zervix betrug 38 % [32,8; 43,1]. Wiederum waren die Bewohnerinnen von Kivulini häufiger befallen. In Kivulini wurde eine zervikale Bilharziose bei 48 % [35,6; 60,8] der Frauen diagnostiziert, während bei 32 % [23,9; 41,6] der Frauen von Kileo eine zervikale Bilharziose vorlag (Abb. 2.14).

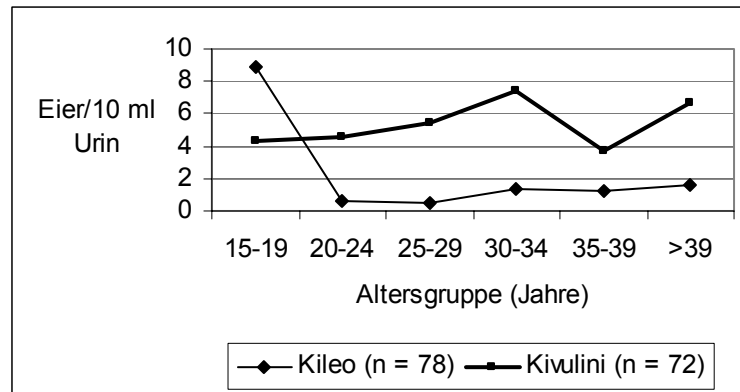


Abb. 2.13: Intensität der Blasenbilharziose

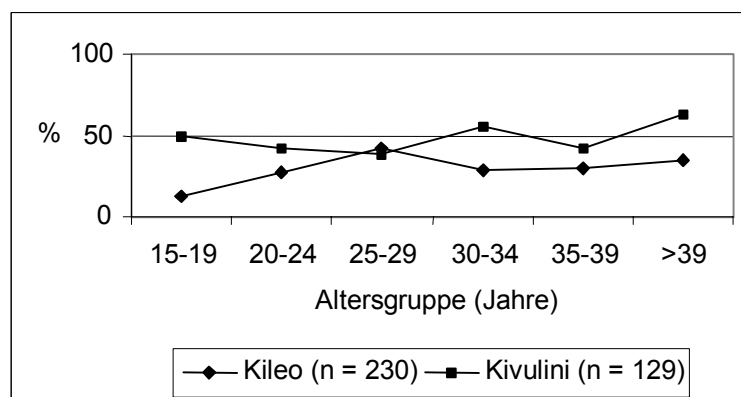


Abb. 2.14: Prävalenz der der genitalen Bilharziose

In Kivulini war die Prävalenz der genitalen Bilharziose in fast allen Altersgruppen nahezu gleich hoch, während die Prävalenz in Kileo in den älteren Altersgruppen anstieg.

Betrachtet man die Intensität der Blasenbilharziose, so war in Kileo ein starker Abfall der Eiausscheidung zwischen der Altersgruppe 15 bis 19 Jahren und den älteren Altersgruppen zu erkennen. In Kivulini dagegen stieg

die Eiausscheidung in den Altersgruppen 25 bis 34 Jahren Jahre an (Abb. 2.13). Dieser Anstieg ging einher mit einer erhöhten Prävalenz der Blasenbilharziose und auch der genitalen Bilharziose. Die Eilast des Zervixgewebes war in der Altersgruppe 25 – 29 Jahre am höchsten (Abb. 2.15).

Genitale Bilharziose wurde bei 30 % (61/203) der Frauen ohne Eiausscheidung diagnostiziert. In Kileo, dem Dorf mit der niedrigeren Prävalenz und niedrigeren Intensität der Blasenbilharziose, wurde bei 25 % der Frauen ohne Eiausscheidung eine genitale Bilharziose diagnostiziert, während in dem hochendemischen Dorf Kivulini bei 39 % der Frauen eine genitale Bilharziose ohne begleitende Blasenbilharziose festgestellt wurde ($p < 0,05$).

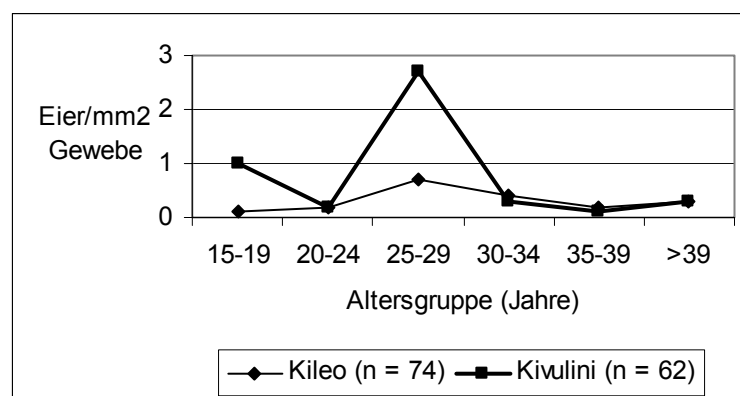


Abb. 2.15: Intensität der genitalen Bilharziose der Zervix

Bei neunzehn Frauen wurden *S. mansoni* -Eier in der Zervix nachgewiesen. In zehn Fällen lag eine Doppelinfektion mit *S. haematobium* vor, während bei neun Frauen ausschließlich *S. mansoni* -Eier nachgewiesen werden konnten.

Zusammenfassung

- Die altersspezifischen Prävalenzraten der genitalen Bilharziose und der Blasenbilharziose waren in beiden Dörfern zahlenmäßig ähnlich
- Frauen aus Kivulini zeigten häufiger eine genitale Beteiligung
- Alle Altersgruppen waren von der genitalen Bilharziose betroffen
- Die Intensität der Infektion und die Häufigkeit der genitalen Bilharziose waren in der Altersgruppe 25 bis 35 Jahren am höchsten
- In Kivulini wurde bei mehr als einem Drittel der Frauen ohne Eiausscheidung im Urin eine zervikale Bilharziose festgestellt.

3.4.5. Das klinische Bild der genitalen Bilharziose

In der nachfolgenden Analyse werden vier Gruppen miteinander verglichen.

1. **Fälle:** Frauen aus dem Endemiegebiet mit nachgewiesener genitaler Bilharziose
(n = 136);
2. **Endemische Kontrollen:** Frauen aus dem Endemiegebiet, bei denen eine genitale Bilharziose nicht nachgewiesen werden konnte (n = 232);
3. **Nicht-endemische Kontrollen:** Frauen aus dem Nicht-Endemiegebiet (Kontrollen; n = 75);
4. Frauen aus dem Endemiegebiet, die eine gynäkologische Untersuchung ablehnten (n = 317).

Für Vergleiche zwischen dem Endemiegebiet und dem Nicht-Endemiegebiet wurden die Gruppen 1 und 2 zusammengefasst.

Subjektive Beschwerden

Die Häufigkeit von subjektiven Beschwerden und gynäkologischen Problemen war bei Frauen aus dem Endemiegebiet, die einer gynäkologischen Untersuchung zustimmten, höher als bei Frauen, die die Untersuchung ablehnten (Tab. 2.6). Dysurie, Hämaturie und post-koitale Blutungen waren die Beschwerden, die im Vergleich zu den nicht-endemischen Kontrollen im Endemiegebiet häufiger von Frauen ohne gynäkologische Untersuchung berichtet wurden.

Tab. 2.6: Häufigkeit berichteter Beschwerden und gynäkologischer Probleme (%). Vergleich zwischen Endemie- und Kontrollgebiet

Beschwerden	Endemiegebiet (n = 678)	Nicht- Endemiegebiet (n = 75)	p-Wert
Unterleibschmerzen	62,5	60,8	n.s.
Dysurie	35,7	13,3	< 0,001
Hämaturie	9,1	1,3	< 0,05
Postkoitale Blutungen	11,4	4	< 0,05
Zwischenblutungen	17,4	16	n.s.
Dysmenorrhoe	51,7	49,3	n.s.
Zyklusstörungen	33,5	25,7	n.s.
Spontaner Abort	22,9	23,0	n.s.

Dysurie und Zyklusstörungen wurden häufiger von Frauen mit genitaler Bilharziose berichtet, jedoch war ein erhöhtes Risiko von Zyklusstörungen mit der genitalen Bilharziose nicht verbunden ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 0,9 [0,57; 1,69]$; $p > 0,05$). Für andere Beschwerden konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Tab. 2.7).

Tab. 2.7: Häufigkeit berichteter Beschwerden und gynäkologischer Probleme. Vergleich zwischen Fällen mit genitaler Bilharziose und endemischen Kontrollen

Beschwerden	Genitale Bilharziose (n = 136)	Endemische Kontrollen (n = 223)	p-Wert
Unterleibschmerzen	73,7	72,8	n.s.
Dysurie	50,4	36,9	< 0,05
Hämaturie	9,8	9,3	n.s.
Fluor	43,6	36,9	n.s.
Postkoitale Blutungen	12,8	13,8	n.s.
Zwischenblutungen	21,8	21,8	n.s.
Dysmenorrhoe	58,3	55,2	n.s.
Zyklusstörungen	44,4	32,7	< 0,05

Pathologische Veränderungen der Zervix

Bei mehr als zwei Dritteln der Fälle mit genitaler Bilharziose wurden an der Zervix Befunde wie Entzündungserscheinungen (Rötung und Schwellung), Erosionen, „sandy patches“ und/oder Leukoplakien erhoben. Aber auch bei der Hälfte der endemischen Kontrollen war eine krankhaft veränderte Zervix zu sehen (Abb. 2.16). Bei den nicht-endemischen Kontrollen wurden bei 35 % der Frauen Veränderung der Zervix festgestellt (Bild 13 und 14).

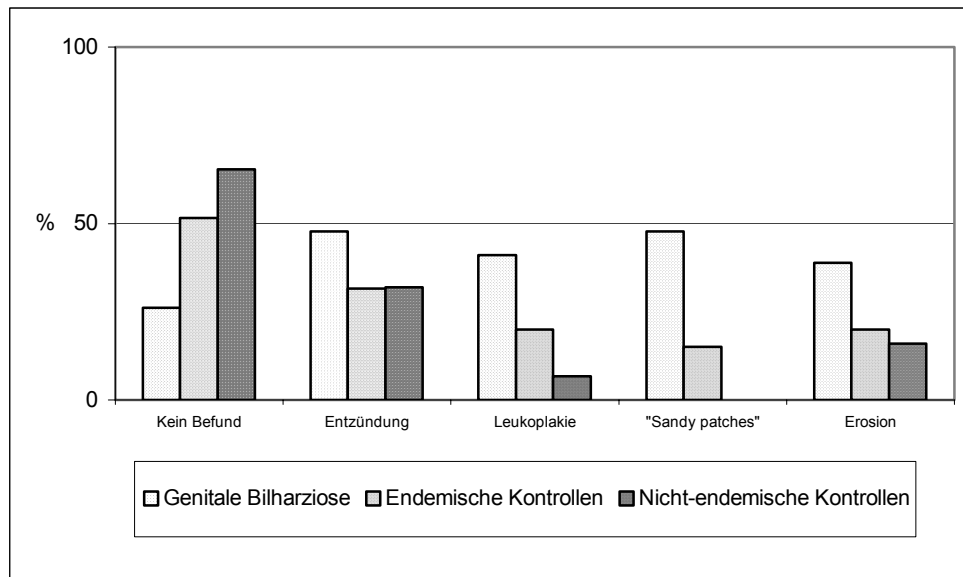


Abb. 2.16: Vergleich der Häufigkeit von pathologischen Veränderungen der Zervix bei Frauen mit genitale Bilharziose, den endemischen und nicht-endemischen Kontrollen

Die endemischen und nicht-endemischen Kontrollen unterschieden sich nicht in Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens von Papillomen (4 % gegenüber 8 %), Erosionen (20 % gegenüber 16 %) und Entzündungen (jeweils 32 %). „Sandy patches“ (15 % gegenüber 0 %) und Leukoplakien (20 % gegenüber 7 %) wurden jedoch häufiger bei den endemischen Kontrollen gesehen.

Frauen mit genitaler Bilharziose zeigten deutlich mehr pathologische Veränderungen. Das Risiko von Erosion ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 2,4 [1,30; 4,34]; p < 0,01$), Leukoplakie ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 2,6 [1,52; 4,32]; p < 0,001$) und „sandy patches“ ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 4,77 [2,87; 7,95]; p < 0,0001$) waren bei der genitalen Bilharziose erhöht.

Epitheldefekte und Schwellung des Epithels waren bei Fällen mit genitaler Bilharziose häufiger anzutreffen (Abb. 2.17). Frauen mit genitaler Bilharziose ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 2,07$ (95 % KI: 1,14 – 2,75);

$p < 0,05$) und Frauen mit zervikalem muko-purulentem bzw. purulentem Ausfluss ($OR_{\text{adjustiert für Alter/genitale Bilharziose/Wohnort}} = 4,15$ (95 % KI: 2,2 – 7,69); $p < 0,0001$) hatten ein erhöhtes Risiko von Epitheldefekten der Zervix.

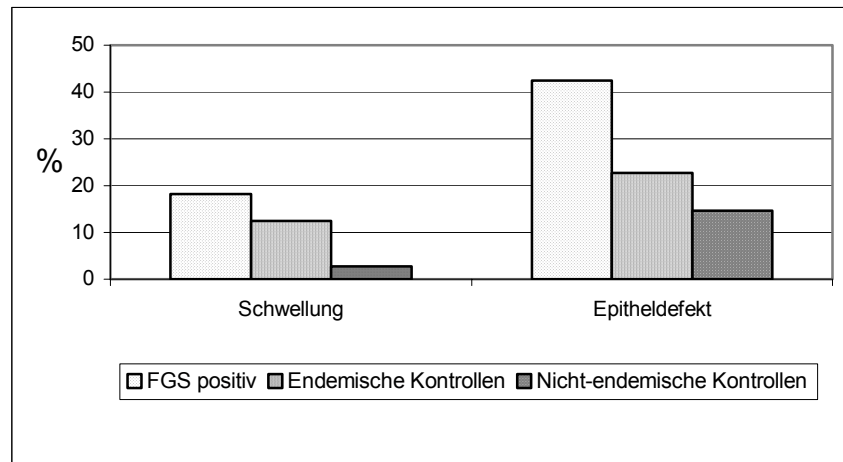


Abb. 2.17: Epitheliale Läsionen der Zervix bei Frauen mit genitaler Bilharziose, den den endemischen und den nicht-endemischen Kontrollen

Zwischen den Fällen und den endemischen und nicht-endemischen Kontrollen konnten keine Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeit von muko-purulentem bzw. purulentem (35,5 %, 29,1 % und 29,3 %) und blutigem zervikalem Fluor festgestellt werden (11,9 %, 4,0 % und 17,3 %).

Frauen mit einer sexuell übertragbaren Infektionen hatten ein höheres Risiko einer Entzündung der Zervix ($OR_{\text{adjustiert für Alter/genitale Bilharziose/Wohnort}} = 2,11$ (95 % KI: 1,09 – 4,11); $p < 0,05$), während die Blasenbilharziose nur mit dem Auftreten von „sandy patches“ assoziiert war ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 2,23$ (95 % KI: 1,32 – 3,75); $p < 0,01$).

Zusammenfassung

- Beschwerden, die spezifisch für die genitale Bilharziose sind, konnten nicht identifiziert werden
- Pathologische Veränderungen der Zervix wie „sandy patches“, Erosionen, Leukoplakie lagen bei Frauen mit genitaler Bilharziose häufiger vor als in der Kontrollgruppe
- Schädigungen des Zervixepithels waren mit der genitalen Bilharziose und muko-purulentem bzw. purulentem Ausfluss assoziiert

3.4.6. Einfluss der Bilharziose auf die reproduktive Gesundheit⁴

Die Beschwerden, die im Zusammenhang mit der reproduktiven Gesundheit von den Frauen aus Kileo (*S. haematobium*-endemisches Dorf), aus Kivulini (*S. haematobium*-hochendemisches Dorf) und aus Usangi (Kontrolldorf) erwähnt wurden, sind in Tab. 2.8 aufgelistet. In die Analyse wurden hierzu alle Frauen aus den endemischen Dörfern, die befragt wurden, mit einbezogen. Zwischen den Dörfern unterschiedlicher Endemizität und dem Kontrolldorf konnten keine Unterschiede hinsichtlich berichteter gynäkologischer Probleme und Reproduktionsprobleme festgestellt werden.

Die endemischen Dörfer und das Kontrolldorf unterschieden sich aber hinsichtlich der Häufigkeit von sexuell übertragbaren Infektionen. Während in Kileo und Kivulini bei jeweils 16% der Frauen mindestens eine Infektion (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, Gonorrhoe oder Syphilis) diagnostiziert wurde, war dies nur bei 4% der Frauen in Usangi der Fall.

⁴ Ich habe den englischen Begriff „reproductive health“ mit „reproduktiver Gesundheit“ übersetzt und nicht mit „Reproduktionsmedizin“, da der Begriff nicht nur medizinische Aspekte (reproduktive Prozesse und Funktionen in allen Lebensphasen), sondern u.a. auch der Anspruch auf Zugang zu bedarfsgerechten Gesundheitsdiensten beinhaltet (WHO, 1994)

Ein auffälliger Befund der Haushaltsuntersuchung war, dass die durchschnittliche Haushaltsgröße in Kivulini, dem für die Bilharziose hochendemischen Dorf, geringer war als in Kileo. Weiterhin war der Anteil der Kinder unter fünf Jahren an der Gesamtpopulation des Dorfes in dem hochendemischen Dorf niedriger.

Im Folgenden soll überprüft werden, ob die Bilharziose und die sexuell übertragbaren Infektionen die demographischen Unterschiede erklären können. Hierzu wurden folgende Gruppen miteinander verglichen: Frauen mit genitaler Bilharziose, endemische Kontrollen und nicht-endemische Kontrollen.

Tab. 2.8: Häufigkeit der Beschwerden und gynäkologischen Problemen (%) der Frauen aus den Endemiedörfern (Kileo und Kivulini) und der Frauen aus dem nicht-endemischen Dorf (Usangi)

Beschwerde	Kileo (n = 457)	Kivulini (n = 209)	Usangi (n = 75)
Unterbauchschmerzen	62,1	53,7	61,0
Vaginaler Ausfluss	34,9	33,8	39,2
Dyspareunie	27,9	28,1	20,0
Spontaner Abort	22,3*	23,6 [§]	22,7 [#]
Frühgeburt	3,7*	1,8 [§]	4,1 [#]
Totgeburt	3,9*	1,6 [§]	2,7 [#]
Infertilität	18,1*	16,6 [§]	20,2 [#]
Anzahl der Kinder	3	3	3

* n = 300

[§] n = 127

[#] n = 73

In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob sich die durchschnittliche Anzahl der Kinder der Studienteilnehmerinnen innerhalb der Gruppen unterschied. Für die genitale Bilharziose (Frauen mit/ohne genitale Bilharziose: 3,1 versus 3,4 Kinder), die Blasenbilharziose (Frauen mit/ohne Blasenbilharziose: jeweils 3,2 Kinder) und die Exposition in der Kindheit (Frauen mit/ohne Exposition: jeweils 3,3 Kinder) konnten keine Unterschiede im Bezug auf das Alter der Kinder festgestellt werden. Frauen mit diagnostizierter sexuell übertragbarer

Infektion hatten im Durchschnitt weniger Kinder (2,5 Kinder gegenüber 3,4 Kindern bei nicht-infizierten Frauen, $p < 0,05$).

Frauen mit vaginalem Ausfluss hatten ein höheres Risiko von Kohabitationsbeschwerden. Frauen mit genitaler bzw. Blasenbilharziose berichteten jedoch Kohabitationsbeschwerden nicht häufiger als Frauen ohne die Parasitose.

Während sich die Angaben des Alters der Kohabitarche bei Frauen mit und ohne genitale Bilharziose, Blasenbilharziose oder Exposition in der Kindheit nicht unterschieden, waren Frauen mit diagnostizierter sexuell übertragbarer Infektion jünger bei dem ersten Geschlechtsverkehr als Frauen ohne diese Diagnose (17,1 gegenüber 17,8 Jahre, $p < 0,05$).

Die jüngsten Kinder (4,6 Jahre gegenüber 6,6 Jahre; $p < 0,0001$) und die ältesten Kinder (Abb. 2.18a; 11,4 Jahre versus 14,0 Jahre; $p < 0,05$) der Frauen mit nachgewiesener Blasenbilharziose waren durchschnittlich jünger als die Kinder der Frauen ohne Blasenbilharziose. Dagegen waren die jüngsten Kinder der Frauen mit einer sexuell übertragbaren Infektion deutlich älter als die Kinder von Frauen ohne Infektion (Abb. 2.18b; 7,2 Jahre gegenüber 5,8 Jahre; $p < 0,01$).

Es gibt theoretisch mehrere mögliche Erklärungen für diese Altersverschiebung: Verhaltensfaktoren (spätere Heirat, Wunsch nach weniger Kindern), unterschiedliches Alter der Kohabitarche oder Faktoren, die die Natalität beeinflussen (Kohabitations-, Fertilitäts- oder Schwangerschaftsprobleme).

Das Heiratsalter unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht und lag bei 19 Jahren. Durchschnittlich wünschten sich 39,4% der Frauen weitere Kinder. Frauen mit einer sexuell übertragbaren Infektion drückten häufiger den Wunsch nach weiteren Kindern aus als Frauen ohne diagnostizierte Infektion (61,2% gegenüber 36,2%, $p < 0,05$). Bei den anderen Gruppen waren diese Unterschiede nicht festzustellen.

Das durchschnittliche Alter der Frauen mit Blasenbilharziose war mit 29,9 Jahren geringer als das Alter der Frauen ohne Bilharziose (32,7 Jahre, $p < 0,05$). Das Alter der anderen Gruppen unterschied sich nicht.

Somit wäre die naheliegende Erklärung für die unterschiedliche Altersverteilung der Kinder, dass Frauen mit Blasenbilharziose insgesamt jünger und daher die Kinder dieser Mütter auch jünger sind. Eine stratifizierte Analyse des durchschnittlichen Alters der Letztgeborenen in den verschiedenen Altersgruppen zeigte jedoch, dass der Unterschied zwischen den infizierten und nicht-infizierten Frauen bestehen blieb (Abb. 2.19). In den Altersgruppen 25 bis 34 Jahre ist der Unterschied signifikant ($p < 0,05$).

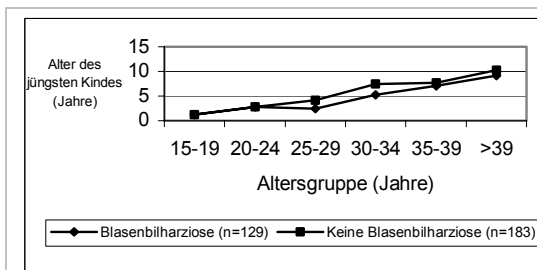


Abb. A

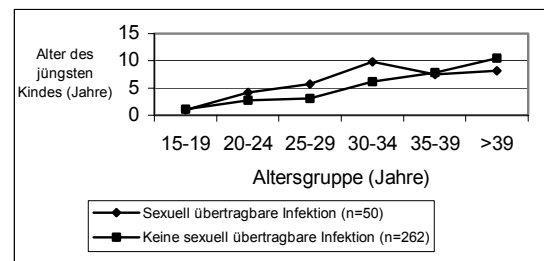


Abb. B

Abb. 2.18: Alter des letztgeborenen Kindes in Abhängigkeit vom Infektionsstatus

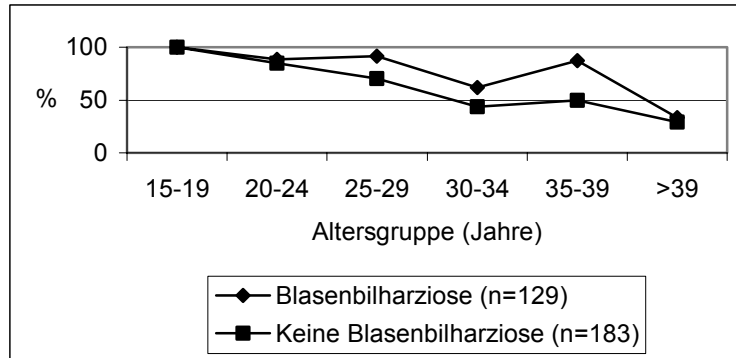


Abb. 2.19: Anteil der Frauen mit und ohne Blasenbilharziose, deren letztgeborene Kinder unter fünf Jahre alt sind

Der Anteil der Frauen mit Blasenbilharziose, deren jüngstes Kind unter fünf Jahre alt war, war in den Altersgruppen 25 – 39 Jahre deutlich höher im Vergleich zu Frauen ohne Blasenbilharziose (Abb. 2.19).

Das Muster, das bei Frauen mit sexuell übertragbarer Infektion gefunden wurde, d.h. die insgesamt geringere Anzahl von Kindern, die geringere Anzahl der Kleinkinder in den verschiedenen Altersgruppen, und das Alter des letztgeborenen Kindes muss im Zusammenhang mit der starken Assoziation zwischen Infertilität und sexuell übertragbaren Infektion gesehen werden. Mit sexuell übertragbaren Infektionen betroffene Frauen hatten ein vierfach erhöhtes Risiko von Fertilitätsstörungen (ORadjustiert für Alter/genitale Bilharziose/Wohnort = 4,5 [2,24; 8,91]; $p < 0,0001$). Es ist daher wahrscheinlich, dass die demographischen Unterschiede in dieser Gruppe durch Fertilitätsstörungen zu erklären ist.

Die Häufigkeit von berichteter Infertilität lag bei Frauen ohne Bilharziose signifikant höher (27% gegenüber 17%, $p < 0,05$), was durch die Selektion der Studienteilnehmerinnen zu erklären war. Bei der Analyse musste daher berücksichtigt werden, ob es sich bei dem größeren Anteil von Kleinkindern unter fünf Jahren bei Frauen mit Blasenbilharziose nicht um einen scheinbar

höheren Anteil handelte. Die adjustierte Odds Ratio zeigte jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Kleinkind zu haben, für Frauen mit Blasenbilharziose höher lag ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 2,8 [1,63; 4,66]$; $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu war die Wahrscheinlichkeit, ein Kleinkind zu haben, bei Frauen mit einer sexuell übertragbarer Infektion ($OR_{\text{adjustiert für Alter/genitale Bilharziose/Wohnort}} = 0,5 [0,25; 0,98]$; $p < 0,05$) und mit genitaler Bilharziose ($OR_{\text{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 0,5 [0,25; 0,80]$; $p < 0,05$) kleiner.

Frauen, die in ihrer Kindheit möglicherweise infiziert wurden (Arbeit im Reisfeld), waren signifikant älter bei der Geburt des ersten Kindes (19,1 Jahre gegenüber 18,1 Jahre, $p < 0,05$). Für die anderen Gruppen waren keine Unterschiede hinsichtlich des Alters bei der ersten Geburt festzustellen (Abb. 2.20).

In ihrer Jugend exponierte Frauen hatten auch ein größeres Risiko unregelmäßiger Menstruationen

($OR_{\text{adjustiert Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort}} = 1,7 [1,02; 2,87]$; $p < 0,05$).

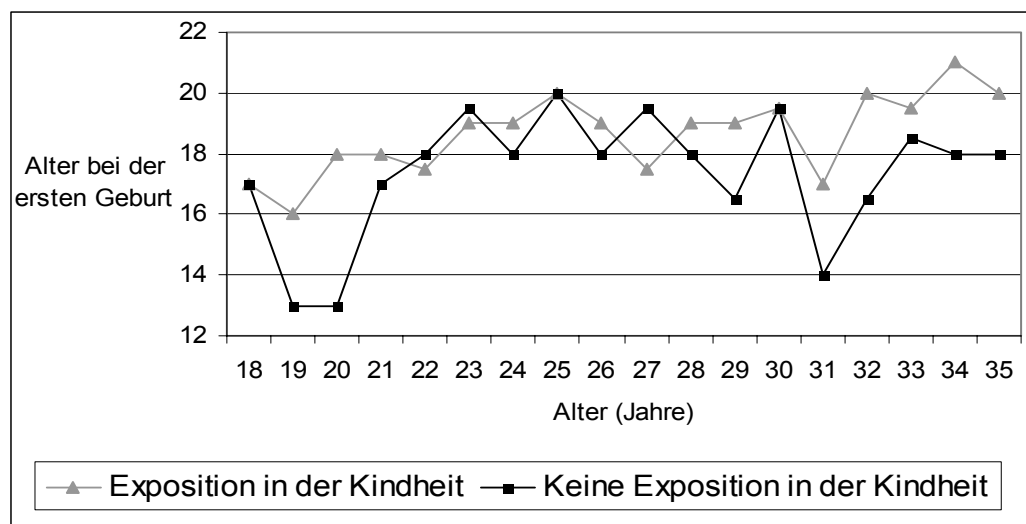


Abb. 2.20: Alter der Studienteilnehmerinnen, die in ihrer Kindheit in den Reisfeldern gearbeitet haben, im Vergleich zu den Frauen ohne eine mögliche Exposition

Ungünstige Schwangerschaftsverläufe (Abort und Frühgeburt) waren assoziiert mit der Anzahl der Schwangerschaften (OR = 1,43 [1,28; – 1,57]; $p < 0,0001$), und den berichteten Symptomen Fluor (OR = 2,0 [1,06; 3,67]; $p < 0,05$) und Dysmenorrhoe (OR = 1,9 [1,01; 3,63]; $p < 0,05$). Blasenbilharziose und sexuell übertragbare Infektionen waren mit Schwangerschaftsproblemen nicht assoziiert.

Ein wichtiges Ergebnis der Analyse war weiterhin, dass eine durch *S. mansoni* verursachte genitale Bilharziose mit einem erhöhten Risiko eines spontanen Abortes verbunden war

(OR_{adjustiert für Alter/sexuell übertragbare Infektion/Wohnort} = 2,9 [1,07; 8,28], $p < 0,05$). Für die genitale Bilharziose verursacht durch *S. haematobium* konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden.

Zusammenfassung

- Gesundheitsprobleme des Genitaltraktes sind eine bedeutendes Problem in dem Studiengebiet
- Sexuell übertragbare Infektionen sind assoziiert mit Fertilitätsstörungen (geringer Anzahl von Kindern, geringerer Anteil von Kleinkindern); das Alter des ersten Geschlechtsverkehrs ist ein Risikofaktor für die Präsenz sexuell übertragbare Infektionen
- Frauen, die in ihrer Kindheit eine *S. haematobium*-Infektion hatten, waren bei der Geburt ihres ersten Kindes älter als Frauen, die nicht exponiert waren
- Frauen mit einer durch *S. mansoni* verursachten genitalen Bilharziose berichteten häufiger spontane Aborte.

3.4.7. Ergebnisse der histopathologischen und zytologischen Untersuchungen der Zervixbiopsien und der Zervixabstriche

Morphologie

Eine histologische Untersuchung wurde von 228 Zervixbiopsien durchgeführt. Von jeder Biopsien wurden mindestens zwei Schnitte angefertigt. In 40 Biopsien (18 %) konnten Schistosomeneier nachgewiesen werden. Es handelte sich zum überwiegenden Teil um verkalkte Eier (93 %), in zwei Fällen wurden lebende *S. haematobium*-Eier nachgewiesen und in einem Fall lebende *S. mansoni*-Eier.

Die Schistosomeneier lagen in Gruppen unter dem Oberflächenepithel. Die Bildung von Granulomen um die Eier, die in anderen Organen für die Bilharziose typisch sind, konnten in der Zervix nicht festgestellt werden. Die Schleimhaut war in allen Fällen diffus von Entzündungszellen infiltriert. Es überwogen polymorphkernige neutrophile Granulozyten, aber auch Lymphozyten infiltrierten in unterschiedlicher Zahl das Gewebe. Einzelne eosinophile Granulozyten, insbesondere in Schnitten mit starker Infiltration durch Entzündungszellen, konnten festgestellt werden. Häufig waren die eosinophilen Granulozyten in den Blutgefäßen anzutreffen. In den Schnitten der Biopsien, in denen lebende Eier gesehen wurden, waren die Entzündungserscheinungen deutlicher ausgeprägt. Das Epithel war in vielen Fällen verdünnt, in manchen Fällen konnte auch der Untergang des Epithels festgestellt werden, was mit einer vermehrten Extravasation von Erythrozyten einherging.

In den meisten Zervixabstrichen war eine Flora bestehend aus Döderleinbazillen und Kokken vorhanden. Neutrophile Granulozyten in unterschiedlicher Anzahl begleitet von einer geringeren Anzahl von Lymphozyten waren in allen Abstrichen zu sehen. Das Auftreten von eosinophilen Granulozyten war verbunden mit der Anwesenheit von Erythrozyten. Dysplastische Änderungen gingen mit schwereren Entzündungserscheinungen einher. In zwei Fällen wurden Koilozyten gesehen, was für eine Infektion mit HPV

sprach. *Trichomonas*-Infektionen waren begleitet von ausgeprägten Entzündungserscheinungen.

Fünfundvierzig Biopsien wurden immunohistologisch zur Klassifizierung der Entzündungszellen untersucht (Tab. 2.9).

Tab. 2.9: Immunhistologische Bestimmung der Zellpopulation in 45 Biopsien (%)

CD- Nummer	Genitale Bilharziose		Blasenbilharziose		Sexuell übertragbare Infektion	
	Ja (n=23)	Nein (n=22)	Ja (n=23)	Nein (n= 22)	Ja (n=9)	Nein (n=30)
CD 20 ^a	26,1	45,5	22,7	47,8	22,2	43,3
CD 45Ro ^b	72,7	78,3	68,2	82,6	73,3	88,8
CD 68 ^c	95,5	82,6	90,9	86,9	92,3	88,8

^a B-Lymphozyten

^b T-Gedächtniszellen

^c Makrophagen

Das Verteilungsmuster der Zellen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Semiquantitative Bestimmung der Entzündungszellen

Es sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der absolute Anzahl von Entzündungszellen in den Zervixbiopsien bzw. in den Zervikalabstrichen, der Bilharziose und sexuell übertragbaren Infektionen bestand.

Die Anzahl der Lymphozyten, polymorphkernigen Granulozyten und Monozyten wurde semi-quantitativ (0, +, ++,+++) bestimmt. Auf der Grundlage der Zellzählung wurde ein Score etabliert, der maximal den Wert 9 annehmen konnte.

$$\text{Score}_{\text{Biopsie, Abstrich}} = \text{Zählung}_{\text{Lymphozyten}} + \text{Zählung}_{\text{Granulozyten}} + \text{Zählung}_{\text{Monozyten}}$$

Für die Berechnung der adjustierten Odd Ratios wurden die Scores und die Werteskala der semiquantitativen Bestimmung der Entzündungszellen in binäre Daten überführt.

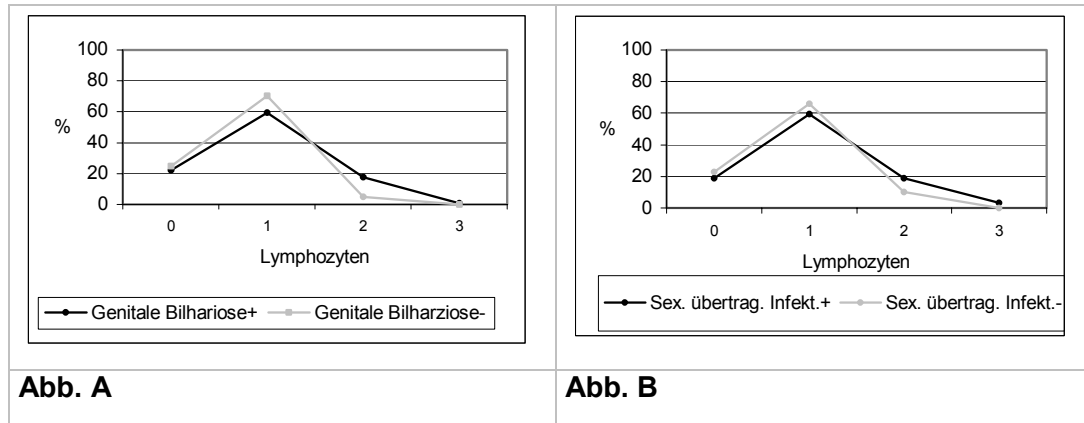


Abb. 2.21 A, B: Semiquantitative Bestimmung von Lymphozyten in der zervikalen Biopsie (0, 1=+; 2=++; 3 = +++)

Die histologische Untersuchung der Zervixbiopsien zeigte, dass Entzündungszellen in den Biopsien aller Gruppen auftraten (Frauen mit genitaler Bilharziose, Blasenbilharziose und sexuell übertragbare Infektionen). Nur in 22 % der Biopsien konnten keine Lymphozyten und in 16 % keine Granulozyten erkannt werden. Die Häufigkeiten des Auftretens der unterschiedlichen Kategorien (0, +, ++, +++) unterschied sich zwischen den Gruppen. Frauen mit genitaler Bilharziose, Blasenbilharziose und sexuell übertragbaren Infektion hatten im Vergleich zu nicht infizierten Frauen häufiger eine höhere Anzahl von Lymphozyten und Granulozyten im Gewebe (Abb. 2.21 und 2.22 und Tab. 2.10).

In den Zervixabstrichen konnte nur für Frauen mit einer klinisch diagnostizierten Zervizitis ein erhöhtes Risiko, vermehrt Granulozyten aufzuweisen, festgestellt werden (Tab. 2.10).

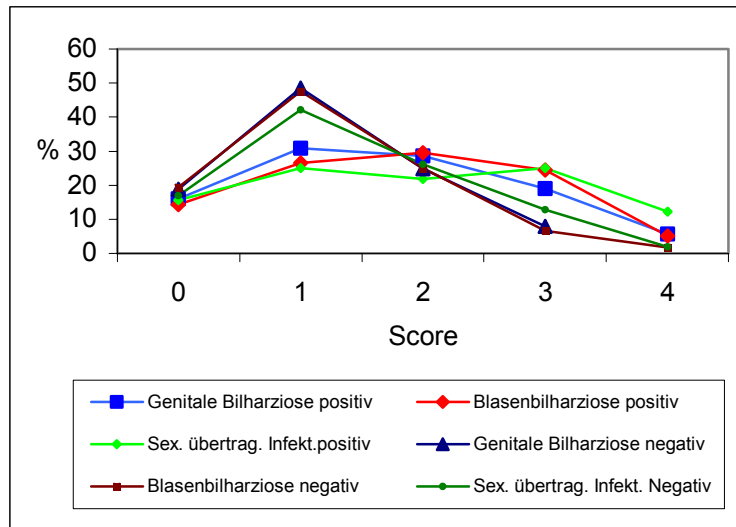


Abb. 2.22: Verteilung der Scores der zervikalen Biopsie bei Frauen mit und ohne genitaler Bilharziose, Blasenbilharziose und sexuell übertragbaren Infektionen

Tab. 2.10: Risiko des Auftretens (Odds Ratio) einer erhöhten Anzahl von Entzündungszellen in der zervikalen Biopsie und im Abstrich bei Frauen mit und ohne genitaler Bilharziose, Blasenbilharziose, sexuell übertragbaren Infektionen und Zervizitis (adjustierte Odds Ratio ist fett gedruckt, wenn $p < 0,05$)

	Biopsie		Abstrich	
	Lymphozyten ¹	Granulozyten ²	Lymphozyten ³	Granulozyten ⁴
Genitale Bilharziose	3,75 [1,29; 10,95]	2,25	0,83	1,21
Blasenbilharziose	3,22 [1,24-8,36]	3,32 [1,12-9,83]	1,21	0,88
Sexuell übertragbare Infektion	2,37	2,67 [1,27-8,77]	1,41	1,50
Zervizitis	0,78	3,33 [1,27-8,77]	1,75	1,78 [1,01-3,17]

¹ Lymphozyten 0,+ = 1; ++,+++ = 2

² Granulozyten 0,+ = 1; ++,+++ = 2

⁴ Lymphozyten 0 = 1; +,++ = 2

⁵ Granulozyten 0,+ = 1; ++,+++ = 2

Vergleich diagnostischer Verfahren

Die diagnostische Wertigkeit der direkten Untersuchung der Zervixbiopsie, der histologischen Untersuchung der Zervixbiopsie und der zytologischen Untersuchung des Zervixabstriches wurde untersucht.

Schistosomeneier wurden bei 49 % (112/228) der Biopsien mittels der direkten Methode nachgewiesen, bei 18 % (40/228) der Biopsien wurden Eier in der histologischen Untersuchung entdeckt und nur bei 3 % (6/228) der Zervixabstriche konnte die Diagnose der genitale Bilharziose gestellt werden. Die mittlere Intensität der Zervixinfektion lag bei Patientinnen, die bei der direkten Untersuchung positiv waren, bei 0,3 Eier/mm², bei Patientinnen, die bei der histologischen Untersuchung positiv waren, bei 2,8 Eier/mm² und bei Patientinnen, die bei der zytologischen Untersuchung des Abstriches positiv waren, bei 0,2 Eier/mm².

Das heißt, dass durch die direkte Methode signifikant häufiger die genitale Bilharziose diagnostiziert wurde ($p < 0,0001$). Die mittlere Intensität der Infektion lag bei den Fällen mit einer positiven histologischen Untersuchung signifikant höher als bei Biopsien, in denen keine genitale Bilharziose festgestellt wurde (2,8 Eier/mm² gegenüber 0,2 Eier/mm², $p < 0,0001$). Alle Biopsien mit einer Intensität größer als 24 Eier/mm² waren in der histologischen Untersuchung positiv. Setzte man die Untersuchung der Biopsie (Kombination aus direkter und histologischer Untersuchung) als goldenen Standard, lag die Sensitivität der zytologischen Untersuchung bei 2,5 % [0,7; 7,7].

Zusammenfassung

- In nahezu allen Biopsien wurden unabhängig von dem Vorliegen einer Infektion (genitale Bilharziose, sexuell übertragbare Infektion) Entzündungszellen nachgewiesen
- In den Biopsien der Frauen mit einer genitaler Bilharziose bzw. einer sexuell übertragbarer Infektion wurden eine größere Anzahl von Entzündungszellen nachgewiesen als bei nicht-infizierten Frauen.
- Der direkte Nachweis von Schistosomeneiern in der Zervixbiopsie ist sensitiver als die histologische Untersuchung der Biopsie bzw. die zytologische Untersuchung des Zervixabstrichs

3.4.8. Nachweis von indirekten Krankheitsmarkern

Hämaturie, Proteinurie und Leukozyturie

Hämaturie, Proteinurie und Leukozyturie sind indirekte Krankheitsmarker der Blasenbilharziose, deren Nachweis bei Kontrollprogrammen als Instrument eingesetzt wird, um erkrankte Individuen zu identifizieren und zu behandeln bzw. um Dörfer und Schulen mit einer hohen Prävalenz herauszufiltern, bei denen Kontrollmaßnahmen durchgeführt werden sollen.

In Kileo wurde bei 28,3 % der Frauen und in Kivulini bei 50 % der Frauen Mikrohämaturie nachgewiesen. Der Grad der Hämaturie korrelierte in Kivulini mit der Eiausscheidung im Urin ($\rho = 0,402$; $p < 0,01$), nicht aber in Kileo ($\rho = 0,217$; $p > 0,05$). Bei 21,1 % der Frauen ohne Blasenbilharziose im endemischen Gebiet und bei 29,3 % der Frauen aus dem nicht-endemischen Kontrollgebiet wurde Hämaturie festgestellt (Abb. 2.23).

Bei 57 % der Frauen mit nachgewiesener Eiausscheidung im Urin lag Hämaturie vor (OR = 4,7 [2,87; 7,59]; $p < 0,0001$), jedoch nur bei 43 % von Frauen mit genitaler Bilharziose (OR = 1,7 [1,07; 2,74]; $p < 0,05$; Abb. 2.22). Bei Frauen mit genitaler Bilharziose, bei denen keine gleichzeitige Blasenbilharziose vorlag, wurde Hämaturie nur bei 26 % der Fälle festgestellt.

Insgesamt gaben 28 % der Frauen an, zum Untersuchungszeitpunkt zu menstruierten. Bei 14 % (15/107) der Frauen, die nicht menstruierten und bei denen keine Schistosomeneier im Urin nachgewiesen wurden, war Hämaturie feststellbar. Dagegen wurden bei 52 % (40/77) der nicht-menstruierenden Frauen mit diagnostizierter Blasenbilharziose Erythrozyten im Urin nachgewiesen.

Proteinurie lag im Vergleich zu Frauen ohne Blasenbilharziose häufiger bei Frauen mit Blasenbilharziose (12 % gegenüber 5 %, OR = 2,7 [1,14; 6,51]; $p < 0,05$) und bei Frauen mit genitaler Bilharziose vor (12 % gegenüber 5 %, OR = 2,5 [1,08; 5,85]; $p < 0,05$).

Im Hinblick auf die Leukozyturie wurde weder zwischen Frauen mit und ohne Blasenbilharziose (30 % und 27 %) noch zwischen Frauen mit und ohne genitaler Bilharziose (32 % und 26 %) ein Unterschied festgestellt. Leukozyturie wurde hingegen bei Frauen mit nachgewiesener sexuell übertragbaren Infektion häufiger nachgewiesen als bei Frauen ohne Infektion (40 % gegenüber 25 %, $p < 0,05$).

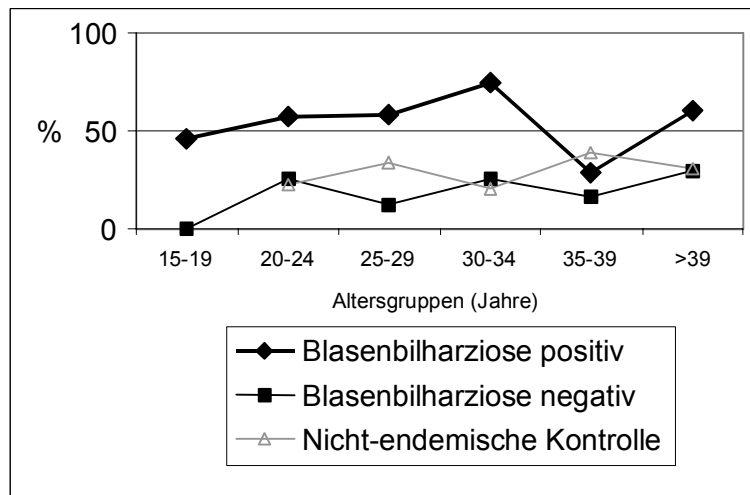


Abb. 2.23: Hämaturie bei Frauen mit und ohne Blasenbilharziose

Zusammenfassung

- Bei nahezu der Hälfte aller Frauen mit Blasenbilharziose und bei zwei Dritteln der Frauen mit genitaler Bilharziose lag keine Hämaturie vor
- Proteinurie wurde bei Frauen mit Blasenbilharziose und genitaler Bilharziose häufiger diagnostiziert
- Leukozyturie wurde bei Frauen mit einer sexuell übertragbaren Infektion häufiger festgestellt, nicht aber bei Frauen mit Bilharziose

Nachweis von eosinophilem kathodischem Protein (eosinophil cationic protein – ECP)

ECP ist ein zytotoxisches Protein, das spezifisch von eosinophilen Granulozyten ausgeschieden wird. Schistosomeneier, die nicht in das Lumen der Blase gelangen, lösen eine entzündliche Gewebsreaktion aus, die sich durch die Einwanderung von eosinophilen Granulozyten charakterisiert ist. Basierend auf diesem Pathomechanismus scheint der Nachweis von ECP eine möglicher diagnostischer Ansatz für die genitale Bilharziose der Vagina und Zervix zu sein.

In den Untersuchungen in Malawi konnten wir durch immunohistochemische Untersuchungen zeigen, das ECP häufiger in der zervikalen Biopsie von Frauen mit diagnostizierter genitaler Bilharziose nachgewiesen werden konnte als in Patientinnen ohne genitale Bilharziose (Poggensee et al., 1996).

In der tansanischen Studie wurden in 20 % der Zervixabstriche von Frauen mit genitaler Bilharziose und in 13 % der endemischen Kontrollen eosinophile Granulozyten nachgewiesen ($p > 0,05$). Auch bei Frauen mit sexuell übertragbaren Infektionen waren eosinophile Granulozyten häufiger im Abstrich zu sehen als bei Frauen ohne Infektion (25 % gegenüber 15 %; $p < 0,05$).

Die ECP-Spiegel waren beim Vorliegen von klinisch (33,9 ng/ml gegenüber 12,6 ng/ml; $p < 0,0001$), histologisch (42,0 ng/ml gegenüber 15,6 ng/ml; $p < 0,01$) oder zytologisch (53,7 ng/ml gegenüber 14,5 ng/ml; $p < 0,05$) diagnostizierten entzündlichen Veränderungen der Zervix signifikant erhöht. Der ECP-Spiegel korrelierte mit der Anzahl der Entzündungszellen, die im Zervixabstrich bestimmt wurde ($\rho = 0,238$; $p < 0,001$), nicht aber mit der Anzahl der Entzündungszellen in der Biopsie ($\rho = 0,090$; $p > 0,05$).

Die ECP-Spiegel korrelierten mit der Eiausscheidung im Urin ($\rho = 0,111$; $p < 0,05$) und der Eilast der Zervix ($\rho = 0,176$; $p < 0,01$). Weiterhin waren die ECP-Spiegel in der vaginalen Lavage bei Frauen mit genitaler (26,7 ng/ml

gegenüber 14,3 ng/ml; $p < 0,05$) und bei Frauen mit einer sexuell übertragbaren Infektion (55,5 mg gegenüber 14,6 mg; $p < 0,01$) signifikant gegenüber nicht-infizierten Frauen erhöht.

Da für entzündliche Veränderungen der Zervix unterschiedliche Ätiologien möglich sind, wurde eine stratifizierte Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob auch in Abwesenheit einer Entzündung, die mit einem erhöhten ECP-Spiegel einhergeht, ein Unterschied zwischen Bilharziose-infizierten und nicht-infizierten Frauen bestand.

Bei Frauen mit genitaler Bilharziose und bei Frauen mit sexuell übertragbaren Erkrankungen korrelierten die ECP-Spiegel und die Anzahl der Entzündungszellen in dem Zervixabstrich in stärkerem Maße ($\rho_{\text{Bilharziose}} = 0,238$ und $\rho_{\text{Sex.übertr.Infekt.}} = 0,313$) als bei Frauen ohne Infektion ($\rho = 0,194_{\text{Bilharziose}}$ und $\rho_{\text{Sex.übertr.Infekt.}} = 0,143$).

Die Analyse zeigte, dass die ECP-Spiegel sowohl bei Frauen mit genitaler Bilharziose als auch bei Frauen mit sexuell übertragbarer Infektion grundsätzlich niedriger lagen, wenn keine entzündliche Reaktion an der Zervix vorhanden war (Tab. 2.11).

Für sexuell übertragbare Infektionen blieben die Unterschiede auch in Abwesenheit von Entzündungserscheinungen bestehen. Für die genitale Bilharziose blieb der Unterschied bestehen, wenn keine erhöhte Anzahl von Entzündungszellen im Zervixabstrich vorlag. Bei Nicht-Vorliegen einer Zervizitis war der Unterschied beim der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit nicht signifikant.

Tab. 2.11: ECP-Spiegel (ng/ml) bei Frauen mit und ohne genitale Bilharziose und sexuell übertragbaren Infektionen im Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen der Zervix

Parameter	Genitale Bilharziose		P-Wert	Sexuell übertragb. Infektion		P-Wert
	Ja	Nein		Ja	Nein	
Zervizitis						
Ja	45,6	18,8	=0,05	53,3	28,0	n.s.
Nein	19,2	10,5	=0,05	60,1	10,9	< 0,01
Erhöhte Zellzahl in Biopsie						
Ja	54,6	16,0	< 0,05	71,4	31,0	n.s.
Nein	22,5	10,4	n.s.	59,3	12,3	< 0,001
Erhöhte Zellzahl im Abstrich						
Ja	99,4	25,9	< 0,05	129,0	29,7	=0,065
Nein	21,4	12,2	< 0,05	35,0	12,6	< 0,05

Zusammenfassung

- Die ECP-Spiegel waren bei entzündlichen Veränderungen der Zervix erhöht
- Erhöhte ECP-Spiegel wurden sowohl bei genitaler Bilharziose als auch bei sexuell übertragbaren Infektionen festgestellt

Nachweis von zirkulierenden Schistosomenantigenen in der vaginalen Lavage

Zirkulierendes kathodisches Antigen (CAA) gehört zu den sekretorisch-exkretorischen Antigenen und stammt aus dem Ösophagus und Zäkum der adulten Schistosomen. Durch den Nachweis von Schistosomenantigenen kann eine aktive Infektion diagnostiziert werden. Darüber hinaus ist eine Beurteilung der Wurmlast möglich, da eine enge Korrelation zwischen Eiausscheidung und Antigenkonzentration besteht (Deelder et al. 1985, Van Dam, 1995).

Der Antigenspiegel war sowohl bei Frauen mit Blasenbilharziose als auch bei Frauen mit genitaler Bilharziose signifikant höher als bei den nicht-infizierten Frauen (1 769 pg/ml gegenüber 921 pg/ml, $p < 0,01$). Auch in der Lavage von Frauen mit einer genitalen Bilharziose war der Antigengehalt signifikant höher als bei den endemischen Kontrollen (2 447 pg/ml gegenüber 851 pg/ml, $p < 0,001$). Der CAA-Spiegel korreliert positiv mit der Intensität der Infektion der Blasenbilharziose gemessen an der Eiausscheidung pro 10 ml Urin ($\rho = 0,250$; $p < 0,001$). Weiterhin korrelierte der CAA-Spiegel mit der Eilast des Zervixgewebes ($\rho = 0,152$; $p < 0,05$).

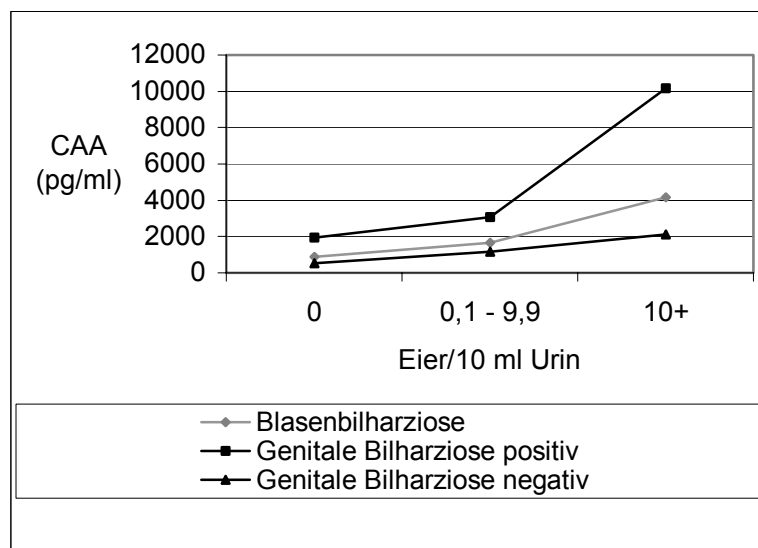


Abb. 2.24: Zusammenhang zwischen dem Spiegel des zirkulierenden Schistosomenantigens in der vaginalen Lavage und der Eiausscheidung im Urin

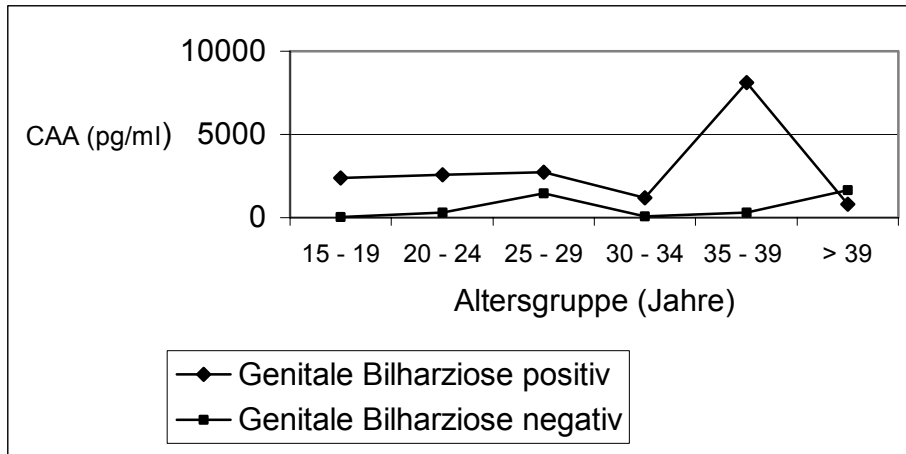


Abb. 2.25: Zusammenhang zwischen Alter und Schistosomenantigen-spiegel bei Frauen mit und ohne Blasenbilharziose

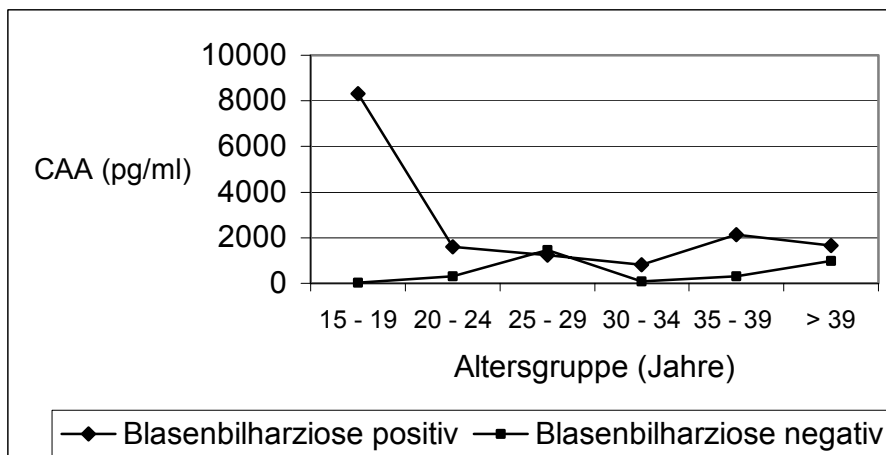


Abb. 2.26: Zusammenhang zwischen Alter und Schistosomenantigen-spiegel bei Frauen mit und ohne genitaler Bilharziose

Frauen mit genitaler Bilharziose hatten höhere Antigenspiegel in Relation zu der Eiausscheidung als Frauen, die ausschließlich eine Blasenbilharziose hatten (Abb. 2.23).

Die Stratifikation nach Altersgruppen ergab für Frauen mit und ohne genitale Bilharziose (Fälle von Blasenbilharziose ausgeschlossen) und Frauen mit und ohne Blasenbilharziose (Fälle von genitaler Bilharziose ausgeschlossen) unterschiedliche Muster. Während bei Frauen mit Blasenbilharziose die höchsten Antigenspiegel in der jüngsten Altersgruppe gefunden wurden, ist der CAA-Spiegel bei Fällen von genitaler Bilharziose in den Altersgruppen 15

bis 29 Jahre gleichmäßig und zeigt einen Peak in der Altersgruppe 35 bis 39 Jahre (Abb. 2.25 und Abb. 2.26).

Der Antigenspiegel korrelierte ebenfalls mit dem Grad der Entzündung (Abb. 2.27), der in der histologischen Untersuchung bestimmt wurde ($\rho = 0,138$; $p < 0,05$), nicht aber mit dem Grad der Entzündung, die im Zervikalabstrich festgestellt wurde ($\rho = 0,062$; $p > 0,05$).

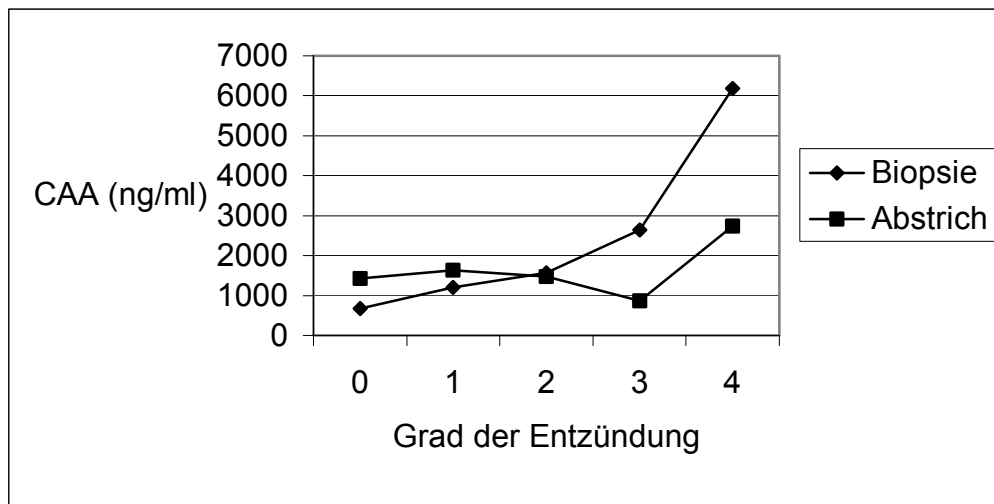


Abb. 2.27: Zusammenhang zwischen dem Schistosomenantigenspiegel und dem Grad der zervikalen Entzündung in der Biopsie

Der Antigenspiegel und ECP korrelierten nicht miteinander ($\rho = 0,090$; $p > 0,05$).

Zusammenfassung

- Der Antigenspiegel korrelierte mit der Intensität der Infektion
- Die CAA-Spiegel waren im Verhältnis zur Eiausscheidung bei Frauen mit genitaler Bilharziose höher als bei Frauen mit Blasenbilharziose
- Frauen mit hohen CAA-Spiegel wiesen einen höheren Grad der zervikalen Entzündung in der Biopsie auf

3.4.9. Verlaufskontrolle der Therapie mit Praziquantel

Die Behandlung der genitalen Bilharziose und der Blasenbilharziose wurde mit Praziquantel mit einer Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Zur Evaluierung der Praziquanteltherapie der genitalen Bilharziose wurden die gynäkologischen Befunde von 66 Frauen, die mindestens an zwei Nachuntersuchungsterminen erschienen waren, untersucht. Die Untersuchungszeitpunkte waren: Basisuntersuchung (Basis), Nachuntersuchung nach einem Monat (U1), nach drei Monaten (U3) und nach zwölf Monaten (U12). Für die Analyse der Daten wurden Studienteilnehmerinnen als Fall einer genitalen Bilharziose definiert, wenn bei der Basisuntersuchung Eier im Zervixgewebe nachgewiesen wurden. Frauen wurden als Fall einer sexuell übertragbaren Infektion eingestuft, wenn in den Labortests der Basisuntersuchung mindestens eine sexuell übertragbare Erkrankung diagnostiziert wurde bzw. wenn bei den verschiedenen Nachuntersuchungen die Verdachtsdiagnose einer sexuell übertragbaren Erkrankung bestand.

Die Häufigkeit der Blasenbilharziose zur Basisuntersuchung lag bei 46 % (30/66), die der genitalen Bilharziose bei 42 % (28/66). Eine gleichzeitige Blasenbeteiligung lag bei 50 % der Frauen mit genitaler Bilharziose vor (14/28), während bei 47 % der Frauen mit Blasenbilharziose eine gleichzeitige genitale Beteiligung festzustellen war (14/30). Die durchschnittliche Intensität der Blasenbilharziose lag bei 1,4 Eiern pro 10 ml Urin (Wertebereich: 0,1 bis 118,7 Eier). Frauen mit nachgewiesener genitaler Bilharziose hatten im Durchschnitt 1,5 Eier pro 10 ml Urin (Wertebereich: 0,2 bis 12,8 Eier).

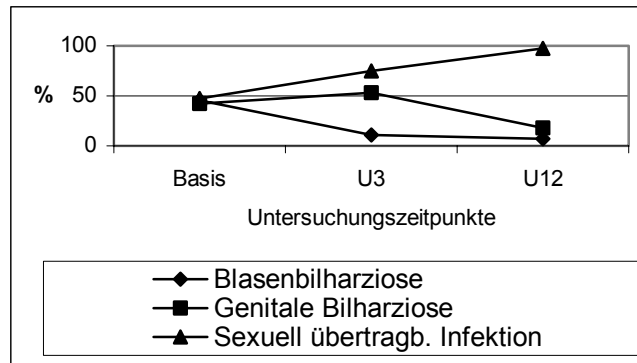


Abb. 2.28: Häufigkeit der Blasenbilharziose, der genitalen Bilharziose und der Verdachtsdiagnosen von sexuell übertragbaren Erkrankungen

Die Häufigkeit der genitalen Bilharziose war nach zwölf Monaten um 69,8 % auf 17,9 % reduziert, die der Blasenbilharziose um 84,6 % auf 7,0 %.

Die Häufigkeiten der Verdachtsdiagnosen von sexuell übertragbarer Infektionen nahmen im Verlaufe der Untersuchungen für alle Infektionsarten zu (Tab. 2.12 und Abb. 2.28).

Tab. 2.12: Häufigkeit von klinisch diagnostizierten sexuelle übertragbarer Infektionen (Prozentangabe in Klammern)

Verdachtsdiagnose	Basis-Untersuchung	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung	3. Nachuntersuchung
Kein pathologischer Befund	34/65 (52,3)	24/58 (41,4)	13/52 (25,0)	1/41 (4,9)
Gonorrhoe	21/65 (32,3)	20/58 (34,5)	23/52 (44,2)	18/41 (43,9)
<i>Chlamydia trachomatis</i> -Infektion	9/65 (13,8)	14/58 (24,1)	15/52 (28,8)	18/41 (43,9)
<i>Trichomonas vaginalis</i> -Infektion	1 (1,5)		1/52 (1,9)	6/41 (14,0)
Verdacht auf mindestens eine sexuell übertragbare Infektion	28/65 (43,1)	20/58 (34,5)	38/52 (73,1)	40/41 (97,6)

Die Häufigkeit von Zervizitiden (Rötung und Schwellung der Zervix bei gleichzeitig vorliegendem purulenten bzw. muko-purulentem Fluor) nahm von 29 % bei der Basisuntersuchung auf 22 % bei der Nachuntersuchung nach drei Monaten ab. Frauen mit durch Labormethoden gesicherten sexuell übertragbaren Infektionen und dem klinischen Verdacht einer sexuell übertragbaren Infektion hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Zervizitis, während die genitale Bilharziose kein Risikofaktor darstellte. Erosionen der Zervix und kolposkopisch diagnostizierte Epithelläsionen waren sowohl mit der Diagnose bzw. der Verdachtsdiagnose von sexuell übertragbaren Infektionen als auch mit der genitalen Bilharziose verbunden (Tab. 2.12).

Schlüsse hinsichtlich eines Therapieerfolges des Praziquantels können nur mit großer Vorsicht gezogen werden. Die Auswertung der Verlaufsuntersuchung der klinischen Symptome nach Behandlung mit Praziquantel wurde durch die hohe Prävalenz von sexuell übertragbaren Infektionen erschwert. Die mit sexuell übertragbaren Infektionen einhergehenden pathologischen Befunde der Zervix und die durch genitale Bilharziose verursachten Läsionen sind nicht voneinander abgrenzbar. Der Verlauf der pathologischen Befunde ist daher nicht nur durch die Praziquanteltherapie, sondern auch durch die Behandlung dieser Infektionen beeinflusst.

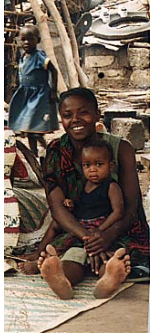
Die Berechnung der Odd Ratios zeigte jedoch, dass Frauen mit genitaler Bilharziose im Vergleich zu Frauen ohne Bilharziose ein deutlich höheres Risiko im Bezug auf makroskopisch und mikroskopische sichtbare Epitheldefekte hatten, sowohl in der Basisuntersuchung als auch in den Nachuntersuchungen ein Monat bzw. drei Monate nach Therapie (Tab. 2.13). Nach zwölf Monaten konnte dieser Zusammenhang nicht mehr festgestellt werden. Frauen mit genitaler Bilharziose hatte zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein erhöhtes Risiko einer Zervizitis. Ab drei Monate nach Therapie war ein erhöhtes Risiko für „Sandy patches“ für Frauen mit genitaler Bilharziose in der Basisuntersuchung nicht mehr festzustellen. Frauen, die jedoch zwölf Monate nach Therapie wieder eine genitale Bilharziose aufwiesen hatte ein mehr als 12fach erhöhtes Risiko für diesen pathologischen Befund (OR = 26,0 [2,24; 698,14]; $p < 0,001$).

Zusammenfassung

- Durch die Therapie mit Praziquantel wurde die Häufigkeit der genitalen Bilharziose um 70 %, die Häufigkeit der Blasenbilharziose um 80 % reduziert
- Schlüsse über den Erfolg der Therapie im Hinblick auf die pathologischen Veränderungen der Zervix können wegen des gleichzeitigen Auftretens von sexuell übertragbaren Infektionen nur vorsichtig gezogen werden

Tab. 2.13: Zusammenhang zwischen sexuell übertragbaren Infektionen bzw. der genitalen Bilharziose mit dem Auftreten einer Zervizitis bzw. makroskopisch oder mikroskopisch sichtbaren Epithelläsionen der Zervix

Art der Infektion	Odds ratio	P-Wert	Odds ratio	P-Wert	Odds ratio	P-Wert
	Zervizitis		Erosion		Epithelläsion	
Sexuell übertragbare Infektionen						
Basis	91,9 [20,7; 407,97]	P < 0,0001	1,8 [0,90; 3,56]	n.s.	4,1 [2,05; 8,22]	P < 0,0001
Labordiagnose	4,8 [1,51; 15,35]	P < 0,0001	6,0 [2,72; 13,13]	P < 0,0001	3,7 [1,72; 7,83]	P < 0,01
Klinische Diagnose	513,9 [10,01; 26 377]	P < 0,001	8,7 [1,60; 47,71]	P < 0,01	10,6 [3,14; 35,48]	P < 0,001
1. Nachuntersuchung	5,1 [0,56; 117,0]	n.s.	7,3 [0,82; 164,73]	P < 0,05	22,8 [2,44; 200,79]	P < 0,001
2. Nachuntersuchung	0,3 [0,01; 12,0]	n.s.	0,5 [0,01; 19,43]	n.s.	0,6 [0,01; 27,07]	n.s.
3. Nachuntersuchung						
Genitale Bilharziose						
Basis	1,2 [0,46; 2,47]	n.s.	2,7 [1,46; 4,93]	P < 0,01	3,7 [1,72; 7,83]	P < 0,001
1. Nachuntersuchung	2,5 [0,54 ;11,54]	n.s.	4,5 [0,93; 21,25]	P = 0,052	9,6 [2,82; 32,44]	P < 0,001
2. Nachuntersuchung	2,0 [0,48; 8,48]	n.s.	6,5 [1,43; 29,67]	P < 0,001	1,7 [0,43; 6,33]	n.s.
3. Nachuntersuchung	1,7 [0,38; 7,72]	n.s.	2,7 [0,69; 10,63]	n.s.	1,7 [0,47; 6,24]	n.s.



DRITTER TEIL

1. DISKUSSION UND EINORDNUNG DER FORSCHUNGSERGEBNISSE

Einfluss geographischer und ökonomischer Faktoren auf die Auftreten der Bilharziose im Studiengebiet

Ein epidemiologisches Charakteristikum der Bilharziose ist ihre geographische Fokalität. Verantwortlich hierfür sind die Umweltbedingungen, die durch die Geographie und das Klima bestimmt werden. Auch menschliches Eingreifen, wie z.B. der Bau von Staudämmen und Bewässerungssystemen, kann Bedingungen schaffen, die die Ausbreitung der Bilharziose begünstigen (Butterworth, 1994; Rugemalila, 1991). Weiterhin beeinflussen biologische und genetische Faktoren des Parasiten und des Wirtes die Transmission der Bilharziose. Die Arbeiten von Dessein und Kollegen haben gezeigt, dass genetische Faktoren des Wirtes für die Empfänglichkeit bzw. Resistenz gegenüber einer Infektionen verantwortlich sind (Rodrigues et al., 1999; Dessein et al., 1999). Die Empfänglichkeit oder die Resistenz von Zwischenwirte gegenüber Schistosomen aus unterschiedlichen geographischen Regionen spielen ebenfalls eine Rolle (Hagan, 1997).

Soziale, kulturelle und ökonomische Determinanten sind im Zusammenspiel mit den durch die Umwelt vorgegebenen Faktoren mitverantwortlich für die Variationen der Prävalenz und Intensität der Infektion. Als sozio-demographischen Risikofaktoren wurden u.a. Alter, Geschlecht, Beruf und Religion identifiziert (Lima e Costa et al., 1991). Es gibt jedoch nur wenige Untersuchungen, die den sozialen Kontext von

Wasserkontakten und Wassergebrauch zum Gegenstand haben (Huang und Manderson, 1992).

Verhaltensmuster im Kontext der lokalen ökologischen Gegebenheiten können einen Einfluss auf das alters- und geschlechtsabhängige Wasserkontaktverhalten haben. In Kenia stellten Fulford und Kollegen innerhalb einer Region von Dorf zu Dorf unterschiedliche Arten des Wasserkontaktes fest. So musste z.B. in einem Dorf aufgrund der großen Entfernung zum Fluss Trinkwasser mit dem Fahrrad geholt werden, eine Aufgabe, die meistens von Männern erledigt wurde, während in den anderen Dörfern es Aufgabe der Frauen war, den Haushalt mit Wasser zu versorgen (Fulford et al., 1996). In Ägypten fanden Kloos und Kollegen Haushalte mit stark infizierten Individuen, wenn die Wohnhäuser in der Nähe potentiell infektiöser Gewässer gelegen waren (Kloos et al., 1983).

In den Untersuchungen in Tansania konnte gezeigt werden, dass sich das Vorkommen der Bilharziose und die Intensität der Infektion zwischen zwei Nachbardörfern unterschieden, die auf den ersten Blick hinsichtlich der Geographie und der Bevölkerung identisch erschienen.

Die Studiendörfer liegen in einem semi-ariden Gebiet, der Massaisteppe, wo der Zugang zu Wasser ein Problem darstellt. Die geographische Nähe der Dörfer zu natürlichen Quellen, die ein traditionelles Bewässerungssystem speisen, und die Nähe zu der Hauptverkehrsader Dar Es Salaam – Arusha wirkt sich begünstigend auf die wirtschaftliche Situation beider Dörfer aus. Durch den von den Regenzeiten unabhängigen Anbau von Reis, Gemüse und Obst stehen den Dorfbewohnern zum einem Bargeld durch den Verkauf der landwirtschaftlichen Produkte und zum anderen Nahrungsmittel für den Haushalt zur Verfügung. In Nachbardörfern desselben Distrikts, wo der Anbau von Mais und Bohnen nur einmal jährlich möglich ist, herrscht dagegen am Ende der Trockenzeit Nahrungsknappheit. Im Rahmen einer Schuluntersuchung in einem 20 km entfernten Nachbardorf wurden die Kinder für die Behandlung mit Praziquantel gebeten, vor dem Schulbesuch zu frühstücken. Die meisten Kinder kamen am nächsten Tag jedoch mit nüchternem Magen. Rückfragen ergaben, dass in vielen Haushalten nur noch einmal am Tag – und zwar abends – gekocht wurde, da die Vorräte an Mais und Bohnen fast aufgebraucht waren.

Die größere Nähe von Kileo zur Straße und von Kivulini zu den Reisfeldern dazu, dass die Billharziose in Kivulini ein größeres Gesundheitsproblem darstellt als in Kileo, was u.a. an der hohen Prävalenz der Blasenbilharziose bei Schulkindern abzulesen ist. Die Dorfbewohner von Kivulini sind im stärkeren Maße im Reisanbau tätig, nutzen den Fluss und die Kanäle des Bewässerungssystems häufiger für Haushaltszwecke und die Kinder des Dorfes baden häufig in diesen Gewässern.

Ökonomische Faktoren bestimmten im Studiengebiet indirekt den Wasserkontakt der Dorfbewohner. Die größere Entfernung von Kivulini zu der Hauptverkehrsstraße Dar Es Salaam – Arusha bedingte schlechtere Bedingungen für die Vermarktung von landwirtschaftlichen Produkten. Für die Wegstrecke vom Dorf zu der Hauptverkehrsstraße werden zu Fuß zwei bis drei Stunden benötigt. Dieser geographische Nachteil spiegelt sich in den Vermarktungsstrategien der Haushalte in beiden Dörfern wider. Während die Haushalte in Kileo ihre Produkte in größerem Umfang außerhalb des Dorfes vermarkten, werden in Kivulini Produkte zumeist innerhalb des Dorfes verkauft. Die Bauern aus Kivulini verkaufen z.B. den Reis direkt an Händler, die mit Fahrzeugen in das Dorf kommen. Die Händler zahlen durchschnittlich 250 tansanische Schillinge pro Kilogramm (Juni 2001). Auf dem nächstgelegenen größeren Markt wird Reis zu einem Preis von 400 bis 600 tansanische Schillinge pro Kilogramm verkauft. Die Gewinnspanne der Haushalte aus Kileo ist daher höher, wenn Reis auf Märkten außerhalb des Dorfes verkauft wird.

In beiden Dörfern besitzen ca. die Hälfte aller Haushalte Reisfelder. Die Haushalte in Kivulini bewirtschaften jedoch mehr Felder bzw. arbeiten als bezahlte Kräfte auf den Feldern anderer Besitzer. Zur Bewältigung der Arbeitslast werden alle Haushaltsmitglieder im hohen Maße in die Landwirtschaft mit eingebunden. Die traditionellen Tätigkeiten der Frauen, wie z.B. Umsetzen der Setzlinge, Jäten der Felder, bedeuteten eine erhöhte Expositionsgefahr für die Frauen. Zudem werden besonders an den Wochenenden die Kinder zur Arbeit herangezogen.

In Kileo, dem geographisch zur Straße günstiger gelegenen Dorf, werden hingegen die Einnahmen aus dem Verkauf von Produkten unter anderem dazu verwendet, die Ackerflächen von Saisonarbeitern bewirtschaften zu lassen bzw. die Felder zur Bewirtschaftung zu verpachten. Das Dorf Kileo wurde von den Einwohnern beider Dör-

fer als das „fortschrittlichere Dorf“ bezeichnet.

Die Sicht der Dorfbewohner zur Bilharziose

In beiden Dörfern nehmen die Dorfbewohner die Bilharziose als ein Gesundheitsproblem wahr, sie sehen sich aber aufgrund ihrer Lebensrealität nicht in der Lage, eine Infektion zu verhindern. Die landwirtschaftliche Produktion, vor allem der Reisanbau, ist ihre Lebensgrundlage, daher sind Wasserkontakte unvermeidlich. Die Aussage eines Bauern, dass er eine Infektion dem Hunger vorziehen würde, gibt sehr deutlich die Situation der Dorfbewohner wieder.

Die Reisfelder liegen nicht in unmittelbarer Nähe der Häuser und die Äcker der einzelnen Haushalte sind oft erst nach einem halbstündigen Fußmarsch durch bewässertes Gebiet erreichbar. Die Bauern verbringen bei hohem Arbeitsanfall den ganzen Tag auf den Feldern. Zudem ist der Bau von Toiletten in den Dörfern aufgrund des hohen Grundwasserspiegels schwierig. Aus diesen Gründen ist nach Meinung der Dorfbewohner eine Kontamination des Wassers nicht zu verhindern. Praziquantel ist in der Gesundheitsstation nicht verfügbar und zu teuer, um es in Privatapotheken zu kaufen. Die Behandlung eines Erwachsenen kostet ca. 5000 tansanische Schillinge, das entspricht 25 % des monatlichen Einkommens einer Krankenschwester.

In beiden Dörfern war das Wissen über die Transmission und die Symptome der Blasenbilharziose vorhanden (blutiger Urin und Schmerzen beim Urinieren). Die Dorfbewohnerinnen waren der Meinung, dass sie menstruationsbedingte rote Färbung des Urins von Bilharziose-bedingtem roten Urin unterscheiden könnten. Es ist jedoch auch die Meinung zu finden, dass die Bilharziose eine sexuell übertragbare Infektion ist. Diese Einschätzung habe ich auch bei Reisbauern aus anderen Regionen von Tansania angetroffen, die ich im Rahmen einer Vorlesung anonym über die Transmissionswege der Bilharziose befragte. Bis zu 30 % der Bauern nahmen an, dass eine sexuelle Übertragung der Bilharziose möglich sei.

Auf die Frage an Frauen, mit wem sie über eine mögliche sexuelle Infektion reden würden und wie sie mit dem Problem umgehen würden, antworteten 42 % der Frauen, dass sie mit niemandem darüber reden würde und zwei Drittel der Frauen würde keine medizinische Hilfe in Anspruch nehmen. Der für sexuell übertragbare

Erkrankungen gebrauchte Ausdruck „*ugonjwa wa siri*“ bedeutet wörtlich übersetzt „geheime Krankheit“.

Das Gesundheitsverhalten, d.h. Handlungen, die bewusst oder unbewusst von den Betroffenen als gesundheitsfördernd oder –schädigend, verstanden werden, wird u.a. von Faktoren wie Dringlichkeit der Beschwerde, angenommene Ursachen und mit den Beschwerden verbundenem Stigma, bestimmt (Lachenmann, 1982).

Da die Symptome der genitalen Bilharziose von den Frauen nicht von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden können, kann die Einfluss auf die Haltung z.B. gegenüber Kontrollprogrammen haben.

Sexuell übertragbare Infektionen sind in den Studiendörfern Krankheiten, über die man nicht direkt spricht. Frauen geraten leicht in den Verdacht untreu zu sein, wenn ein Infektion bekannt wird. Die Beschwerden, die mit der genitalen Bilharziose einhergehen können, wie z.B. Zwischenblutungen oder postkoitale Blutungen sind von den Frauen nicht von Symptomen sexuell übertragbarer Infektionen zu unterscheiden.

Ein weiteres Beispiel ist das Zervixkarzinom. In den Studienorten nehmen die Dorfbewohner bei Krebserkrankungen eine ablehnende Haltung gegenüber der westlichen Medizin ein. Patienten mit einer Krebserkrankung, die das Krankenhaus aufsuchen, würden dort sterben. Darüber hinaus erklärte eine Dorfbewohnerin, dass die traditionellen Heiler eine Behandlung ablehnen würden, wenn die Patientin bereits ein Krankenhaus aufgesucht hätte. Die Beobachtung der Dorfbewohnerin beschreibt sehr genau die Situation, wie sie sich in vielen Entwicklungsländern darstellt. Krebsvorsorgeuntersuchungen werden zwar in einigen Ländern Afrikas durchgeführt, aber diese sind meist auf städtische Gebiete beschränkt bzw. werden von Privatkliniken durchgeführt. Daher suchen viele Frauen mit Zervixkarzinom – insbesondere in ländlichen Gebieten - erst bei weit fortgeschrittener Erkrankung das Krankenhaus auf, was in der Konsequenz dazu führt, dass die Überlebensrate der erkrankten Frauen niedrig ist (JHPIEGO Cervical Cancer Project, 1999; Walker et al., 1985).

Anhand dieser Untersuchungsergebnisse wird deutlich, wie wichtig es ist, den sozia-

len, ökonomischen und kulturellen Kontext, in dem die von der Bilharziose betroffenen Menschen leben, zu untersuchen. Es ist notwendig, die lokalen Konzepte und Erklärungen von Symptomen und Beschwerden und deren Bewältigungsstrategien zu verstehen.

Nicht die Kenntnisse hinsichtlich der Transmission und der Prävention der Bilharziose, die in diesen Dörfern in hohem Maße vorhanden waren, nehmen Einfluss darauf, welche Entscheidungen der Einzelne oder die Familien treffen, um ihre Gesundheit zu wahren. Es ist die Lebenswelt mit ihren Vorgaben, Notwendigkeiten und Zwängen, die für den Entscheidungsprozess für oder gegen gesundheitsförderndes Verhalten von Bedeutung ist (Ahlberg et al., 2001).

Die Untersuchungen haben zum einen gezeigt, dass einige Symptome der Blasenbilharziose und der genitale Bilharziose mit Tabus und Stigma belegt sind. Es ist vorstellbar, dass aufgrund der Haltung gegenüber diesen Symptomen negative Auswirkungen auf die Bereitschaft – vor allem von Frauen – hat, an Programmen zur Bekämpfung der Bilharziose teilzunehmen. Zum anderen wurde die skeptische Haltung der Dorfbewohner im Hinblick auf Präventionsmaßnahmen deutlich (Reduktion des Wasserkontaktes nicht möglich, Toilettenbau schwierig).

Es lassen sich aus den Ergebnissen mehrere Schlussfolgerungen ableiten. Um die Nachhaltigkeit von Bekämpfungsmaßnahmen zu gewährleisten, ist es wichtig, die Sicht der Betroffenen vor der Implementierung eines Projektes zu kennen und zu berücksichtigen. Zum anderen ist es notwendig, mit den Betroffenen zusammen nach lokal adaptierten technischen Lösungen z.B. beim Toilettenbau zu entwickeln.

Das bedeutet, dass Projekte vom Ansatz her intersektoral (Landwirtschaft, Wasserwirtschaft, Erziehung, Gesundheit) und interdisziplinär sein sollten. Diese Forderung ist natürlich nicht neu, aber die Umsetzung scheint schwierig zu sein. Kileo und Kivulini liefern ein Beispiel hierfür. In Tansania lief 2000 ein Programm der Weltbank an, das die Verbesserung und Ausweitung traditioneller Bewässerungssysteme zum Ziel hat – wozu auch das Bewässerungssystem von Kileo und Kivulini gehört. Erst nach der Implementierung des Programmes durch das Landwirtschaftsministerium wurde das Community Health Department am KCMC gebeten mit Mitarbeitern des Landwirtschaftsministeriums über eine „Gesundheitskomponente“ des Programmes zu

diskutieren.

Die genitale Bilharziose

Seit hundert Jahren sind in den Zeitschriften der unterschiedlichen Fachrichtungen Publikationen – zumeist Fallberichte - zur genitalen Bilharziose der Frau zu finden. Sieht man von vereinzelt Bemühungen von Pathologen ab, die in endemischen Gebieten arbeiteten, war diese Form der Bilharziose nie im Blickfeld des Interesses der auf diesem Gebiet arbeitenden Wissenschaftler. Systematische Untersuchungen zur Häufigkeit, Diagnose, Klinik und Therapie der genitalen Bilharziose lagen zu Beginn der hier vorgestellten Forschungsarbeiten nicht vor.

Um die Bedeutung der genitalen Bilharziose für die reproduktive Gesundheit der Frau abschätzen zu können, war es notwendig zu untersuchen, mit welcher Häufigkeit die genitale Bilharziose bei Frauen in endemischen Gebieten zu erwarten ist und mit welchen Krankheitserscheinungen die genitale Bilharziose verbunden ist.

Die Ergebnisse der Feldforschungsarbeiten in Tansania zeigten, dass populationsbezogen die Häufigkeit des Auftretens von genitaler Bilharziose nahezu identisch ist mit der Häufigkeit der Blasenbilharziose.

Zu demselben Ergebnis kamen Renaud und Kollegen (1985), die in ihrer Studie in Niger bei 46 von 61 (75 %) untersuchten Frauen eine genitale Beteiligung (Blasenbilharziose: 86 %) diagnostizierten, wobei in dieser Untersuchung keine näheren Angaben über den Anteil der weiblichen Dorfbevölkerung, der untersucht wurde, gemacht wurden. In Malawi wurde bei 33 von 51 Frauen (65 %) mit einer Blasenbilharziose eine genitale Bilharziose der Zervix diagnostiziert (Kjetland et al., 1996). In Madagaskar untersuchten Leutscher und Kollegen 25 % der weiblichen Bevölkerung eines endemischen Dorfes und fanden eine zervikale Beteiligung bei 33 % bei einer Prävalenz der Blasenbilharziose von 76 % (Leutscher et al., 1998).

Die genitale Bilharziose der Zervix ist somit in einem Bilharziose-endemischen Gebiet ein häufiges Ereignis und ihre Häufigkeit kann anhand der Häufigkeit der Blasenbilharziose vorausgesagt werden.

Sowohl das innere und als auch das äußere Genital kann von der Bilharziose be-

fallen sein und jegliche Lokalisation bereitet diagnostische Schwierigkeiten, da die Symptomatik unspezifisch ist. Dementsprechend ist eine Zufallsdiagnose die Regel. Fallberichte wie „Upper genital schistosomiasis mimicking an ovarian tumor (Shekhar et al., 2000)“ und „Genital schistosomiasis presenting as suspect ectopic pregnancy in Western Cape (Schneider und Stein, 2000)“ geben davon ein beredtes Zeugnis.

Um zu überprüfen, ob im Bilharziose-endemischen Gebiet vermehrt Beschwerden auftreten, die mit der genitalen Bilharziose in Verbindung gebracht werden können, wurden die Häufigkeiten selbstberichteter Beschwerden zwischen dem Endemie- und Kontrolldorf miteinander verglichen. Hämaturie, Dysurie und postkoitale Blutungen wurden in den endemischen Dörfern häufiger erwähnt als im Kontrolldorf. Hämaturie und Dysurie sind Symptome der Blasenbilharziose. Leutscher und Kollegen fanden in Madagaskar ein ähnliches Muster beim Vergleich eines endemischen mit einem nicht-endemischen Dorf (Leutscher et al., 1998). Da sexuell übertragbare Infektionen im endemischen Gebiet häufiger auftraten, ist zu vermuten, dass die erhöhte Häufigkeit von postkoitalen Blutungen mit diesen Infektionen zusammenhing, denn zwischen den Fällen von genitaler Bilharziose und den endemischen Kontrollen bestand kein Unterschied im Hinblick auf dieses Symptom. Hierfür spricht auch, dass Studienteilnehmerinnen nach der Behandlung mit Praziquantel berichteten, dass sie z.B. wieder in der Lage seien, in den Felder zu arbeiten, die postkoitalen Blutungen und Dyspareunie aber weiter bestehen blieben (Ahlberg et al., 2001).

Beschwerden, die spezifisch für die genitalen Bilharziose sind, konnten nicht identifiziert werden.

Es wurde weiterhin untersucht, ob die Ergebnisse der Haushaltsuntersuchung, d.h. die geringere Haushaltsgröße und der geringere Anteil von Kindern unter fünf Jahren in Kivulini, durch die Bilharziose erklärt werden können.

Es gibt in der Literatur Hinweise, dass die genitale Bilharziose negative Auswirkungen auf die Reproduktionsgesundheit haben kann. In Fallberichten und histopathologischen Untersuchungen wurde die genitale Bilharziose für das Auftreten von Infertilität verantwortlich gemacht (Guyader et al., 1965; Bullough, 1976; El-Mahgoub, 1982; Harouny et al., 1988; Balasch et al., 1995; Ekoukou et al., 1995). Leutscher und Kollegen berichteten aus Madagaskar, dass spontane Aborte und

Menstruationsunregelmäßigkeiten häufiger bei Frauen aus einem Bilharziose-endemischen Dorf als bei Frauen aus einem nicht-endemischen Dorf auftraten (Leutscher et al., 1998).

Die Befragung der Studienteilnehmerinnen in Tansania ergab, dass die durchschnittliche Anzahl der Kinder von Frauen im gebärfähigen Alter sich weder zwischen den Dörfern, noch zwischen Frauen mit oder ohne diagnostizierte Bilharziose unterschied. Frauen mit einer diagnostizierten sexuell übertragbaren Erkrankung hatten jedoch im Durchschnitt weniger Kinder.

Jedoch waren Frauen, die in ihrer Kindheit in den Reisfeldern gearbeitet haben, älter bei der Geburt des ersten Kindes als Frauen ohne Exposition. Weiterhin hatte diese Gruppe ein höheres Risiko von Zyklusstörungen.

Die Ergebnisse aus der Haushaltsuntersuchung und der Studie zur genitalen Bilharziose warfen Fragen auf, die mit den vorhandenen Daten nicht vollständig geklärt werden können. Hat die Bilharziose Einfluss auf die Fruchtbarkeitsziffer in einem endemischen Gebiet? Welche Pathomechanismen wären denkbar, um dieses Phänomen zu erklären?

Die vorliegenden Studien konzentrierten sich auf die genitale Bilharziose des äußeren Genitals und schlossen keine Untersuchungen zur Bilharziose des inneren Genitals mit ein. Diese Form der genitalen Bilharziose wird mit verzögerte Pubertät, Infertilität und Mangelgeburten in Zusammenhang gebracht. Es ist jedoch gänzlich unbekannt, wie hoch die Prävalenz der genitalen Bilharziose des inneren Genitals ist. Die Frage, welchen Einfluss und in welchem Ausmaß ein Befall der Ovarien, der Tuben und des Uterus Einfluss auf die Fertilität nehmen, kann heute nicht beantwortet werden. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf.

Die Untersuchungen in Tansania konzentrierten sich auf die genitale Bilharziose des äußeren Genitals. Die Häufigkeit pathologischer Veränderungen der Zervix kann nur den Befunden der Pilotstudie, die in Malawi durchgeführt wurde, gegenübergestellt werden, da bisher keine weiteren systematischen, bevölkerungsbezogenen Untersuchungen zum klinischen Bild der Bilharziose vorliegen.

In Malawi wurden bei vier von acht Frauen mit papillomatösen Tumoren der Vagina Schistosomeneier im vaginalen Gewebe nachgewiesen (Kjetland et al., 1996). In Tansania wurden in keinem Fall bei der Inspektion der Vagina Tumore festgestellt. Das gehäufte Auftreten von vaginalen Tumoren, in denen bei der histopathologischen Untersuchung Schistosomeneier nachgewiesen wurden, war in Niger Anstoß für die Durchführung des Forschungsprojekts zur genitalen Bilharziose in einem Bilharziose-endemischen Dorf (Renaud et al., 1989).

Während in Malawi bei der Hälfte der Frauen mit einer genitalen Bilharziose Tumoren der Zervix festgestellt wurden (Kjetland et al., 1996), war dies nur bei 4 % der Frauen in Tansania der Fall. Erosionen und Leukoplakien traten bei 38 % bzw. 41 % der tansanischen Fälle, hingegen nur bei 6 % bzw. 18 % der malawischen Fälle auf (Kjetland et al., 1996).

„Sandy patches“ wurden in der tansanischen Studie bei der Hälfte aller Frauen mit genitaler Bilharziose, bei 15 % der Frauen ohne genitale Beteiligung und nur bei 1 % der Frauen in dem Kontrolldorf festgestellt. In Malawi wurden bei 27 % der Frauen mit genitaler Bilharziose „sandy patches“ gesehen (Kjetland et al., 1996).

Zumindest in der tansanischen Studie können daher „sandy patches“ als pathognomisch angesehen werden. Erste vorläufige Ergebnisse einer Studie aus Zimbabwe, bei der 554 Frauen gynäkologisch untersucht wurden, zeigen, dass auch hier „sandy patches“ und Leukoplakien bei Frauen mit einer diagnostizierten genitalen Bilharziose vermehrt anzutreffen sind (Kjetland et al., 2000).

Histologisch werden „sandy patches“ häufig in Verbindung mit verkalkten Eiern bzw. Eifragmenten gesehen (Helling-Giese et al., 1996). Leukoplakien sind Schleimhautveränderungen, die durch chronische Reizeinwirkungen entstehen können. Es ist daher denkbar, dass die Präsenz der Schistosomeneier in der Submukosa der Zervix die für die Entstehung der Leukoplakie auslösende Noxe ist. Da der Abbau von sequestrierten Schistosomeneiern Monate, wenn nicht Jahre in Anspruch nimmt, können diese pathologischen Veränderungen als ein Zeichen einer chronischen genitalen Bilharziose gesehen werden.

Erosionen, eine weitere pathologische Veränderung der Zervix, die häufiger bei

Frauen mit genitaler Bilharziose gefunden wurde, waren in den histologischen Untersuchung häufig mit einer entzündlichen Reaktion verbunden, die durch eine diffuse Infiltration des Gewebes mit polymorphkernigen Granulozyten und Lymphozyten und die Ausdünnung des Epithels gekennzeichnet war. Lagen vitale Eier in Gewebe vor, war die entzündliche Reaktion besonders ausgeprägt.

Frauen mit einer klinischen Verdachtsdiagnose einer sexuell übertragbaren Erkrankungen hatten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Erosionen der Zervix. Für nicht-ulzerative sexuell übertragbare Erkrankung ist bekannt, dass sie mit einer Erhöhung der Anzahl von Lymphozyten und Makrophagen im zervikalen Gewebe einhergehen (Levine et al., 1998). Auch in der vorliegenden Studie war bei Frauen mit einer nachgewiesenen sexuell übertragbaren Erkrankung die Zahl der Entzündungszellen in der Zervixbiopsie und in dem Zervixabstrich gegenüber nicht infizierten Frauen signifikant erhöht.

Typische Eigranulome, wie sie bei der Blasen- oder Darmbilharziose zu finden sind, konnten weder in der malawischen Studie (Helling-Giese et al., 1996) noch in der tansanische Studie im Zervixgewebe festgestellt werden. Welche Faktoren hierfür verantwortlich sind, ist gänzlich unbekannt.

Zirkulierendes anodischen Schistosomenantigen (CAA) ist ein exkretorisch-sekretorisches Antigen, das aus dem Darm adulter Würmer stammt. Der Darm der Schistosomen ist ein blind endendes Zaekum, daher regurgitieren die Parasiten in regelmäßigen Abständen unverdaute Material, dass auch CAA enthält (Bogitsh, 1989). *In vivo* und *in vitro* Untersuchungen haben gezeigt, dass bei einer etablierten Infektion pro Wurm pro Tag ca. 20 bis 100 ng CAA produziert werden (Van Dam et al., 1996). Eine enge positive Korrelation kann zwischen der Wurmlast/Eiausscheidung und der Antigenkonzentration im Serum festgestellt werden (Barsoum et al., 1990; Qian et al., 1983; Agnew et al., 1995). Die Antigenkonzentration im Serum ist jedoch abhängig von Wirts- und Parasitenfaktoren z.B. von der Intensität und der Dauer der Infektion, der Parasitenspezies und der Clearance des Antigens (de Jonge et al., 1991; Van Lieshout et al., 1998).

Die CAA-Konzentration im Serum der tansanischen Studienteilnehmerinnen korrelierten sowohl mit der Eiausscheidung im Urin als auch mit der Intensität der Infektion

in dem Zervixgewebe. Frauen mit genitaler Bilharziose ohne Eiausscheidung im Urin hatten höhere CAA-Spiegel im Serum als die endemischen Kontrollen. Auch bei gleichzeitigen Vorliegen einer Blasenbilharziose mit einer Eiausscheidung von mehr als 10 Eiern/10 ml Urin waren CAA-Spiegel bei Frauen mit genitaler Bilharziose signifikant höher als bei Frauen, die ausschließlich eine Blasenbilharziose hatten (10 347 ng/ml gegenüber 4 522 ng/ml Serum).

Die Antigenkonzentration war bei der Blasenbilharziose (Fälle mit genitaler Bilharziose ausgeschlossen) am höchsten in der jüngsten Altersgruppe, die zugleich auch die höchste Intensität der Infektion hatte, und nahm in den älteren Altersgruppen ab. Bei Frauen mit genitaler Bilharziose (Fälle mit Blasenbilharziose ausgeschlossen) war jedoch ein gegenläufiges Muster zu sehen. Die Antigenkonzentration war über alle Altersgruppen hinweg konstant und ist in der Altersgruppe von 35 bis 39 jedoch deutlich höher. Dieses Muster deckt sich mit dem Muster, dass bei den Prävalenzen der Blasenbilharziose (höchste Prävalenz in der jüngsten Altersgruppe, abnehmende Prävalenzen bei älteren Frauen) und der genitalen Bilharziose (nahezu konstante Prävalenz in allen Altersgruppen) gefunden wurde.

Für unterschiedliche Antigenkonzentrationen bei gleicher Eiausscheidung gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen kann die Fruchtbarkeit der adulten Würmer im Verlaufe einer Infektion herabgesetzt sein (Lieshout et al., 1998), zum anderen kann die Fruchtbarkeit der Schistosomen in Abhängigkeit von der Wurmlast (Polman et al., 2001) bzw. des Alters des Wirtes (Agnew et al., 1996) herabgesetzt sein. Eine weitere Alternative ist, dass die Eiablage unterdrückt wird bzw. Schistosomeneier nicht mit dem Stuhl bzw. dem Urin ausgeschieden werden (Butterworth et al., 1996).

Aus den Ergebnissen der tansanischen Untersuchungen ergibt sich jedoch eine weitere Hypothese. Die erhöhte Antigenkonzentration bei Frauen mit genitaler Bilharziose ist dadurch zu erklären, dass adulte Schistosomen in den Gefäßen der Zervix parasitieren und somit die von den Weibchen gelegten Eier nicht mit dem Urin ausgeschieden werden.

Diagnose der genitalen Bilharziose der Zervix

Schistosomeneier können in Zervixabstrichen und Zervixbiopsien nachgewiesen werden (Youssef, 1961; Berry, 1966; Shennan et al., 1971; Koller, 1975; Swart et al., 1987). Die diagnostische Wertigkeit beider Methoden wurden sowohl in Malawi und Tansania untersucht (Feldmeier et al., 2001; Poggensee et al., 2001).

In beiden Studien war die Sensitivität des Zervixabstriches sehr niedrig, so dass der Schluss gezogen werden muss, dass die Entnahme einer Zervixbiopsie die Methode der Wahl bleibt. In Malawi wurden nur in zwei von 33 Fällen (6 %) und in Tansania nur in sechs von 112 Fällen (5 %) die genitaler Bilharziose mittels eines Abstriches diagnostiziert.

In malawischen Studie wurde die direkte Untersuchung des Quetschpräparates der Zervixbiopsie eingeführt (Kjetland et al., 1996). Diese Methode erwies sich als überlegen im Vergleich mit der histologischen Untersuchung. Während durch die direkte Methode 112 Fälle diagnostiziert wurden, gelang dies mittels der histologischen Untersuchung nur bei 40 Fällen. Ein weiterer Vorteil der direkten Untersuchung der Biopsie besteht darin, dass die Diagnose innerhalb von Minuten gestellt werden kann. Der untersuchende Gynäkologe kann in einem endemischen Gebiet das Präparat selber untersuchen, wenn das Krankenhaus nicht über eine pathologische Abteilung verfügt. Darüber hinaus kann eine semi-quantitative Abschätzung der Intensität der Infektion getroffen werden.

Die Entnahme einer Zervixbiopsie ist eine invasive Maßnahme, die nur in einem Krankenhaus durchgeführt werden kann. Es wäre daher wünschenswert, indirekte Krankheitsmarker zu identifizieren, die Hinweise auf eine mögliche genitale Beteiligung geben.

Hämaturie ist ein indirekter Krankheitsmarker für die Blasenbilharziose, sie konnte jedoch nur bei 26 % der Frauen mit genitaler Bilharziose ohne gleichzeitige Blasenbilharziose festgestellt werden und der Nachweis ist daher keine geeignete Methode für die Diagnose der genitalen Bilharziose. Aber auch für die Blasenbilharziose ist der Nachweis der Hämaturie nicht immer aussagekräftig, da Verzerrungen in beiden Richtungen möglich sind. Menstruationsblutung und das Vorliegen einer sexuell

übertragbaren Infektion können Ursache für eine Hämaturie sein und daher zu falsch positiven Ergebnissen führen. Andererseits ist nicht in allen Fällen von Blasenbilharziose bei Frauen über 15 Jahren, vor allem wenn die Intensität der Infektion gering ist, eine Hämaturie nachweisbar (Poggensee et al., 2000).

Der diagnostische Wert des Nachweises von eosinophilem kathodischem Protein in der vaginalen Lavage wurde sowohl in Malawi als auch in Tansania untersucht.

ECP wird in den Granula der eosinophilen Granulozyten produziert und besitzt helminthotoxische Eigenschaften (Butterworth et al., 1975). Schistosomeneier induzieren die Bildung eines Granuloms, das sich unter anderem aus eosinophilen Granulozyten zusammensetzt. Im Urin von Patienten mit einer *S. haematobium*-Infektion können eosinophile Granulozyten nachgewiesen werden (5 eosinophile Granulozyten/100 Leukozyten = Eosinophiluria) und der positive prädiktiven Wert (82 %) ist höher als die prädiktiven Werte von Hämaturie, Leukozyturie und Proteinurie (Eltoum et al., 1992). ECP ist im Urin an die Präsenz von eosinophilen Granulozyten gebunden, ECP-Spiegel im Urin korrelieren mit der Eosinophiluria und können daher als Marker für entzündliche Veränderungen der Blase dienen (Reimert et al., 1993, 2000), obgleich Eosinophiluria auch andere ätiologische Ursachen wie eine interstitielle Nephritis und Glomerulonephritis haben kann (Nolan et al., 1988; Ruffin et al., 1994).

In Malawi wurde bei Frauen mit und ohne einer genitalen Bilharziose ein ECP-Spiegel von 134 ng/ml bzw. 24 ng/ml Lavage ermittelt (Poggensee et al., 1996). Die in Tansania ermittelten ECP-Spiegel lagen deutlich unter denen in Malawi (25 ng/ml versus 12 ng/ml), weiterhin war der Unterschied zwischen den Fällen und Kontrollen nicht so ausgeprägt. Eine Erklärung für die geringen Spiegel von ECP in der tansanischen Studie kann darin liegen, dass nur in 20 % der Frauen mit genitaler Bilharziose eosinophile Granulozyten im Zervixabstrich nachzuweisen waren. Zudem wurden in den histologischen Schnitten eosinophile Granulozyten fast ausschließlich intravasal und nicht im Gewebe gesehen und um die Schistosomeneier waren keine umschriebene Granulombildung zu sehen wie sie zum Beispiel für die Blase typisch ist. Welche Faktoren für das unterschiedliche histopathologische Bild verantwortlich sind, ist nicht bekannt.

Der ECP-Spiegel war bei Frauen ohne nachgewiesene Bilharziose erstaunlich hoch, dabei ist aber zu bedenken, dass auch andere Infektionen wie z.B. eine Candidiasis, hormonelle Einflüsse oder eine Geburt für die Präsenz von eosinophilen Granulozyten verantwortlich sein können (Witkin et al., 1989; Bélec et al., 1995; Knudsen et al., 1997).

Der ECP-Spiegel war zudem bei klinisch, zytologisch oder histologisch diagnostizierten Entzündungserscheinungen gleichgültig welcher Ätiologie erhöht. Auch wenn eine schwache Korrelation zwischen dem ECP-Spiegel und der Intensität der Blasenbilharziose und der genitalen Bilharziose vorlag, bestand eine stärkere Korrelation zwischen dem ECP-Spiegel und der Anzahl der im Zervixabstrich ermittelten Entzündungszellen bei Frauen mit einer sexuell übertragbaren Erkrankung.

Es ist daher davon auszugehen, dass der Nachweis von ECP in der vaginalen Lavage in einem endemischen Gebiet mit einer hohen Prävalenz von sexuell übertragbaren Infektionen kein geeigneter Marker für die Diagnose der genitalen Bilharziose darstellt.

Therapie der genitalen Bilharziose

Die Evaluation der Therapie der genitalen Bilharziose wurde sowohl in Malawi als auch in Tansania durch die Tatsache erschwert, dass es bisher keine nicht-invasiven Verfahren gibt, um die genitale Bilharziose zu diagnostizieren. Die Bereitschaft der Frauen, sich mehrfach einer gynäkologischen Untersuchung zu unterziehen und mehrfach der Entnahme einer Biopsie zuzustimmen, war verständlicherweise gering. Zu den Nachuntersuchungen kamen hauptsächlich Studienteilnehmerinnen, die gynäkologische Beschwerden hatten und deren Behandlung wünschten. Besonders deutlich wird dieses Problem daran, dass in Tansania zwölf Monate nach Therapie 49 von 51 (96 %) Frauen die Verdachtsdiagnose einer sexuell übertragbaren Erkrankung hatten, während bei der Basisuntersuchung bei nur 31/66 (47 %) Studienteilnehmerinnen dieser Verdacht vorlag.

Die genitale Bilharziose wurde mit einer einmaligen Gabe von 40 mg/kg Körpergewicht therapiert.

In Malawi konnten neun von 21 Frauen, die zu einer Nachuntersuchung eingeladen wurden, nochmals gynäkologisch nachuntersucht werden. Schistosomeneier konnten im Zervixgewebe von drei Frauen (33 %) nachgewiesen werden. „Sandy patches“ waren bei zwei von neun (22 %) Frauen nicht mehr vorhanden (Richter et al. 1996).

Die parasitologischen Untersuchungen des Urins und des Zervixgewebes zeigten in Tansania, dass die Häufigkeit der genitalen Bilharziose zwölf Monate nach Therapie von 42 % auf 18 %, die der Blasenbilharziose von 46 % auf 6 % gesunken war. Frauen, die in der Basisuntersuchung eine genitale Bilharziose aufwiesen, nicht aber in der Nachuntersuchung, hatten kein erhöhtes Risiko für „sandy patches“. Frauen, bei denen in der Nachuntersuchung jedoch Eier im Zervixgewebe nachgewiesen wurden hat ein mehr als zwanzigfach erhöhtes Risiko für „sandy patches“.

Die Analyse, ob die Persistenz oder das Verschwinden pathologischer Veränderungen auf die Therapie der Bilharziose zurückzuführen ist, wurde durch das häufige Auftreten von sexuell übertragbaren Infektionen erschwert. Eine multivariate Analyse zeigte, dass Erosionen und Epithelschädigungen sowohl mit der genitalen Bilharziose als auch mit sexuell übertragbare Infektionen assoziiert waren. Drei Monate nach Therapie konnte bei Frauen mit genitaler Bilharziose ein erhöhtes Risiko für Epithelläsionen nicht mehr festgestellt werden, während Frauen mit einer Verdachtsdiagnose einer sexuell übertragbaren Erkrankung ein 20fach erhöhtes Risiko für Epithelläsionen aufwiesen.

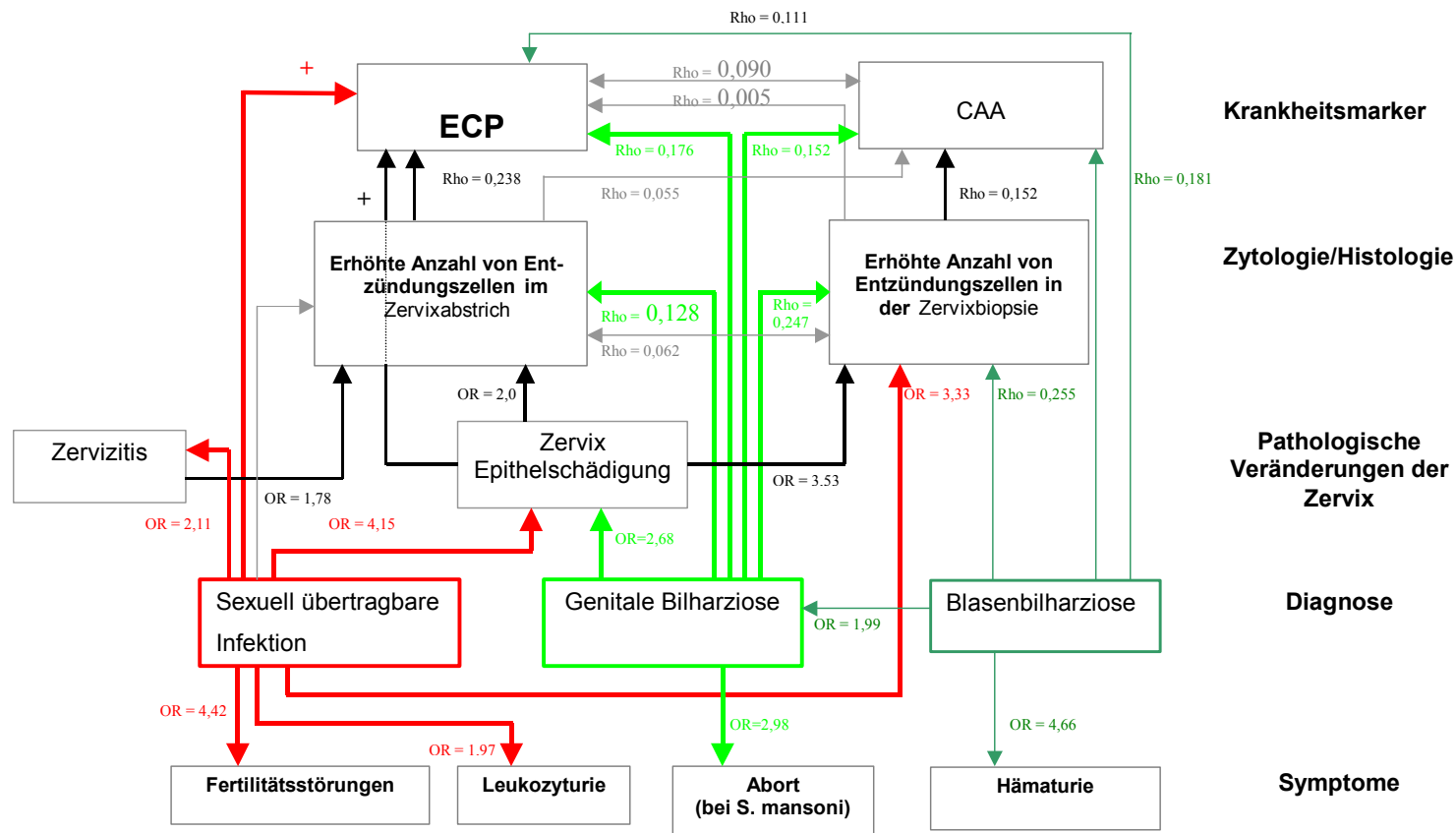


Abb. 3.1: Zusammenhang zwischen Infektion (genitale Bilharziose, Blasenbilharziose, sexuell übertragbare Infektion) und klinischen, zytologischen bzw. histopathologischen Befunden sowie Krankheitsmarkern

Erklärung der Abkürzungen: OR = Odds Ratio; Rho = Korrelationskoeffizient (farbige oder schwarze Linien: $p < 0,05$, grauen Linien: n.s.) Zur Ermittlung der OR wurden dichotome Merkmale verwandt (z.B.: Zervizitis: ja/nein); für die Ermittlung des Korrelationskoeffizienten wurden ordinal skalierte Merkmale verwandt (Intensität der Infektion, Anzahl der Entzündungszellen, ECP- und CAA-Spiegel)



2. HYPOTHESEN

Vorbemerkung

Die Ergebnisse der Felduntersuchungen in Tansania zeigen, dass die genitale Bilharziose der Zervix in endemischen Gebieten eine häufige chronische Erkrankung der Zervix ist. Die Synthese der Ergebnisse aus den Forschungsarbeiten (Abb. 3.1) und den Kenntnissen über die immunologischen und pathophysiologischen Charakteristika der Bilharziose haben durch die FGS Working Group zu der Formulierung der Hypothese geführt, dass eine mögliche Assoziation zwischen der genitalen Bilharziose und viralen Erkrankungen bestehen könnte. Von herausragender Bedeutung hier sind in diesem Zusammenhang HIV/AIDS und Infektionen mit humanpathogenen Papillomviren.

Die im Folgenden beschriebenen Hypothesen sind durch die bisherigen Forschungsarbeiten weder zu verifizieren und zu falsifizieren. Dennoch liegen Anhaltspunkte vor, die einen möglichen Zusammenhang vermuten lassen. Sollte es sich herausstellen, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen der genitalen Bilharziose und der Entstehung des Zervixkarzinoms gibt und dass die genitale Bilharziose das Risiko einer HIV-Infektion erhöhen könnte, hätte dies eine weitreichende gesundheitspolitische Bedeutung.

Die genitale Bilharziose und Human Immunodeficiency Virus

Weltweit sind nach Schätzung der United Nations 33,4 Millionen Menschen mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) infiziert, wobei 90 % der Fälle in Entwicklungsländern auftreten (United Nations, 1998). Allein in Afrika südlich der

Sahara leben 21 Millionen HIV-infizierte Menschen. In Tansania wird davon ausgegangen, dass 8,2 % der erwachsenen Bevölkerung mit HIV infiziert sind (United Nations, 1998). Bis 53 % der Sterbefälle in der Altersgruppe von 20 bis 29 Jahren müssen im Norden von Tansania HIV zugeschrieben werden (Todd et al., 1997).

Ein Vergleich von Schätzungen mit und ohne HIV/AIDS zeigt, dass die HIV-Infektion sowohl auf das Bevölkerungswachstum als auch auf die Lebenserwartung und Kindersterblichkeit einen entscheidenden Einfluss hat. In 29 afrikanischen Ländern wird das Bevölkerungswachstum von 2,4 % auf 2,1 % sinken, während ohne die Pandemie eine Senkung von 2,8 % auf 2,4 % erwartet worden wäre. Die Lebenserwartung ist jetzt schon in afrikanischen Ländern um sieben Jahre gesunken und es wird davon ausgegangen, dass sie in den nächsten zehn Jahren bei 47 Jahren konstant bleiben und sich nicht auf 56 Jahre erhöhen wird. Die Kindersterblichkeit ist von 76 auf 86 Kinder pro 1000 Lebendgeburten gestiegen und wird bis zum Jahre 2015 auf 52 Kinder pro 1000 Lebendgeburten sinken und nicht wie erwartet auf 27 Kinder pro 1000 Lebendgeburten (United Nations, 1999).

Eine Infektion mit HIV kann nach einer einzigen Exposition auftreten oder selbst nach mehrfacher Exposition überhaupt nicht (Stakewski et al, 1987; Liu et al., 1996). Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden bezüglich der Transmission - Frauen haben bei der heterosexuellen Übertragung ein größeres Risiko als Männer (Pandian et al., 1991; Plummer et al., 1991) - und der Viruslast – Frauen haben eine geringere Viruslast als Männer (Quinn et al., 2000) – festgestellt. Neben dem Geschlecht spielen eine Reihe weitere Faktoren eine Rolle, die die Empfänglichkeit gegenüber HIV erhöhen können. Der bedeutendste bisher identifizierte Faktor ist das Vorliegen von ulzerierenden und nicht-ulzerierenden sexuell übertragbare Infektionen (Laga et al., 1993; Hayes et al., 1995).

Im Folgenden soll untersucht werden, welche Mechanismen denkbar sind, durch die die genitale Bilharziose des äußeren Genitals einen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion nehmen könnte. Folgende Pathomechanismen sind denkbar: 1) Erhöhung des Infektionsrisikos, 2) Erhöhung der Empfänglichkeit gegenüber einer Infektion und 3) Beeinflussung der Virusreplikation.

Das Vaginal- und Zervikalepithel bildet eine Barriere gegen infektiöse Noxen, auch gegen HIV (Shattock et al., 2000). Weiterhin wirkt die vaginale Flora (peroxidaseproduzierenden Lactobacillen) virizid (Klebanoff et al., 1991). *In vitro* Untersuchungen mit Organkulturen haben gezeigt, dass das intakte Ekto- und Endoepithel eine wirksame Barriere gegenüber zellfreiem und zellgebundenem HI-Virus darstellt (Greenhead et al., 2000). Die Schädigung des Zervixepithels im Falle von ulzerativen sexuell übertragbaren Erkrankungen ist eine mögliche Erklärung für die rasche heterosexuelle Ausbreitung von HIV in Afrika (Hayes et al., 1995). Das Risiko der Übertragung vom Mann zur Frau pro Geschlechtsverkehr liegt bei Frauen mit sexuell übertragbaren Infektionen im Vergleich zu nicht infizierten Frauen um den Faktor 10 bis 50 höher (Kreiss et al., 1986; Laga et al., 1993; Hayes et al., 1995, Greenblatt et al., 1988).

Das klinische Bild der genitalen Bilharziose ist u.a. gekennzeichnet durch atrophisches Epithel, Epitheldefekte und ödematisiertes Epithel (Kjetland et al., 1996; Poggensee et al., 2000, Badawy, 1992; Diouf et al., 1973; Koller, 1975; Berry, 1966). In Tansania wurden bei 30 % der Frauen mit nachgewiesenen genitalen Bilharziose der Zervix Schädigungen des Zervixepithels festgestellt, während dies nur bei 15 % der Frauen ohne genitale Bilharziose der Fall war. Es ist davon auszugehen, dass Bilharziose-bedingte Läsionen schon im frühen Lebensalter entstehen können. In Tansania lag bei der Altersgruppe 15 bis 19 Jahre bei 35 % eine genitale Bilharziose vor. Es ist daher nicht wahrscheinlich, dass bei jüngeren Frauen keine genitale Bilharziose auftritt, sondern im Gegenteil, man kann davon ausgehen, dass die Bilharziose-bedingten Läsionen bereits vor der Pubertät vorliegen.

Untersuchungen in Tansania zufolge sammeln Mädchen häufig ihre ersten sexuellen Erfahrung vor der Menarche (Matasha et al., 1998). Das Alter der Menarche liegt in afrikanischen Ländern zwischen 13,7 Jahren in städtischen Gebieten und 14,6 Jahren in ländlichen Gebieten (Adadevoh et al., 1989). Es ist davon auszugehen, dass die Hälfte der Frauen im Alter von 16 Jahren bereits Geschlechtsverkehr hatten (Munguti et al., 1997). Das bedeutet, dass Bilharziose-bedingte genitale Läsionen bei jungen Mädchen eine Infektion mit HIV begünstigen könnten.

Neben der Schädigung der epithelialen Barriere durch sexuell übertragbare Infektionen ist denkbar, dass die genitale Bilharziose in einer anderen Weise die Transmission von HIV erleichtern könnte. Im Bezug auf die sexuell übertragbaren Infektionen wird zum einen die erhöhte Infektiosität diskutiert, die durch eine erhöhte Virusausscheidung bedingt ist (Clementson et al., 1993), zum anderen wird davon ausgegangen, dass die Empfänglichkeit gegenüber HIV durch eine Erhöhung der Anzahl der HIV-empfindlichen Zellen und durch eine Erhöhung der zellspezifischen Chemokinrezeptoren beeinflusst wird (Patterson et al., 1998).

In der Zervixbiopsien von gesunden Frauen sind Leukozyten anzutreffen, wobei T-Lymphozyten 50 % aller Leukozyten darstellen und CD8+-Zellen häufiger auftreten als CD4+-Zellen (Johansson et al., 1999). In den Biopsien von Frauen mit einer ulzerativen genitalen Infektion ist die Anzahl aktivierter T-Lymphozyten (CD45RO) und die Anzahl der Makrophagen (CD68+) erhöht. Der Chemokinrezeptor CCR5 ist als wichtigster Ko-Rezeptor für HIV-1 im Zervixgewebe anzusehen. Patterson und Kollegen (1998) konnten zeigen, dass in Biopsien von Frauen mit einer sexuell übertragbaren Infektion dieser Rezeptor signifikant erhöht war gegenüber Frauen ohne sexuell übertragbare Infektionen. Aber auch bei Frauen mit nicht-ulzerativen sexuell übertragbaren Infektionen wie *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* und *Trichomonas* ist die absolute Anzahl und der Anteil endozervikaler CD4+-Zellen erhöht. Klinisch diagnostizierte Zervizitis – auch ohne diagnostizierte Gonorrhoe oder Chlamydien-Infektion – ist assoziiert mit einer Erhöhung des Anteils von CD4+-Zellen (Levine et al., 1998).

Bei der Reifung der Mirazidien entsteht um das Schistosomenei eine entzündliche Reaktion, die durch die Einwanderung von eosinophilen Granulozyten, mononukleären Phagozyten, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen gekennzeichnet ist (von Lichtenberg, 1987). Durch das lösliche Schistosomeneiantigen (SEA) werden CD4+ T-Helferzellen stimuliert, die ihrerseits Makrophagen aktivieren.

HIV infiziert in erster Linie CD4+ T-Lymphozyten, einschließlich T-Helferzellen, sowie Makrophagen und dendritische Zellen. Im Mausmodell präsentieren CD4+ T-Lymphozyten 8 bis 10 % der Zellpopulation in dem Eigranulom (Weinstock et al., 1999). In

der Zervix liegen um Schistosomeneier, aber auch in dem benachbarten Gewebe, T-Lymphozyten, Makrophagen und Langerhans-Zellen in großen Mengen vor (Helling-Giese, 1996). In Tansania ergaben die immunhistologischen Untersuchungen von Zervixbiopsien kein unterschiedliches Verteilungsmuster von T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Makrophagen bei Frauen mit und ohne genitale Bilharziose. Aktivierte T-Lymphozyten (CD45Ro) lagen bei 72 % der Frauen mit genitaler Bilharziose und bei 77 % der Frauen ohne genitale Bilharziose vor. Die histopathologischen Untersuchungen der Zervixbiopsien aus Tansania haben gezeigt, dass sich die Häufigkeit des Nachweises von Lymphozyten und Granulozyten in der Biopsie bzw. dem Zervixabstrich bei Frauen mit und ohne genitale Bilharziose nicht unterschied, Frauen mit genitaler Bilharziose jedoch in der Biopsie häufiger eine höhere Anzahl von Lymphozyten aufwiesen.

Schistosomenbedingte Epitheldefekte der Zervix und die durch die inflammatorische Reaktion um die Schistosomeneier erhöhte Anzahl von HIV-empfindlicher Zellen könnten daher das Angehen einer HIV-Infektion erleichtern.

Die Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interferon-gamma, Interleukin-2 und Tumornekrosefaktor-alpha können die Suszeptibilität von Zellpopulationen gegenüber HIV erhöhen (Shattock und Griffin, 1996). Die Zytokinstimulierung der HIV-Gentranskription geht wahrscheinlich einher mit der Induktion von Faktoren des Zellkerns, die mit der NF- κ B-Bindungssequenzen der viralen LTR (long terminal repeat) reagieren. Der Transkriptionsfaktor NF- κ B ist ein zentraler Mediator der Immunantwort, der die Transkription von Genen bewirkt, die für Zytokine, Chemokine, Rezeptoren kodieren (Hiscott et al., 2001). NF- κ B und weitere regulatorische Kernfaktoren der NF- κ B-Familie, die an Sequenzen der Regulatorregionen der IL-2 und IL-2-Rezeptor-Gene binden, können mit ähnlichen Sequenzen der HIV-LTR reagieren und so die HIV-Transkription bewirken (Abbas et al., 1996).

Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-2 werden bei der Neubildung von Schistosomengranulomen in hohen Konzentrationen ausgeschüttet (Rumbley et al., 2000; Stadecker, 1999; Boros, 1999). Es ist denkbar, dass die mit der Granulombildung einhergehende Zytokinproduktion eine Aktivierung der HIV-

Replikation und die Infektion weiterer Zellen bewirken kann, wie es für Infektionen bei AIDS-Patienten vermutet wird (Abbas et al., 1996).

Weiterhin könnten Hydrogenperoxide und Sauerstoffradikale, die im Zuge der Granulombildung entstehen (Abdallahi et al., 1999), die Aktivierung von NF- κ B herbeiführen und damit die HIV-Genexpression und Virusreplikation bewirken (Schreck et al., 1991).

In der ersten Phase der HIV-Infektion spielen zytotoxische T-Zell-Lymphozyten und natürliche Killerzellen eine entscheidende Rolle (Pantaleo et al., 1997; Freedman und Groopman, 1996). Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass bei der Bilharziose die CTL Reaktion gegenüber viralen Infektionen herabgesetzt ist (Actor et al., 1993). Darüberhinaus ist die Anzahl der natürlichen Killerzellen herabgesetzt und deren Funktion eingeschränkt (Feldmeier et al., 1988).

In diesem Zusammenhang ist es von besonderer Bedeutung darauf hinzuweisen, dass bei jungen Mädchen die oben beschriebenen Bilharziose-bedingten Entzündungserscheinungen und damit verbundenen Besonderheiten der Immunantwort schon vorliegen, bevor sie dem Risiko einer heterosexuellen Infektion ausgesetzt sind.

Die genitale Bilharziose, humane Papillomviren und Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist in Afrika südlich der Sahara die häufigste Krebsform bei Frauen (Bassett et al., 1992; Parkin et al., 1994; Newton et al., 1996; Koulibaly et al., 1997) und ist verbunden mit einer hohen Mortalität (Walker et al., 1985). Das Zervixkarzinom tritt bei Frauen in afrikanischen Ländern in jüngerem Alter auf als in den Industrienationen. Während in Asien und Südamerika die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms abnimmt, ist in Afrika dieser Trend nicht festzustellen (Parkin et al., 1994). Die Analyse von 10 000 Zervixabstrichen, die im Rahmen eines Screening Programms in der südafrikanischen Provinz Mpumalanga in einer ländlichen Bevölkerung gewonnen wurden, ergab, dass 75 % der Frauen mit einem Zervixkarzinom jünger als 40 Jahre waren (Lancaster et al., 1999).

In den frühen 80er Jahren wurde durch epidemiologische und molekularbiologische Studien klar belegt, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen bestimmten Typen von humanen Papillomviren (HPV) und der Zervixkarzinomentstehung gibt (Bosch et al., 1995). Die Infektion mit HPV ist bei Frauen neben der Infektion mit dem Herpes simplex-Virus eine der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen (McIntosh, 2000). In einer Kohortenstudie (n = 1 425) in São Paulo, einer Stadt mit einer der höchsten Zervixkarzinom-Inzidenz weltweit, wurden eine Prävalenz von 13,8 % für HPV-Infektionen insgesamt, und eine Prävalenz von 9,2 % für onkogene Typen festgestellt (Franco et al., 1999). In Dänemark wurden bei 15,4 % der Frauen (n = 1 000; Altersgruppe: 20 bis 29 Jahre) HPV diagnostiziert. Nahezu drei Viertel der HPV-positive Frauen wiesen eine Infektion mit Hochrisiko-Typen auf (Kjaer et al., 1997).

HPV DNA ist weltweit in über 95 % aller Zervixkarzinome nachweisbar. Hierbei spielen HPV 16 (in ca. 50 %) und HPV 18 (in ca. 20 %) die wichtigste Rolle. HPV 45 ist häufiger in Afrika und HPV 39 und HPV 59 häufiger in Zentral- und Südamerika in genitalen Läsionen vorhanden (Zur Hausen, 1996). Weltweit wird geschätzt, dass 10 % der sexuell aktiven weiblichen Bevölkerung mit HPV infiziert ist, von denen 10 % Dysplasien entwickeln werden (McIntosh, 2000). Der Verlauf einer Infektion mit genitalen Papillomviren ist gekennzeichnet durch eine hohe Infektions- und eine hohe Clearancerate (Franco et al., 1999; Hinchliffe et al., 1995). Die durchschnittliche Dauer einer Infektion beträgt für onkogene Typen acht Monate (Franco et al., 1999; Ho et al., 1998). 70 % der Infektionen sind nach einem

Jahr mit sehr sensitiven Nachweismethoden nicht mehr diagnostizierbar (Dillner et al., 1996). Untersuchungen der Prävalenz von HPV-Infektionen in unterschiedlichen Altersgruppen in Mexiko ergaben die höchsten Prävalenzen in der Altersgruppe unter 25 Jahren (17 %) und bei Frauen, die älter als 65 Jahre waren (23 %), in der Altersgruppe von 35 bis 44 Jahre lag die Prävalenz jedoch nur bei 2,7 % (Lazcano-Ponce et al., 2001). In Costa Rica wurde die höchste Prävalenz der HPV-Infektion in der Altersgruppe unter 25 Jahre festgestellt und die höchste Prävalenz von HSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) bei Frauen im Alter von 30 Jahren (Herrero et al., 2000

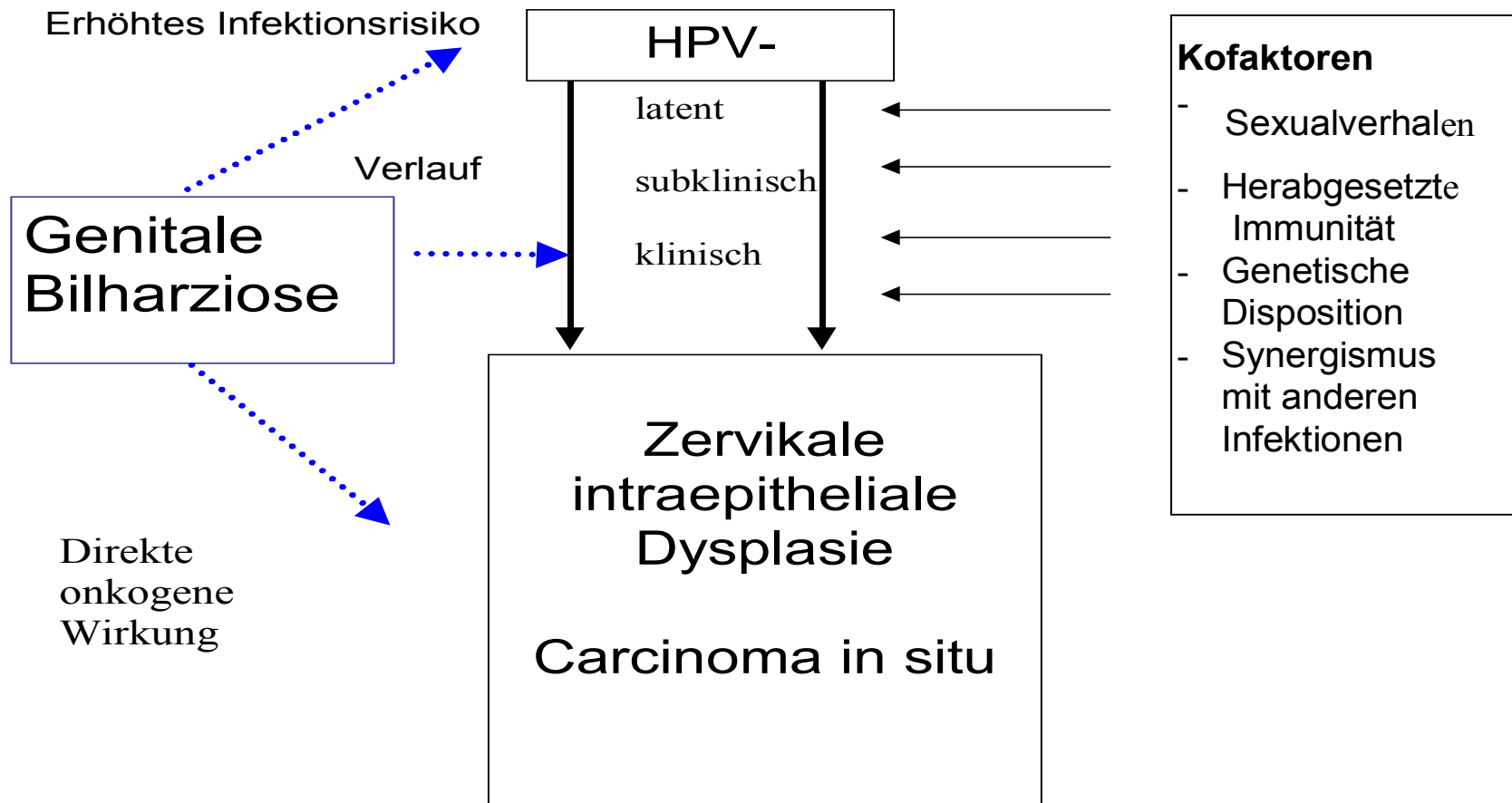


Abb. 3.2: Möglicher Zusammenhang zwischen der genitalen Bilharziose, einer HPV-Infektion und dem Zervixkarzinom

Die Ko-faktoren, die dazu beitragen, daß eine HPV-Infektion transient ist oder persistiert bzw. sich zu einem Malignom entwickelt, sind bisher wenig untersucht. Neben genetischen Faktoren (Magnusson et al., 1999) sind Verhaltensfaktoren (Kohabitarische, Anzahl der Sexualpartner) identifiziert worden (Franco et al., 1995). Sekundäre Immundefizienzen bedingt durch eine HIV-Infektion (Temmermann et al., 1999; Palefsky et al., 1999; Judson, 1992) und bei Nieren-transplantierten Patientinnen (Brown et al., 2000), Rauchen, andere genitale Infektionen, insbesondere *Chlamydia trachomatis*-Infektionen (Kjaer et al., 1997; Koskela et al., 2000), sowie spezifische HLA Klasse II Haplotypen sind Ko-faktoren, die bisher in Betracht gezogen wurden. Es liegt jedoch auf der Hand, dass das Spektrum der wichtigsten Ko-faktoren je nach geographischer Lage unterschiedlich ist. In Ländern, in denen der Tabakkonsum von Frauen nicht üblich ist, spielen vermutlich genitale Infektionen eine bedeutende Rolle.

Schon 1949 vermutete Charlewood und Kollegen in Südafrika einen Zusammenhang zwischen der genitalen Bilharziose und dem Zervixkarzinom. Sie berichten den Fall einer 22-jährigen Bantu-Frau, bei der ein Plattenepithelkarzinom mit gleichzeitiger Bilharziose vorlag. Seither gibt es eine Reihe von Fallberichten aus dem Irak, Ägypten, Tansania, Malawi, Sierra Leone, Südafrika und Brasilien (Aladnani und Saleh, 1982; Badawy, 1962; Berry, 1966; Coelho et al., 1979; El Tabbakh und Hamza, 1989; Moubayed et al., 1994; Riffenburgh et al., 1997; Schwartz, 1984; Williams, 1967; Yousseff, 1970).

In Tansania untersuchten Moubayed und Kollegen retrospektiv 4 520 Fälle, die im Zeitraum von 1980 bis 1990 als Zervixkarzinom klassifiziert wurden (Moubayed et al., 1994). Genitale Bilharziose wurde bei 76 Frauen (1,7 %) entdeckt. In einer Kontrollgruppe von 1945 Zervixbiopsien ohne Zervixkarzinom wurden bei 84 Frauen (4,3 %) eine genitale Bilharziose diagnostiziert. Eine retrospektive Studie, die mit Material aus Tansania und Malawi durchgeführt wurde, zeigte eine ähnliche Verteilung: 1,9 % der Frauen mit einem Zervixkarzinom wiesen eine gleichzeitige genitale Bilharziose auf, während bei 6,0 % der Fälle ohne Zervixkarzinom eine genitale Bilharziose festgestellt wurde (Riffenburgh et al., 1994). Die

Altersverteilung zeigte bei beiden Gruppen eine Häufung von Fällen in der fünften Lebensdekade, jedoch traten bei Frauen mit genitaler Bilharziose in der Altersgruppe von 35 bis 39 Jahre vermehrt Zervixkarzinome auf, darüber hinaus waren fast 20 % der Frauen jünger als 25 Jahre.

In einer retrospektive Untersuchung in Südafrika wurde bei 5,8 % der afrikanischen Frauen (n= 631) und 6,7 % der indischen Frauen (n = 80) eine gleichzeitige genitale Bilharziose der Zervix festgestellt (Schonland und Bradshaw, 1969).

Beide Studiengruppen kamen zu dem Schluss, dass die Hypothese eines kausalen Zusammenhangs aufgrund ihrer Daten nicht bestätigt werden kann. Diese Daten sprechen meiner Meinung nach eher für die Schwierigkeiten bei der Diagnose der genitalen Bilharziose, die dem klinischen Bild eines Zervixkarzinoms ähnelt. Bei 62 % der Frauen mit einer genitalen Bilharziose wurde kein Zervixkarzinom festgestellt, während bei der Gruppe ohne genitale Bilharziose bei 33 % kein Zervixkarzinom festgestellt wurde ($p < 0,0001$).

Dieser Aspekt ist von großer Bedeutung, da bei klinischem Verdacht auf Zervixkarzinom selten eine histopathologische Untersuchung zur Absicherung der Diagnose durchgeführt werden kann. In Tansania gibt nur zwei Universitätskrankenhäuser (Muhimbili Medical Center, Dar Es Salam; KCMC, Moshi), die über eine pathologische Abteilung. Erschwerend kommt hinzu, dass die Kommunikationsmöglichkeiten zwischen den Universitätskrankenhäusern und den Distriktkrankenhäusern schlecht sind, denn nicht alle Krankenhäusern in ländlichen Gebieten haben Funkkontakt und die Übermittlung der Befunde – telefonisch oder schriftlich - scheitert oft an mangelnden Geldmitteln. Das kann für die betroffene Patientin bedeuten, dass ein Operation, gegebenenfalls eine Hysterektomie durchgeführt wird (Persönliche Mitteilungen: N. Gomodoka, Buganda Hospital, Mwanza, Januar 1994; B. Swai, KCMC, Moshi, Juli 1996).

In Abb. 3.2 sind die möglichen Wege einer Assoziation zwischen der genitalen Bilharziose und dem Zervixkarzinom aufgezeigt. Drei hypothetische Mechanismen

sollen diskutiert werden: Erhöhung des Infektionsrisikos; Beeinflussung des Verlaufes der HPV-Infektion; direkte onkogene Wirkung von *S. haematobium*.

Papillomviren haben ein Tropismus zu Epithelzellen und infizieren in der Zervix basale, undifferenzierte Epithelzellen (Stubenrauch und Laimins, 1999; zur Hausen, 1999). Wie schon für die HIV-Infektion beschrieben, ist es denkbar, dass das Infektionsrisiko einer HPV-Infektion beim Vorliegen einer genitalen Bilharziose erhöht ist. Die mit der genitalen Bilharziose einhergehenden pathologischen Veränderungen des Epithels, wie Ödematisierung und Störungen der Integrität des Epithels könnten eine Infektion mit HPV erleichtern. Die sexuellen Aktivitäten von Frauen unter 20 Jahren, d.h. vor allem die Anzahl der Sexualpartner, sind als ein Risikofaktor für die Infektion mit HPV identifiziert worden (McIntosh, 2000). Sind bei Mädchen schon vor dem ersten Geschlechtsverkehr pathologische Veränderungen der Zervix vorhanden, kann das bedeuten, dass ihr Risiko sich zu infizieren erhöht ist.

HPV-Infektion können klinisch apparent, sub-klinisch oder latent sein, wobei sub-klinische und latente Infektion sehr häufig sind (Schneider, 1993). Obgleich die Prävalenz von HPV-Infektionen bei jungen Frauen hoch ist, scheint die Infektion zeitlich begrenzt zu sein (Hincliffe et al., 1995; Evander et al., 1995). Prospektive epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine persistierende Infektion verantwortlich für die Entstehung des Zervixkarzinoms sein kann (Ho et al., 1995; Paraskevaidis et al., 1999). Erworbene und angeborene Immunsuppression könnte den Verlauf der HPV-Infektion beeinflussen. In Malawi wurde bei HIV-infizierten Patientinnen häufiger HPV-Infektionen und häufiger persistierende Infektionen festgestellt (Motti et al., 1996). Für HIV-induzierte Immunsuppression werden folgende mögliche Pathomechanismen beschrieben: 1) Reaktivierung einer latenten Infektion; 2) Erhöhung der Replikationsrate; 3) Progression von der Präkanzerose zum Karzinom; 4) HPV als onkogenes Agens (IARC, 1996). Es wird davon ausgegangen, dass die absolute Defizit der CD4+ Zellen einen Einfluss auf die HPV-Infektion und die Progression zum Malignom ausübt (IARC, 1996).

Aufgrund der chronischen Natur der genitalen Bilharziose und der Bilharziose-induzierten immunologischen Alterationen ist es denkbar, dass auch die genitale Bilharziose Einfluss auf den Verlauf der HPV-Infektion und die Progression zum Karzinom nehmen könnte, indem die Parasitose die Virus-Clearance herabsetzt. Experimentell konnte bei *S. mansoni*-infizierten Mäusen, die mit einem Vaccinia-Virus infiziert wurden, eine Herabsetzung der virus-spezifischen zytotoxischen Lymphozyten-Antwort und eine verminderte Virus-Clearance festgestellt werden (Actor et al., 1993). Weiterhin könnte die Erniedrigung der Anzahl und Aktivität der natürlichen Killerzellen und die Erniedrigung der Anzahl der CD4+ Zellen den Verlauf der HPV-Infektion beeinflussen (Feldmeier et al., 1985). Dies könnte die Entstehung einer persistierenden, erhöhten Viruslast führen, die als Risikofaktor für die Progression zum Zervixkarzinom diskutiert wird (Ylitalo et al., 2000).

S. haematobium wurde von der International Agency for Research on Cancer als biologisches onkogenes Agens eingestuft (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1994), da zwischen dem Auftreten von Blasenkarzinomen und der *S. haematobium*-Infektion in einem Teil der Endemiegebiete eine eindeutige Korrelation besteht. Blasenkarzinomen gehören in einigen afrikanischen Ländern zu den häufigsten Karzinomen. Am National Cancer Institut in Ägypten stellen Blasenkarzinome 30 % aller auftretenden Karzinomen dar (el-Mawla et al., 2001). Fall-Kontroll-Studien haben gezeigt, daß Patienten mit Blasenkrebs häufiger eine Infektion mit *S. haematobium* aufwiesen (Gelfand et al., 1963) bzw. dass eine vorangegangene Blasenbilharziose das Risiko, Blasenkrebs zu entwickeln, erhöht (Bedwani et al., 1998). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, daß in Affen Blasenkrebs durch eine *S. haematobium*-Infektion systematisch induziert werden kann (Kuntz et al., 1972; Cheever et al., 1976; Brown et al., 1976). Karzinogene wie Nitrosamine, Tryptophan und β -Glucuronidase, Schädigung der DNS bei gleichzeitig reduzierter Fähigkeit der Reparatur von DNS-Schäden und genetische Faktoren werden als ätiologische Faktoren diskutiert (Badawi, 1995, 1996). In Analogie ist vorstellbar, dass die genitale Bilharziose als eine chronische Erkrankung auch in der Zervix die Entstehung eines Malignoms verursachen könnte.



Ausblick

Vor fast zehn Jahren hat die FGS Working Group mit der Forschungsarbeit zur genitalen Bilharziose Neuland betreten. Durch die Feldstudien und experimentelle Untersuchungen konnte einige Fragen beantwortet werden, viele Probleme sind aber noch ungelöst. Es ist zu wünschen, dass andere Arbeitsgruppen dieses Thema aufgreifen und Studien in Ländern mit unterschiedlicher Endemizität der Bilharziose durchgeführt werden.

Die gesundheitspolitische Bedeutung der genitalen Bilharziose der Frau kann aufgrund der vorliegenden Daten kaum abgeschätzt werden. Eindeutig fest steht, dass sie für die betroffene Frau mit viel Leid verbunden sein kann.

Sexuell übertragbare Infektionen spielen unstrittig eine bedeutsame Rolle für die reproduktive Gesundheit, aber es gibt genug Hinweise, die darauf deuten, dass auch die Bilharziose für Infertilität, ektopische Schwangerschaften, Aborte und Zyklusstörungen verantwortlich sein kann. Welche Bedeutung der Bilharziose hierbei zukommt, kann heute angesichts der spärlichen Datenlage nicht beurteilt werden.

Voraussetzung für weitere Forschung zur genitalen Bilharziose ist, dass weitere mögliche Krankheitsmarker wie z.B. das lösliche Schistosomeneantigen auf ihren diagnostischen Wert hin untersucht werden. Bevölkerungsbezogene, epidemiologische Untersuchungen, beide denen die Diagnose der genitalen Bilharziose auf der Untersuchung von Zervixgewebe basiert, sind ethisch problematisch und haben methodische Probleme, da eine Selektionsverzerrung nicht zu vermeiden ist. Es

wäre natürlich wünschenswert, eine Methode zum Screening an der Hand zu haben, die auf der Ebene des Gesundheitszentrums eingesetzt werden könnte.

Sollte sich die Hypothese bewahrheiten, dass die genitale Bilharziose den Verlauf von viralen Infektionen wie HIV/AIDS und HPV beeinflussen kann, ist das von höchster gesundheitspolitischer Bedeutung.

HIV/AIDS ist in vielen Ländern Afrikas inzwischen die Haupttodesursache von jungen Menschen. Die HIV-Übertragung von Mutter zu Kind vor, während, und nach der Geburt spielt in Afrika eine wichtige Rolle. In Afrika südlich der Sahara werden jedes Jahr mehr als 500.000 Frauen, die mit HIV/AIDS leben, schwanger. Es wird davon ausgegangen, dass eine vertikale HIV-Transmission von der Mutter auf das Kind bei 35 – 45% der Frauen während der Schwangerschaft, der Geburt und des Stillens erfolgt. Solange kein Impfstoff zur Verfügung steht und solange die Therapie von HIV/AIDS für Entwicklungsländer unbezahlbar ist, sollten Ansätze, die zu einer Verminderung des Infektionsrisikos führen, weiterverfolgt werden.

Das Zervixkarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Afrika und es ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Die Blasenbilharziose ist eine behandelbare Erkrankung, an der 90 Millionen Menschen in Afrika erkrankt sind. Bewahrheitet sich die Hypothese, besteht die Möglichkeit durch die Therapie der Blasenbilharziose die Inzidenz des Zervixkarzinoms zu senken.

Zum Schluss möchte ich nochmals betonen, dass die Vergrößerung des biomedizinischen Wissens zur genitalen Bilharziose wichtig ist, aber allein nicht genügt. EUm das Wissen umzusetzen, um die Frauen, die betroffen sind, zu erreichen, wird mehr benötigt. Die Bilharziose tritt nicht in einem Vakuum auf, sondern ist verknüpft mit dem sozialen, kulturellen und ökonomischen Umfeld der Betroffenen. Die Symptome der genitalen Bilharziose überlappen sich mit denen anderer Erkrankung, wie z.B. sexuell übertragbarer Infektionen und dem Zervixkarzinom. Diese Krankheiten können mit Stigma und Tabus verbunden sein, daher sind kulturell sensible Maßnahmen nötig, die die lokalen Erklärungsmuster und Handlungsstrategien mit einbeziehen, um zu verhindern, dass

Präventionsprogramme den Betroffenen nützen, nicht Schaden anrichten und nachhaltig sein können.



Zusammenfassung

Die genitale Bilharziose ist eine Manifestation der Bilharziose, über deren Bedeutung für die reproduktive Gesundheit der Frau bisher wenig bekannt ist. Das klinische Bild der genitalen Bilharziose ist heterogen, da alle Genitalorgane betroffen sein können. Durch die Bilharziose verursachte gynäkologische Probleme wie z.B. Infertilität können für die betroffenen Frauen erhebliche Auswirkungen auf ihr soziales Leben haben.

In der vorliegenden Arbeit werden epidemiologische, parasitologische und klinische Untersuchungsergebnisse von Feldforschungsarbeiten zur genitalen Bilharziose der Zervix, die in Tansania durchgeführt wurden, vorgestellt.

In den Studiendörfern war die Häufigkeit der genitalen Bilharziose der Zervix (38 %) bei Frauen im Alter zwischen 15 und 45 Jahren nahezu zahlgleich mit der Häufigkeit der Blasenbilharziose (42 %). Die genitale Bilharziose der Zervix ging einher mit „sandy patches“, die als pathognomisch angesehen werden, Leukoplakien und Epithelläsionen. In den Biopsien von Frauen mit genitaler Bilharziose wurde im Vergleich zu nicht-infizierten Frauen eine erhöhte Anzahl von Entzündungszellen gesehen. Nach Therapie mit Praziquantel sank die Häufigkeit der genitalen Bilharziose um 70 %.

Die Diagnose der genitalen Bilharziose der Zervix durch den direkten Nachweis mittels eines Quetschpräparats des Zervixgewebes ist der histologischen Untersuchung der Zervixbiopsie und der zytologischen Untersuchung des Zervixabstriches überlegen.

Die diagnostische Wertigkeit indirekter Krankheitsmarker wurde untersucht. Frauen mit genitaler Bilharziose wiesen höhere Spiegel von eosinophilem kathodischen Protein (ECP) in der vaginalen Lavage auf als nicht-infizierte Frauen. Dies war aber auch bei Frauen mit sexuell übertragbaren Infektionen der Fall war. Es wurden bei Frauen mit genitaler Bilharziose - im Verhältnis zur Eiausscheidung im Urin - höhere Schistosomenantigen Spiegel (CAA) festgestellt als bei Frauen mit ausschließlicher Blasenbilharziose. Dies kann durch die „ektopische“ Lokalisation der adulten Würmer im Zervixgewebe erklärt werden.

Die Forschungsergebnisse geben Hinweise, die die Hypothese einer möglichen Interaktion zwischen der genitalen Bilharziose und Infektionen mit HIV bzw. HPV unterstützen. Dazu gehören z.B. die Störung der Barrierefunktion des Zervixepithels bereits im jungen Alter und die Anwesenheit von HIV-empfindlichen Zellen im Zervixgewebe, die das Risiko einer Infektion mit HIV erhöhen könnten.



Literaturverzeichnis

Abbas,A.K., Lichtman,A.H., Pober,J.S. ; 1996; Klinik und Pathologie der Immunantwort. In; *Immunologie*; ; Verlag Hans Huber, Bern.

Actor,J.K., Shirai,M., Kullberg,M.C., Buller,R.M., Sher,A., Berzofsky,J.A. ; 1993; Helminth infection results in decreased virus-specific CD8+ cytotoxic T-cell and Th1 cytokine responses as well as delayed virus clearance; *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*; **90**; 948-952.

Adadevoh,S.W.K., Agble,T. K., Hobbs,C., Elkins,T.E. ; 1989; Menarcheal age in Ghanaian school girls.. ; *Int.J.Gynecol.Obstet*; **30**; 63-68.

Agnew,A, Fulford,A.J., Mwanje,M.T., Kimani,G., Gutschmann,V., Krijger,F.W., Sturrock,R.F., Vennervald,B.J., Ouma,J.H., Butterworth ; 1996; Age-dependant reduction of schistosome fecundity in *Schistosoma haematobium* but not *Schistosoma mansoni* infections in humans.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **53**; 338-343.

Agnew,A., Fulford,A.J., De Jonge,N., Krijger,F.W., Rodriguez-Chacon,M., Gutschmann,V., Deelder,A.M. ; 1995; The relationship between worm burden and levels of a circulating antigen CAA of five species of *Schistosoma* in mice; *Parasitol*; **111**; 67 – 76.

Ahlberg,B.M., Mwangi,R., Poggensee,G., Feldmeier,H., Krantz,I. ; 2001; “Better infection than famine” A sociological study on illness perceptions with special focus on urinary schistosomiasis in Northern Tanzania. Manuskript eingereicht.;

Al-Adnani,M.S., Saleh,K.M. ; 1982; Extraurinary schistosomiasis in Southern Iraq. *Histopathol.* **6**; 747-752.

- Althoff,A. ; 1980; Wissenschaftlicher Briefwechsel von und mit Theodor Bilharz.
Dissertation, Institut für Geschichte der Medizin, Universität Düsseldorf.
- Amazigo,U. ; 1994; Gender and tropical diseases in Nigeria. In; *Gender, health and sustainable development.* ; Hrsg. P.Wijeyaratne, IDRC, Ottawa.
- Areán,V.M. ; 1956; Manson's schistosomiasis of the female genital tract;
Am.J.Obstet.Gynecol.; **72**; 1036-1053.
- Arora,H.L., Chadda,S., Chadda,V.S. ; 1986; Schistosomiasis of female genital tract ; *Indian J.Pathol.Microbiol*; **29**; 71-73.
- Attia,O.M.A ; 1962; A critical study of bilharziasis of the uterus. ;
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwllth.; **69**; 334-336.
- Attili,V.R., Hira,S.K., Dube,M.K. ; 1983; Schistosomal genital granulomas a report of 10 cases; *Br.J.Vener.Dis*; **59**; 269-272.
- Awad el Karim,M.A., Collins,K.J., Brotherhood,J.R., Dore,C., Weiner,J.S., Sukkar,M.Y., Omer,A.H., Amin,A.M. ; 1980; Quantitative egg excretion and work capacity in a Gezira population infected with *Schistosoma mansoni*.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **29**; 54-61.
- Ba,A., Camain,R., Quenum,C. ; 1959; A propos d'une tumeur bilharzienne de la vulve;
Bull.Méd.A.O.F; **4**; 432-434.
- Badawi,A.F. ; 1996; Molecular and genetic events in schistosomiasis-associated human bladder cancer role of oncogenes and tumor suppressor genes; . *Cancer Letter*; **105**; 123-138.
- Badawi,A.F., Mostafa,M.H., Probert,A., O'Connor,P.J. ; 1995; Role of schistosomiasis in human bladder cancer evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis.; *Eur.J.Cancer Prev.*; **4**; 45-59.
- Badawy,A.H. ; 1962; Schistosomiasis of the cervix; . *Br.Med.J.* ; **10**; 369-372.
- Balasz,J., Martinez-Roman,S., Creus,M., Campo,E., Fortuny,A., Vanrell,J.A. ; 1995; Schistosomiasis an unusual cause of tubal infertility; *Human Reprod*; **10**; .. 1725-1727

- Barsoum,I.S., Bogitsh,B.J., Colley,D.G. ; 1992; Detection of Schistosoma mansoni circulating cathodic antigen for evaluation of resistance induced by irradiated cercariae.. ; *J.Parasitol*; **78**; 681-686.
- Bassett,M.T., Levy,L.M., Chetsanga,C., Chokunonga,E., National Cancer Registry Advisory Committee ; 1992; Zimbabwe National Cancer Registry summary data 1986-1989; *Cent.Afr.J.Med*; **38**; . 91-94.
- Bedwani,R., Renganathan,E., El Kewhsky,F. ; 1998; Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, ; *Egypt. Br. J. Cancer*; **77**; 1186-1189.
- Bélec,L., Meillet,D., Levy,M., Georges,A., Trévi-Bénissan,C., Pillot,J. ; 1995; Dilution assessment of cervicovaginal secretions obtained by vaginal washing for immunological assays.. ; *Clin.Diagn.Lab.Immunol*; **2**; 15-19.
- Bellingham,F.R. ; 1972; Genital bilharzia a report of 3 cases; *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol*; **12**; 267-268.
- Benninghoff,A. ; 1993; Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München
- Bentwich,Z. ; 2000; Good worms or bad worms Do worm infections affect the epidemiological patterns of other diseases?; *Parasitol.Today*; **16**; 312.
- Berg,J. ; 1972; Bilharziosis of the female sexual organs. ; *Zentralbl.Gynakol.*; **94**; 673-677.
- Berry,A. ; 1966; A cytopathological and histopathological study of bilharziasis of the female genital tract. act. ; *J.Path.B*; **91**; 325-338.
- Bilharz,C.T. ; 1853; Ein Beitrag zur Helminthographia humana; *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*; **4**; 53-76.
- Bittencourt,A.L., de Almeida,M.A.C., Fonseca Lunes,M.A., Da Motta,L.D.C. ; 1980; Placental involvement in schistosomiasis mansoni.. ; *Am.J.Trop.Med. Hyg*; **29**; 571-575.

Blagg,W., Schoeter,E.L., Mansour,K.S., Khalaf,G.J. ; 1955; A new concentration technique for the demonstration of protozoa and helminth eggs in feces.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **4**; 23-28.

Bland,K.G., Gelfand,M. ; 1970; The effects of schistosomiasis of the cervix uteri in the african female.. ; *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth*; **77**; 1127-1131.

Bogitsh,B.J. ; 1972; Observations on digestion in schistosomes or “Blood and Guts”; *Trans.Am.Microscop.Soc*; **108**; 1-5.

Booth,M., Guyatt,H.L., Li,Y., Tanner,M. ; 1996; The morbidity attributable to *Schistosoma japonicum* infection in 3 villages in Dongting Lake region, Hunan province, PR China. ; *Trop.Med.Int.Health*; **1**; 646-654.

Boros,D.L. ; 1999; T helper cell populations, cytokine dynamics, and pathology of the schistosome egg granuloma.. ; *Microbes.Infect*; **1**; 511-516.

Bosch,F.X., Manos,M.M., Munoz,N., Sherman,M., Jansen,A.M., Peto,J., Schiffman,M.H., Moreno,V., Kurman,R., Shah,K.V. ; 1995; Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer IBSCC; *Study Group. J.Natl.Cancer Inst*; **87**; 796-802.

Boulle,P.,Notelovitz,M. ; 1964; Bilharzia of the female genital tract. ; *S.A.J.Obstet.Gynecol*; **2**; 48-50.

Brooke,G.E. ; 1915; Aids to tropical Medicine; Ballière, Tindall & Cox, London.

Brown,M.R., Noffsinger,A., First,M.R., Penn,I., Husseinzadeh,N. ; 2000; HPV subtype analysis in lower genital tract neoplasms of femal renal transplant recipients; *Gynecol.Oncol*; **79**; 220-224.

Brown,R.R., Kuntz,R.E., Arend,R.A. ; 1976; Experimental bilharzial bladder cancer tryptophan metabolism in nonhuman primates experimentally infected with *Schistosoma haematobium*; *J.Natl.Cancer Inst*; **56**; 101-104.

Brygoo,E.-R. ; 1968; Les bilharzioses humaines à Madagascar. Extrait de la santé et développement, Antananario.

- Bugalho,A., Strolego,F., Benussi,G., Pregazzi,R., and Osman,N. ; 1991; Schistosomiasis possibile cause di gravidanza ectopica; *Minerva ginecol*; **43**; 577-579.
- Bullough,C.H.W. ; 1976; Infertility and bilharziasis of the female genital tract. Br. ; *J.Obstet.Gynaecol*; **83**; 819-822.
- Butterworth, A.E. ; 1994; Changing attitudes to schistosomiasis in Africa. ; *Bull.Trop.Med.Int.Hlth.*; **2**; 1-2.
- Butterworth,A.E., Dunne,D.W., Fulford,A.J.C., Ouma,J.H., Sturrock,R.F. ; 1996; Immunity and morbidity in Schistosoma mansoni infection quantitative aspects; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **55**; 109 – 155.
- Butterworth,A.E., Sturrock,R.F., Houba,V., Mahmoud,A.A., Sher,A., Rees,P.H. ; 1975; Eosinophils as mediators of antibody dependent damage to schistosomula. ; *Nature*; **256**; 727-729.
- Camain,R. ; 1953; Schistosomiasis génitales féminines et masculines à S. haematobium observées en Afrique Occidentale Francaise.; *Bull.Soc.Pathol.Exot*; ; 412-435.
- Carmona,F., Ruiz,L., Campo,E. ; 1992; Vulvar lesion in a spanish traveler to Mali. ; *Int.J.Gynecol.Obstet*; **41**; 94-95.
- Carpenter,L.C.B., Moyley,P.D., Lewis,N.G. ; 1964; Schistosomiasis Japonica involvement of the female genital tract. ; *JAMA*; **188**; 647-650.
- Charlewood,G.P., Shippel,S., Renton,H. ; 1949; Schistosomiasis in gynaecology. *J.Obstet.Gynaecol*; . **56**; 367-385.
- Chaves,E., Palitot,P. ; 1964; Pelvic schistosomiasis. ; *Am.J.Obst.Gynec.*; **89**; 1000-1002.
- Cheever,A.W., Kamel,I.A., Elwi,A.M., Mosiman,J.E., Danner,R. ; 1977; Schistosoma mansoni and S. haematobium infection in Egypt. II. Quantitative parasitological findings at necropsy.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **26**; 702-716.

- Cheever,A.W., Kuntz,R.E., Moore,J.A., Danner,R. ; 1976; Animal model of human disease carcinoma of urinary bladder in Schistosoma haematobium infection..; *Am. J. Pathol*; **84**; 673-676.
- Chitsulo,L., Engels,D., Montresor,A., Savioli,L. ; 2000; The global status of schistosomiasis and its control. ; *Acta Trop*; **77**; 41-51.
- Chonjo,G., Shiratori,K. ; 1997; Results of baseline survey. Kilimanjaro Agricultural Training Center, Joint Steering Committee for the Campaign against Schistosomiasis in Lower Moshi, Moshi.;
- Clemetson,D.B., Moss,G.B., Willerford,D.M., Hensel,M., Emonyi,W., Holmes,K.K., Plummer,F., Ndinya-Achola,J., Roberts,P.L., Hillier,S. ; 1993; Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya; *JAMA*; . **269**; 2860-2864.
- Collins,K.C., Brotherhood,J.R., Davies,C.T.M., Dore,C., Hackett,A.J., Imms,F.J., Musgrove,J., Weiner,J.S., Amin,M.A., El Karim,M., Ismail,H.M., Omer,A.H.S., Sukkar,M.Y. ; 1976; Physiological performance and work capacity of Sudanese cane cutters with Schistosoma mansoni infection.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **25**; 410-421.
- Cornier,E., Jouhanet,H., Feintuch,H., Delafontaine,D., Bouccara,L., Dao,C. ; 1981; Grossesse intra-utérine après salpingostomie microchirurgicale pour bilharziose de l'ampoule tubaire; *Nouv.Presse Méd*; .. **10**; 2514-2515.
- Costa,M.F., Rocha,R.S., Leite,M.L., Carneiro,R.G., Colley,D., Gazzinelli,G., Katz,N. ; 1991; A multivariate analysis of socio-demographic factors, water contact patterns and Schistosoma mansoni infection in an endemic area in Brazil. ; *Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo*; **33**; 58-63.
- Crump,J.A., Murdoch,D.R., Chambers,S.T., Aickin,D.R., Hunter,L.A. ; 2000; Female genital schistosomiasis. ; *J.Travel.Med*; . **7**; 30-32.
- De Crecy,M.A. ; 1982; Bilharziose et stérilité féminine. ; *Gynécol.*; **33**; 45-63.
- Deelder,A.M., De Jonge,N., Boerman,O.C., Fillié,Y.E., Hilberath,G.W., Rotmanns,J.P., Geritse,M.J., Schut,D.W.O.A. ; 1989; Sensitive determination of circulating anodic

antigen in *Schistosoma mansoni* infected individuals by an enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg.*; **40**; 268-272.

De Jonge,N., Kreamsner,P.G., Krijger,F.W., Schommer,G., Fillie,Y.E., Kornelis,D., van Zeyl,R.J., van Dam,G.J., Feldmeier,H., Deelder,A.M. ; 1990a; Detection of the schistosome circulating cathodic antigen by enzyme immunoassay using biotinylated monoclonal antibodies.. ; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg*; **84**; 815-818.

De Jonge,N., Schommer,G., Feldmeier,H., Krijger,F.W., Dafalla,A.A., Bienzle,U., Deelder,A.M. ; 1990b; Mixed *Schistosoma haematobium* and *S. mansoni* infection effect of different treatments on the serum level of circulating anodic antigen CAA; *Acta Trop*; **48**; 25-35.

De Jonge,N., Rabello,A.L.T., Krijger,F.W., Kreamsner,P.G., Rocha,R.S., Katz,N., Deelder,A.M. ; 1991; Levels of schistosome circulating anodic and cathodic antigens in serum of schistosomiasis patients from Brazil.. ; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg*; **85**; 756-759.

De Jonge,N., Schommer,G., Krijger,F.W., Feldmeier,H., Zwingenberger,K., Steiner,A., Bienzle,U., Deelder,A.M. ; 1989; Presence of circulating anodic antigen in serum of *Schistosoma intercalatum*-infected patients from Gabon.. ; *Acta Trop*; **46**; 115-120.

de Rivas,D.,de Rivas,C.T. ; 1935; Schistosomiasis. Clinical parasitology and tropical medicine

Deelder,A.M., Miller,R.L., De Jonge,N., Krijger,F.W. ; 1990; Detection of schistosome antigen in mummies. ; *Lancet*; **24**; 724-725.

Desmond,N., Hanna,N., Coker,R.J., Fish,D., Harris,J.R.W. ; 1994; Schistosomiasis an unusual cause of pruritus vulvae.; *J.Europ.Acad.Dermatol.Venerol.*; **3**; 206-208.

Dessein,A.J., Marquet,S., Henri,S., El Wali,N.E., Hillaire,D., Rodrigues,V., Prata,A., Ali,Q.M., Gharib,B., de Reggi,M., Magzoub,M.M., Saeed,O.K., Abdelhameed,A.A., Abel,L. ; 1999; Infection and disease in human schistosomiasis mansoni are under distinct major gene control.. ; *Microbes.Infect*; **1**; 561-567.

Diesfeld,H. ; 1989; Rahmenbedingungen für Gesundheit und medizinisches Handeln. In; *Medizin in Entwicklungsländer. Handbuch zur praxisorientierten Vorbereitung für*

medizinische Entwicklungshelfer; ; Hrsg. H.Diesfeld, S. Wolter, Verlag Peter Lang, Frankfurt

- Dillner,J., Kallings,I., Brihmer,C., Sikström,B., Koskela,P., Lehtinen,M., Schiller,J.T., Sapp,M., Mardh,P.A. ; 1996; Seropositivity to Human Papillomavirus type 16, 18 or 33 capsids and to Chlamydia trachomatis are markers of sexual behaviour.. ; *J.Infect.Dis*; **173**; 1394-1398.
- Diouf,B., Spay,G., Touré,P. ; 1973; A propos des bilharzioses génitales chez la femme. ; *Bull.Soc.Méd.Afr.Noire.Lgue fr.*; **18**; 517-519.
- Doehring,E., Feldmeier,H., Daffalla,A.A. ; 1983; Day-to-day variation and circadian rhythm of egg excretion in urinary schistosomiasis in the Sudan; *Ann.Trop.Med.Parasitol*; **77**; 587-594.
- Dönges,J. ; 1980; Parasitologie. Mit besonderer Berücksichtigung humanpathogener Formen.; Thieme Verlag, Stuttgart.
- Ebin,V. ; 2001; The interpretation of infertility the Aowin people of south-west Ghana.; *In Ethnography of Fertility and Birth.*; Hrsg C.P.MacCormack, Academic Press, London
- Edington,G.M., Nwabuebo,I. Junaid,T.A. ; 1975; The pathology of schistosomiasis in Ibadan, Nigeria with special reference to the appendix, brain, prancreas and genital organs. ; *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg*; . **69**; 153-162.
- Ekoukou,D., Luzolo-Lukanu,A., Mulard,C., Bazin,C., Ng Wing Tin,L. ; 1995; Bilharziose péritonéo-tubaire à Schistosoma haematobium A propos de 2 cas; *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod*; **24**; 819-824.
- El Katsha,S. und Watts,S. ; 1995; The public health implications of the increasing predominance of Schistosoma mansoni in Egypt a pilot study in the Nile delta; *J.Trop.Med.Hyg*; **98**; 136-140.
- El-Bedri,L. ; 1958; Ectopic pregnancy caused by Schistosoma haematobium infection of the fallopian tube a case report; *Am.J.Obst.Gynecol*; .. **76**; 515-517.
- Elling,D.,Kupferschmidt,H.-G. ; 1988; Genitale Schistosomiose -Diagnostik und Therapie.. ; *Zbl.Gynäkol*; **110**; 671-676.

- El-Mahgoub,S. ; 1982; Pelvic schistosomiasis and infertility.. ; *Int.J.Gynecol.Obstet*; **20**; 201-206.
- el-Mawla,N.G., el-Bolkainy,M.N., Khaled,H.M. ; 2001; Bladder cancer in Africa update.; *Semin.Oncol*; . **28**; 174-178.
- El-Tabbakh,G.,Hamza,M.A. ; 1989; Carcinoma of the uterine cervix and schistosomiasis. ; *Int.J.Gynecol.Obstet.*; **29**; 263-268.
- Eltoum,I.A., Sulaiman,S., Ismail,B.M., Ismail,A.I.A., Ali,M.M.M., Homeida,M. ; 1992; a field-based study; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; .. **46**; 732-736.
- El-Zawahry,M. ; 1975; Schistosomal granuloma of the skin. ; *Br.J.Dermat*; **11**; 344-348.
- Evander,M., Edlund,K., Gustafsson,A., Jonsson,M., Karlsson,R., Rylander,E., Wadell,G. ; 1995; Human papillomavirus infection is transient in young women a population-based cohort study.; *J.Infect.Dis.*; **171**; 1026-1030.
- Faust,E.C. ; 1948; An inquiry into the ectopic lesions in schistosomiasis. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg.*; **28**; 175-199.
- Feldmeier,H., Doehring,E., Daffalla,A.A. ; 1982; Simultaneous use of a sensitive filtration technique and reagent strips in urinary schistosomiasis. ; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.*; **76**; 416-421.
- Feldmeier,H., Gastl,G.A., Poggensee,U., Daffalla,A.A., Nogueira-Queiroz,J.A., Capron,A., Peter,H.H. ; 1988; Immune response in chronic Schistosomiasis haematobium and mansoni. Reversibility of alterations after anti-parasitic treatment with praziquantel; *Scand.J.Immunol*; .. **28**; 147-155.
- Feldmeier,H., Gastl,G.A., Poggensee,U., Daffalla,A.A., Peterin,H.H. ; 1985; Relationship between intensity of infection and immunomodulation in human schistosomiasis. I. T-cell subpopulation and specific antibody response; *Clin.Exp.Immunol*; **60**; 225-233.
- Feldmeier,H., Poggensee,G. ; 1993; Diagnostic techniques in schistosomiasis control. A review. ; *Acta Trop*; . **52**; 205-220.

Feldmeier,H.,Chitsulo,L. ; 1999; Therapeutic and operational profiles of metrifonate and praziquantel in *Schistosoma haematobium* infection. ; *Arzneimittelforschung*; **49**; 557-565.

Fitzpatrick,J.,Manderson,L. ; 1989; Women, health and development in Southeast Asia and the Pacific an overview. Conference Paper, Series No. 6, Flinders University of South Australia. Centre for Development Studies, Bedford Park; ; ; .

Fortuna,J.F.T. ; 1974; Bilharziose genital externa feminina Processo rápido de diagnóstico; *Ann.Inst.Hig.Med.Trop*; . **2**; 513-520.

Franco,E.L., Villa,L.L., Ruiz,A., Costa,M.C. ; 1995; Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity differences between low and high oncogenic risk types.; *J.Infect.Dis*; . **172**; 756-763.

Franco,E.L., Villa,L.L., Sobrinho,J.P., Prado,J.M., Rousseau,M.C., Desy,M., Rohan,T.E. ; 1999; Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer; *J.Infect.Dis*; **180**; 1415-1423.

Franke, A.; 1993; Die Unschärfe des Begriffs "Gesundheit" und seine gesundheitspolitischen Auswirkungen. In; *Psychosomatische Gesundheit*; Hrsg. A.Franke, DGVT, Tübingen.

Freedman,A.R., Gibson,F.M. Fleming,S.C., Spry,C.J., Griffin,G.E. ; 1991; Human immunodeficiency virus infection of eosinophils in human bone marrow cultures.. ; *J.Exp.Med*; **174**; 1661-1664.

Freedman,A.R., Groopman,J.E. ; 1996; Early events after infection. In; *The molecular biology of HIV/AIDS*; ; A.M.L.Lever, John Wiley & Sons, Chichester.

Fulford,A.J.C., Ouma,J.H., Kariuki,H.C., Thiongo,F.W., Klumpp,R., Kloos,H., Sturrock,R.F., Butterworth,A.E. ; 1996; Water contact observations in Kenyan communities endemic for schistosomiasis methodology and patterns of behaviour; *Parasitol.*; **113**; 223-241

Gaudefroy,M., Becquet,R., Coliche,D. ; 1972; A propos des annexites bilharziennes.. ; *Gynecol.Prat*; **23**; 31-59.

Gelfand, M., Weinberg, R.W.,Castle, V.M. ; 1963; Relation between carcinoma of the bladder and infestation with *Schistosoma haematobium*. i.,; *Lancet*; ; 1249-1251

- Gelfand,M., Ross,M.D., Blair,D.M., Weber,M.C. ; 1971; Distribution and extent of schistosomiasis in female pelvic organs, with special reference to the genital tract, as determined at autopsy.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **20**; 846-849.
- Gentilini,M., Duflo,B., Danis,M., Lagardère,B., Richard-Lenoble,D., Brucker,G., Mouchet,J., Rosenheim,M. ; 1986; Bilharzioses. ; *In Médecine tropicale. Médecine-Science.*; ; Flammarion, Paris
- Germain,A., Kyte,R. ; 1995; The Cairo Consensus the right agenda for the right time. International Women's Health Coalition, New York; ; ;
- Gibson,R.W.B. ; 1925; Bilharziasis of the female genital tract. ; *Med.J.S.A*; **21**; 44-45.
- Givan,A.L., White,H.D., Stern,J.E. ; 1997; Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproduction tract comparision of fallopian tube, uterus, cervix and vagina; *Am.J.Reprod.Immunol*; **38**; 350.
- Goldsmith,P.C., Leslie,T.A., Sams,V., Bryceson,A.D., Allason-Jones,E., Dowd,P.M. ; 1993; Lesions of schistosomiasis mimicking warts on the vulva. ; *BMJ*; **307**; 556-557.
- Greenblatt,R.M., Lukehart,S.A., Plummer,F.A., Quinn,T.C., Critchlow,C.W., Ashley,R.L., D'Costa,L.J., Ndinya-Achola,J.O., Corey,L., Ronald,A.R. ; 1988; Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. ; *AIDS*; **2**; 47-50.
- Greenhead,P., Hayes,P., Watts,P.S., Laing,K.G., Griffin,G.E., Shattock,R.J. ; 2001; Parameters of human immunodeficiency virus infection of human cervical tissue and inhibition by vaginal virucides.. ; *J.Virol*; **74**; 5577-5586.
- Grosskurth,H., Gray,R., Hayes,R., Mabey,D., Wawer,M. ; 2000; Control of sexually transmitted diseases for HIV-1 prevention understanding the implications of the Mwanza and Rakai trials; . *Lancet*; **355**; 1981-1987.
- Guyader,A.I., Kekeh,K., Richier,M.-E., Ferrand,B., Chevrel,M.-L. ; 1965; La bilharziose génitale chez la femme Une observation d'endométrite à *Schistosoma haematobium*; *Arch.Anat.Path*; .. **12**; 256-258.
- Hagan,P., Mbaye,A., Horstmann,R. ; 1997; Schistosomiasis in Senegal. ; *Parasitol. Today*; **13**; 449-453.

- Harouny,A., Pedersen,H. ; 1988; Pelveo-peritoneal schistosomiasis as a cause of primary infertility.. ; *Int.J.Gynecol.Obstet*; **27**; 467-469.
- Hart,N. ; 1988; Sex, gender and survival inequalities of life chances between European men and women. In; *Inequalities in Health within Europe.*; ; Hrsg. A.J.Fox, Gower, Aldershot
- Hayes,R.J., Schulz,K.F., Plummer,F.A. ; 1995; The cofactor effect of genital ulcers on the per-exposure risk of HIV transmission in sub-Saharan Africa.. ; *J.Trop.Med.Hyg*; **98**; 1-8.
- Helfferich,C., Koppelin,F. ; 1996; Frauengesundheitsforschung - gestern und heute. In; *Public health - Gesundheit im Mittelpunkt*; ; Hrsg. U.Walter, Alfred & Söhne, Meran
- Herrero,R., Hildesheim,A., Bratti,C., Sherman,M.E., Hutchinson,M., Morales,J., Balmaceda,I., Greenberg,M.D., Alfaro,M., Burk,R.D., Wacholder,S., Plummer,M., Schiffman,M. ; 2000; Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. ; *J.Natl.Cancer Inst*; **92**; 464-474.
- Hinchliffe,S.A., van Velzen,D. Korporaal,H., Kok,P.L., Boon,M.E. ; 1995; Transience of cervical HPV infection in sexually active, young women with normal cervicovaginal cytology. ; *Br.J.Cancer*; **72**; 943-945.
- Ho,G.Y.F., Biermann,R., Beardsley,L., Chang,J. ; 1998; Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. New ; *Engl.Med.J.*; **338**; 423-428.
- Ho,G.Y.F., Burk,R.D., Klein,S.; 1995; Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia.; *J.Natl.Cancer Inst*; . **87**; 1365-1371.
- Howson,C., Harrison,P., Hotra,D., Law,M.; 1996; In Her Lifetime female morbidity and mortality in Sub-Saharan Africa; National Academic Press, Washington DC.
- Huang,Y., Manderson,L.; 1992; Schistosomiasis and the social patterning of infection.; *Acta Trop*; **51**; 175-194.
- Hunter,G.W., Frye,W.W., Swartzwelder,J.C. ; 1966; A manual of tropical medicine.;Oxford & IBH Publishing Co., Calcutta
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans ; 1994; Evaluation of carcinogenic risks to humans schistosomes, liverflukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval.Carcinog.Risks; *Hum*; **61**; 26.

- Iarotski, L.S., Davis, A. ; 1981; The schistosomiasis problem in the world results of a WHO questionnaire survey; *Bull.WHO*; **59**; 115-127.
- Jacobson, J. ; 1993; Women's health, the price of poverty. In; *The health of women a global perspective*; ; Hrsg. M.Koblinsky, Westview Press, Boulder, Co.
- Jamieson, C., McCaffrey, P., Rao, A., Sen, R. ; 1991; Physiological activation of T cells via the T cell receptor induces the NFkappaB.. ; *J.Immunol*; **147**; 416-420.
- JHPIEGO Cervical Cancer Project ; 1999; Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening test qualities in a primary-care setting; *Lancet*; **353**; 869-873.
- Johansson, E.-L., Rudin, A., Wassén, L., Holmgren, J. ; 1999; Distribution of lymphocytes and adhesion molecules in human cervix and vagina. ; *Immunol.*; **96**; 272-277.
- Jordan, P. ; 2000; From Katayama to the Dakhla Oasis the beginning of epidemiology and control of bilharzia; . *Acta Trop*; **77**; 9-40.
- Jourdan, J, Théron, A. ; 1987; Larval development eggs to cercariae; . *In The biology of schistosomes. From genes to latrines*; ; . Hrsg. Rollinson, R., Simpson, A.J.G., Academic Press, London.
- Kalinkovich, A., Weisman, Z., Greenberg, J., Nahmias, A., Eitan, S., Stein, M., Bentwich, Z. ; 1998; Decreased CD4 and increased CD8 counts with T cell activation is associated with chronic helminth infection.. ; *Clin.Exp.Immunol*; **114**; 414-421.
- Kjaer, S.K., Van den Brule, A.J., Bock, J. E., Poll, P.A., Engholm, G., Sherman, M.E., Walboomers, J.M., Meijer, C.J. ; 1997; Determinants for genital human papillomavirus HPV infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal PAP smear are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types?; *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev*; . **6**; 799-805.
- Kjetland, E.F., Ndhlovu, P.D., Gomo, E., Mduluzi, T., Friis, H., Gundersen, S.G. ; 2000; Clinical and colposcopic manifestations of female genital schistosomiasis in relation to HIV in Zimbabwean women. XV. International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Cartagena, Kolumbien, 20-25. August 2000. Abstract MoOS8-6
- Kjetland, E.F., Poggensee, G., Helling-Giese, G., Richter, J., Sjaastad, A., Chitsulo, L., Kumwenda, N., Gundersen, S.G., Krantz, I., Feldmeier, H. 1996; Female genital

- schistosomiasis due to *Schistosoma haematobium*. Clinical and parasitological findings in women in rural Malawi. ; *Acta Trop*; . **62**; 239-255.
- Klebanoff,S.J, Coombs,R.W. ; 1991; Viricidal effects of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type-1 possible role in heterosexual transmission..; *J.Exp.Med*; **174**; 289-292.
- Kloos,H., Higashi,G., Schinski,V.D., Mansour,N.S., Murrell,K.D., Miller,F.D. ; 1990; Water contact and *Schistosoma haematobium* infection a case study from an upper Egyptian village; *Int.J.Epidemiol*; **19**; 749-758.
- Knudsen,U.B., Uldbjerg,N., Rechberger,T., Fredens,K. ; 1997; Eosinophils in human cervical ripening.. ; *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol*; **72**; 165-167.
- Koller,A.B. ; 1975; Granulomatous lesions of the cervix uteri in Black patients; *S.Afr.Med.J.*; **49**; 1228-1232.
- Koskela,P., Anttila,T., Bjorge,T., Brunsvig,A., Dillner,J., Hakama,M., Hakulinen,T., Jellum,E., Lehtinen,M., Lenner,P., Luostarinen,T., Pukkala,E., Seikku,P., Thresen,S., Youngman,L., Paavonen,J. ; 2000; Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. ; *Int.J.Cancer*; **85**; 35-39.
- Koulibaly,M., Kabba,I.S., Cisse,A., Diallo,S.B., Diallo,M.B., Keita,N., Camara,N.D., Diallo,M.S., Sylla,B.S., Parkin,D.M. ; 1997; Cancer incidence in Conakry, Guinea first results from the Cancer Registry 1992-1995; *Int.J.Cancer*; **70**; 39-45.
- Kreiss,J., Willerford,D.M., Hensel,M., Emonyi,W., Plummer,F., Ndinya-Achola,J., Roberts,P.L., Hoskyn,J., Hillier,S., Kiviat,N. ; 1994; Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. ; *J.Infect.Dis*; . **170**; 1597-1601.
- Kreiss,J.K., Koech,D., Plummer,F.A., Holmes,K.K., Lightfoote,M., Piot,P., Ronald,A.R., Ndinya-Achola,J.O., D'Costa,L.J., Roberts,P. ; 1986; AIDS virus infection in Nairobi prostitutes. Spread of the epidemic to East Africa. ; . *N.Engl.J.Med*; **314**; 414-418.
- Kunin,J., Bejar,J., Eldar,S. ; 1996; Schistosomiasis as a cause of rectovaginal fistula a brief case report.; *Isr.J.Med.Sci*; . **32**; 1109-1111.

- Kuntz,R.E., Cheever,A.W., Myers,B.J. ; 1972; Proliferative epithelial lesions of the urinary bladder of nonhuman primates infected with *Schistosoma haematobium*. ; *J Natl. Cancer Inst.*; **48**; 223-235.
- Laga,M., Manoka,A., Kivuvu,M., Malele,B., Tuliza,M., Nzila,N., Goeman,J., Behets,F., Batter,V., Alary,M. ; 1993; Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women results from a cohort study; *AIDS*; . **7**; 95-102.
- Lancaster,E.J., Banach,L., Lekalakala,T., Mandiwana,I. ; 1999; Carcinoma of the uterine cervix results of Ka-Ngwane screening programme and comparison between the results obtained from urban and other unscreened rural communities; *East Afr.Med.J.*; . **76**; 101-104.
- Larsen, U. ; 2000; Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa; . *Int.J.Epidemiol*; . **29**; 285-291.
- Laven,J.S.E., Vleugels,M.P.H., Dofferhoff,A.S.M., Bloemberger,P. ; 1998; Schistosomiasis haematobium as a cause of vulvar hypertrophy. ; *Europ.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*; **79**; 213-216.
- Lazcano-Ponce,E., Herrero,R., Munoz,N., Cruz,A., Shah,K.V., Alonso,P., Hernandez,P., Salmeron,J., Hernandez,M. ; 2001; Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology ; . *Int.J.Cancer*; **91**; 412-420.
- Leke R.J.I. ; 1991; Infertility and the African Environment. Copenhagen, International Meeting on Environment and Infertility. ; ;
- Leslie, J. ; 1992; Women's time and the use of health services. ; *IDS Bull*; **23**; 7-12.
- Letterie,G.S., Sakas,L. ; 1992; Proximal tubal obstruction associated with tubal schistosomiasis.. ; *Int.J.Gynecol.Obstet*; **37**; 293-296.
- Letterie,G.S.,Sakas,E.L. ; 1991; Histology of proximal tubal obstruction in cases of unsuccessful tubal canalization. ; *Fertil.Steril*; . **56**; 831-835.
- Ligneris,M.J.A., Berne,M.D., Lond,L.S.A. ; 1921; A case of schistosomiasis of the female pelvic genitalia with subsequent tubal pregnancy and abortion.. ; *Med.J.S.A*; ; 46-48.

- Liu, R., Paxton, W. A., Choe, S., Ceridini, D., Martin, S. R., Horuk, R., MacDonald, M. E., Stuhlmann, H., Koup, R. A., Landau, N. R. ; 2001; Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiple exposed individuals to HIV-1 infection ; . *Cell*; **86**; 367-377.
- Löscher, Th. ; 1993; Schistosomiasis Bilharziose und andere Trematodeninfektionen; *In Tropenmedizin in Klinik und Praxis*; ; Hrsg. W.Lang, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Loubière, R. ; 1977; La bilharziose en Côte d'Ivoire.. ; *Med.Afr.N*; **24**; 453.
- Lüttges, J., Koransky, K. ; 1985; Vaginalbeteiligung bei einer Bilharziose; *Der Pathologe*; . **6**; 161-163.
- MacCormack, C. ; 1992; Planning and evaluating women's participation in primary health care.. ; *Soc.Sci.Med*; **35**; 831-837.
- Madden, F.C. ; 1899; A case of bilharzia of the vagina. *Lancet*, i; ; ; 1716-1716.
- Magdi, I. ; 1967; Bilharziasis schistosomiasis of the female genital tract.; *In Obstetrics and gynaecology in the tropics*; ; . Hrsg J.B.Lawson, Arnold Ltd., London
- Magnusson, P., Sparen, P., Gyllensten, U. ; 1999; Genetic link to cervical tumors ; *Nature*; **400**; 29-30.
- Manson-Bahr, P.H. ; 1929; Animal parasites and associated diseases. In; *Manson's tropical diseases. A manual of the diseases of warm climates*; Cassell & Company, London.
- Manson-Bahr, P.E.C., Bell, D.R. ; 1987; Manson's tropical diseases; 19. Ausgabe, Ballière-Tindall, London
- Mao, S., Shao, B. ; 1982; Schistosomiasis control in the People's Republic of China.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **31**; 92-99.
- Matasha, E., Ntembelea, T., Mayaud, P., Saidi, W., Todd, J., Mujaya, B., Tendo-Wambua, L. ; 1998; Sexual and reproductive health among primary and secondary school pupils in Mwanza, Tanzania need for intervention; *AIDS Care*; . **10**; 571-582.
- Maurice, J. ; 1989; Women and tropical diseases report of a TDR meeting; *TDR News*; **28**; 1-3.
- Mawad, N.M., Hassanein, O.M., Mahmoud, O.M., Taylor, M.G. ; 1996; Schistosomal vulval granuloma in a 12 years old sudanese girl.; *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg*; **86**; 644-644.

- Mbugua,J.K., Bloom,G.H., Segall,M.M. ; 1995; Impact of user charges on vulnerable groups the case of Kibwezi in rural Kenya; *Soc.Sci.Med*; **41**; 829-835.
- Mburu,F.M. ; 1986; The African social periphery. *Soc.Sci.Med.* 22; 985-790.
- McIntosh, N. ; 2000; Human papillomavirus and cervical cancer. JHPIEGO Strategic Paper # 8; *JHPIEGO Corporation, Baltimore*
- Miyairi,K., Suzuki,M. ; 1913; On the development of *Schistosoma japonicum*. Tokyo Iji Shinshi , 1836. English Abstract. ; *in Warren K.S*; **1973**;
- Motti,P.G., Dallabetta,G.A., Daniel,R.W., Canner,J.K., Chipangwi,J.D., Liomba,G.N., Yang,L., Shah,K.V. ; 1996; Cervical abnormalities, human papillomavirus, and human immunodeficiency virus infections in women in Malawi; *J.Infect.Dis*; **173**; 714-717.
- Mouktar,M. ; 1966; Functional disorders due to bilharzial infection of the female genital tract.. ; *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth*; **73**; 307-310.
- Mühlens,P., Nauk,E., Vogel,H., Ruge,H. ; 1942; Krankheiten und Hygiene der warmen Länder.; ; Georg Thieme Verlag, Leipzig
- Munguti,K., Grosskurth,H., Newell,J., Senkoro,K., Mosha,F., Todd,J., Mayaud,P., Gavyole,A., Quigley,M., Hayes,R. ; 1997; Patterns of sexual behaviour in a rural population in north-western Tanzania; *Soc.Sci.Med*; **44**; 1553-1561.
- Nauk,E.G. ; 1967; Bilharziose Schistosomiasis; . *In Lehrbuch der Tropenkrankheiten*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Newton,R., Ngilimana,P.J., Grulich,A., Beral,V., Sindikubwabo,B., Nganyira,A., Parkin,D.M. ; 1996; Cancer in Rwanda. ; *Int.J.Cancer*; **66**; 75-81.
- Nikorowitsch,R., Sander,P., Locher,G. ; 1990; Bilharziose im Biopsiegut. ; *Der Pathologe*; **11**; 188-191.
- Nolan,C.R., Kelleher,S.P. ; 1988; Eosinophiluria.. ; *Clin.Lab.Med*; **8**; 555-556.
- Nosny,Y. ; 1963; La bilharziose génito - urinaire.. ; *Bull.Soc.Pathol. Exot*; **56**; 999-1048.

- Nouhou,P.H. , Mossi,A. ; 1996; Aspects anatomopathologiques de vingt-cinq cas de cancers "bilharziens" de la vessie.. ; *Bull.Soc.Pathol.Exot*; **89**; 181-184.
- Ojanuga,D.N., Gilbert,C. ; 1992; Women's access to health care in developing countries.. ; *Soc.Sci.Med*; **35**; 613-617.
- Okojie,C.E. ; 1994; Gender inequalities of health in the Third World.. ; *Soc.Sci.Med*; **39**; 1237-1247.
- Okonofua,F.E., Ojo,O.S., Odunsi,O.A., Odesanmi,W.O. ; 1990; Ectopic pregnancy associated with tubal schistosomiasis in a Nigerian woman.. ; *Int.J.Gynecol.Obstet*; **32**; 281-284.
- Olpp,E. ; 1929; Vom Internationalen Tropenkongreß in Kairo.. ; *Muench.Med.Wochenschr*; ;
- Padian,N.S., Shiboski,S.C., Jewell,N.P. ; 1991; Female to male transmsion of human immunodeficiency virus. ; *JAMA*; **266**; 1664-1667.
- Paraskevaïdis,E., Kalantaridou,S.N., Georgiou,I., Koliopoulos,G., Pappa,L., Malamou-Mitsi,V., Agnantis,J.J., Kitchener,H.C., Lolis,D.E. ; 2001; Spontaneous evolution of human papillomavirus infection in the uterine cervix.. ; *Anticancer Res*; **19**; 3473-3478.
- Parker,M. ; 1992; Re-assessing disability the impact of schistosomal infection on daily activities among women in Gezira Province, Sudan; *Soc.Sci.Med*; **35**; 877-890
- Parkin,D.M. ; 1994; Cancer in developing countries; *Cancer Surv*; **19-20**; 519-561
- Pattersen,B.K., Landay,A., Andersson,J., Brown,C., Behbahani,H., Jiyamapa,D., Burki,Z., Stanislawski,D., Czerniewski,M.A., Garcia,P. ; 1998; Repertoire of chemokine receptor expression in the female genital tract. Implications for Human Immunodeficiency Virus transmission. ; *Am.J.Pathol*; **153**; 481-490.
- Petridis,A.P. ; 1899; Deux cas de Bilharzia haematobia dans le tissue musculaire du col de l'utérus de la femme ; *Le Grèce Medicine*; **1**; 93-95.
- Picaud,A., Walter,P., Bennani,S., Minko Mi,E.D., Nlome Nze,A.R. ; 1990; Fallopian tube bilharziasis caused by Schistosoma intercalatum disclosed by hemoperitoneum

- Bilharziose tubaire a *Schistosoma intercalatum* revelee par un hemoperitoine..; *Arch.Anat.Cytol.Pathol*; **38**; 208-211
- Pinotti, J. A. ; 1994; Issues in health care services for women.. ; *Int.J.Gynaecol.Obstet*; **46**; 245-251.
- Plummer, F.A., Simonsen, J.N., Cameron, D.W., Ndinya-Achola, J.O., Kreiss, J.K., Gakinya, M.N., Waiyaki, P., Cheang, M., Piot, P., Ronald, A.R. ; 1991; Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1.. ; *J.Infect.Dis*; **163**; 233-239.
- Poggensee, G., Kiwelu, I., Weger, V., Göppner, D., Diedrich, T., Krantz, I., Feldmeier, H. ; 2000; Female genital schistosomiasis of the lower genital tract prevalence and disease-associated morbidity in northern Tanzania; . *J.Infect.Dis*; **181**; 1210-1213
- Poggensee, G., Krantz, I., Kiwelu, I., Feldmeier, H. ; 2000; Screening of Tanzanian women of childbearing age for urinary schistosomiasis validity of urine reagent strip readings and self-reported symptoms; *Bull.World Health Organ*; **78**; 542-548
- Poggensee, G., Mwangi, R., Solomon, M. ; 1999; Short Report School survey at Kambi ya Simba Primary School, Butu Primary School and Jipe Primary School, Mwanza District. Community Health Department, KCMC, Moshi, Tanzania.; ; ;
- Poggensee, G., Reimert, C.M., Nilsson, L.A., Jamaly, S., Sjastad, A., Roald, B., Kjetland, E.F., Helling-Giese, G., Richter, J., Chitsulo, L., Kumwenda, N., Gundersen, S.G., Krantz, I., Feldmeier, H. ; 1996; Diagnosis of female genital schistosomiasis by indirect disease markers determination of eosinophil cationic protein, neopterin and IgA in vaginal fluid and swab eluates; . *Acta Trop*; **62**; 269-280
- Polman, K., De Vlas, S.J., Van Lieshout, L., Deelder, A.M., Gryseels, B. ; 2001; Evaluation of density-dependent fecundity in human *Schistosoma mansoni* infections by relating egg counts to circulating antigens through Deming regression. ; *Parasitol.*; **122**; 161-167.
- Qian, Z.L., Deelder, A.M. ; 1983; *Schistosoma japonicum* immunological characterization and detection of circulating polysaccharide antigens from adult worms; *Exp.Parasitol*; **55**; 168-178

- Quinn,T.C., Wawer,M., Sewankambo,N., Serwadda,D., Li,C., Wabwire-Mangen,F., Meehan,M., Lutalo,T., Gray,R. ; 2000; Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 ; *N.Engl.J.Med*; **342**; 921-929.
- Qunhua,L., Jiawen,Z., Bozhao,L., Zhilan,P., Huijie,Z., Shaoying,W., Delun,M., Hsu,L. ; 2000; Investigation of association between female genital tract diseases and schistosomiasis japonica infection. ; *Acta Trop*; **77**; 179-183.
- Raikes, A, Shoo, R., Brabin, L. ; 1992; Gender-planned health services; *Ann.Trop.Med.Parasitol*; **86**; Suppl.1 19-23
- Raikes, A. ; 1989; Women's health in East Africa. ; *Soc.Sci.Med*; . **28**; 447-459.
- Rathgeber,E.M., Vlassoff,C. ; 1993; Gender and tropical diseases a new research focus; *Soc.Sci.Med*; **37**; 513-520.
- Reimert,C.M., Mshinda,H.M., Hatz,C.F., Kombe,Y., Nkulila,T., Poulsen,L.K., Christensen,N.O., and Vennervald,B.J. ; 2000; Quantitative assessment of eosinophiluria in Schistosoma haematobium infections a new marker of infection and bladder morbidity; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; **62**; 19-28.
- Reimert,C.M., Ouma,J.H., Mwanje,M.T., Magak,P., Poulsen,L.K., Vennervald,B.J., Christensen,N.O., Kharazmi,A., and Bendtzen,K. ; 1993; Indirect assessment of eosinophiluria in urinary schistosomiasis using eosinophil cationic protein ECP and eosinophil protein X EPX; *Acta Trop*; **54**; 1-12
- Renaud,D., Devidas,A., Develoux,M., Lamothe,F., Bianchi,G. ; 1989; Prevalence of vaginal schistosomiasis due to Schistosoma haematobium in an endemic vilage in Niger; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg*; **83**; 797.
- Renaud,R., Brettes,P., Castanier,C., Loubiere,R. ; 1972; Placental Bilharziasis.. ; *Int.J.Gynecol.Obstet*; **10**; 24-33.
- Reuben,R. ; 1993; Women and malaria special risks and appropriate control strategy; *Soc.Sci.Med*; **37**; 473-489.
- Riffenburgh,R.H., Olson,P.E., Johnstone,P.A. ; 1997; Association of schistosomiasis with cervical cancer detecting bias in clinical studies; *East Afr.Med.J*; **74**; 14-16

- Rodrigues,V., Piper,K., Couissinier-Paris,P., Bacelar,O., Dessen,H., Dessen,A.J. ; 1999; Genetic control of schistosome infections by the SM1 locus of the 5q31-q33 region is linked to differentiation of type 2 helper T lymphocytes. ; *Infect.Immun;* . **67**; 4689-4692.
- Rosen,Y., Kim,B. ; 1974; Tubal Gestation Associated with Schistosoma mansoni salpingitis.. ; *Obstet.Gynaecol;* **43**; 413-417.
- Rote Liste Service GmbH ; 2001; Rote Liste 2001; *Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*; ; Editio Cantor Verlag, Aulendorf
- Ruffer,M.A. ; 1910; Note on the presence of Bilharzia haematobia in Egyptian mummies of the twentieth dynasty 1200-1000 B.C.; *Br.Med.J.* ; **I**; 16.
- Ruffing,K.A., Hoppes,P., Blend,D., Cugino,A., Jarjoura,D., Whittier,F.C. ; 1994; Eosinophils in urine revisited.. ; *Clin. Nephrol;* **41**; 163-166.
- Rugemalila,J.B. ; 1991; Schistosomiasis. In; *Health and Disease in Tanzania*; Hrsg. G.M.P.Mwaluko, Harper Collins Academic, London
- Rugemalila,J.B., Lwambo,N.J.S. ; 1989; The epidemiology and control of schistosomiasis in Tanzania. ; *8th Annual Conference of the Tanzania Public Health Association, Dar Es Salaam.*; ;
- Rumbley,C.A. , Phillips,S.M. ; 2000; The schistosome granuloma an immunoregulatory organelle; *Microbes.Infect;* **1**; 499-504
- Sangare,M., Gaye,A., Diallo,P., Diouf,F., Diouf,A., Hojeige,A., Mendes,V., Diadhioiu,F. ; 1998; Peritoneal-tubal bilharziasis found during a cesarean section in the gynecologic and obstetric clinic in the University Hospital Center of Aristide Le Dantec.; *Contracept.Fertil.Sex;* **26**; I-IV
- Santos,A.T. ; 1984; The present status of schistosomiasis in the Philippines. ; *Southeast Asian J.Trop.Med.Public Health;* **15**; 439-445.
- Scheller,R. ; 1974; Genitalbilharziose und Extrauterin gravidität.. ; *Zbl. Gynäk;* **96**; 88-92.
- Schneider,A. ; 1993; Pathogenesis of genital HPV infection.. ; *Genitourin.Med;* **69**; 165-173.
- Schneider,D. Steyn,D.W. ; 2000; Genital schistosomiasis presenting as suspected ectopic pregnancy in the Western Cape.. ; *S.Afr.Med.J;* **90**; 609.

- Schonland,M.,Bradshaw,E. ; 1969; Some observations on cancer of the uterine cervix in Africans and Indians of Natal.. ; *S.Afr.J.Med.Sci*; **34**; 61-71.
- Schreck,R, Rieber,P., Baeuerle,P.A. ; 1991; Reaktive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NFkappaB transcription factor and HIV-1.. ; *EMBO J*; **10**; 2247-2258.
- Schroers,B., Peschen-van Issum,M., Reinert,R.R., Fuzesi,L., Biesterfeld, Winkler,M. ; 1995; Sterilität als Folge einer tubaren Schistosomiasis.. ; *Geburtshilfe Frauenheilkd*; **55**; 140-142.
- Senn,E.; 1931; Theodor Bilharz. Ein deutsches Forscherleben..; *Schriften des Deutschen Auslands-Instituts Stuttgart*; ; Ausland und Heimat Verlag, Stuttgart
- Sharma,S.D., Ziegler,O., Trussell,R.R. ; 1970; A case of schistosomiasis Bilharziasis haematobium of the cervix; *Acta Cytol*; **14**; 305-306.
- Shattock,R.J. ,Griffin,E. ; 1996; Mucosal transmission of human immunodeficiency virus. In; *The molecular biology of HIV/AIDS*.;Hrsg. A.Lever, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester
- Shekhar,K.C., Soh,E.B., Jayalakshmi,P. ; 2000; Upper genital schistosomiasis mimicking an ovarian tumour. ; *Med.J.Malaysia*; **55**; 371-375.
- Shennan,D.W., Gelfand,M. ; 1971; Bilharzia ova in cervical smears. A possible additional route for the passage of ova into water; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg*; **65**; 95-99.
- Sims,J.; 1994; Women, Health and Environment an anthology. World Health Organization, Genf.
- Stadecker,M.J. ; 1999; The development of granulomas in schistosomiasis genetic backgrounds, regulatory pathways, and specific egg antigen responses that influence the magnitude of disease; *Microbes.Infect*; **1**; 505-510.
- Stakewski,S., Schieck,E., Rehmet,S., Helm,E.B., Stille,W. ; 1987; HIV transmission from a male after only two sexual contacts...; *Lancet*; **ii**; 628
- Stubenrauch,F., Laimins,L.A.; 1999; Human papillomavirus life cycle active and latent phases; . *Semin.Cancer Biol.*; **9**; 379-386.

- Szela,E., Bachicha,J., Miller,D., Till,M., Wilson,J.B. ; 1993; Schistosomiasis and cervical cancer in Ghana.. ; *Int.J.Gynaecol.Obstet*; **42**; 127-130.
- Te Groen,L.J. ; 1939; 'N Geval van Bilharzia endomatritis met sware secundêre anemie..; *SAMJ*, 138-138
- Temmerman,M., Tyndall,M.W., Kidula,N., Claeys,P., Muchiri,L.,Quint,W. ; 1999; Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection.. ; *Int.J.Gynaecol.Obstet*; **65**; 171-181.
- The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV ; 1995; Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe results from 13 perinatal studies; *J.AIDS*; **8**; 506-510.
- Tilson,D., Larsen,U. ; 2000; Divorce in Ethiopia the impact of early marriage and childlessness; *J.Biosoc.Sci*; **32**; 355-372.
- Timyan,J., Brechin,S., Measham,D., Ogunleye,B. ; 1993; Acces to care more than a problem of distance; *In The health of women a global perspective*; Hrsg M.Koblinsky, Westview Press, Boulder, Co.
- Todd,J., Balira,R., Grosskurth,H., Mayaud,P., Mosha,F., Ka-Gina,G., Klokke,A., Gabone,R., Gavyole,A., Mabey,D., Hayes,R. ; 1997; HIV-associated adult mortality in a rural Tanzanian population. ; *AIDS*; **11**; 801-807.
- Twumasi,E.; 1983; Die gynäkologischen und geburtshilflichen Komplikationen der Schistosomiasis Bilharziose in Afrika.; *Dissertation, Universität Kiel*; ;
- Ulrich, M., Zuyleta, A., Caceres-Dittmar, G., Sampson, C., Pinard, M., Rada, E., Nacarid, A. ; 1993; Leprosy in women characteristics and repercussions; *Soc.Sci.Med*; **37**; 445-456.
- UNICEF ; 1989; The state of the World's children. Oxford University, Oxford
- United Nations ; 1998; AIDS, mortality and population change. Population Division, New York.

- United Nations ; 1999; The demographic impact of HIV/AIDS. Report on the Technical Meeting, New York, 10.11.1998. Population Division, Department of Economics and Social Affairs, New York
- United Nations Development Programme ; 1995; Human Development Report 1995. United Nations, New York.
- United States National Institutes of Health ; 1992; Opportunity for research on women's health. US Department of Health and Human Services, NIH Publication no 92-3457, Washington DC.; ; ;
- Van Ee,J.H., Polderman,A.M. ; 1984; Physiological performance and work capacity of tin mine labourers infested with schistosomiasis in Zaire... ; *Trop.Geogr.Med*; **36**; 259-266
- Van Lieshout,L., Polman,K., Gryseels,B., Deelder,A.M. ; 1998; Circulating anodic antigen levels in two areas endemic for schistosomiasis indicate differences in worm fecundity.. ; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg*; **92**; 115 –119.
- Van Dam,G. ; 1995; Circulating gut-associated antigens of *Schistosoma mansoni* biological, immunological, and molecular aspects. PhD thesis, Medizinische Fakultät, Universität Leiden;
- van Raalte,J.A., Venkataramaiah,N.R., Shaba,J.K. ; 1981; Bilharziasis of the female genital tract in Tanzania. ; *East Afr.Med.J*; **58**; 543-547.
- Vass,A.C.R., Lucey,J.J. ; 1982; Bilharzial granuloma of the fallopian tube. Case report.. *Br.J.Obstet.Gynaecol*; **89**; 867-869.
- Vidaver,R.M., Lafleur,B., Tong,C., Bradshaw,R., Marts,S.A. ; 2000; Women subjects in NIH-funded clinical research literature lack of progress in both representation and analysis by sex; *J.Womens Health Gend.Based Med*; **9**; 495-504.
- Ville,Y., Leruez,M., Picaud,A., Walter,P., Fernandez,H. ; 1991; Tubal schistosomiasis as a cause of ectopic pregnancy in endemic areas? - a report of three cases.. ; *Europ.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol*; **42**; 77-79.

- Vlassoff,C. ; 1997; The gender and tropical disease task force at TDR achievements and challenges; *Acta Trop*; **67**; 173-180.
- Vlassoff,C. ; 1999; A critical appraisal of IDRC-TDR gender and tropical diseases award. ; *Parasitol.Today*; **15**; 7-8.
- Vlassoff,C., Bonilla,E. ; 1994; Gender related differences in the impact of tropical diseases on women what do we know?; *J.Biosoc.Sci*; **26**; 37-53.
- Von Lichtenberg,F. ; 1987; Consequences of infections with schistosomes. In; *The biology of schistosomes. From genes to latrines.*; ; Hrsg. D.Rollinson, Academic Press, London.
- Vuong,P.N., Bayssade-Dufour,C., Albaret,J.L., Farhati,K. ; 1996; Histopathological observations in new and classic models of experimental *Schistosoma haematobium* infections. ; *Trop.Med.Int.Health*; **1**; 348-358.
- Waldron,I. ; 1976; Why do women live longer than men.? ; *Soc.Sci.Med*; **10**; 349-362.
- Waldron,I. ; 1983; Sex differences in human mortality the role of genetic factors; *Soc.Sci.Med*; . **17**; 321-333.
- Walker,A.R., Walker,B.F., Siwedi,D., Isaacson,C., Van Gelderen,C.J., Andronikou,A., Segal,I. ; 1985; Low survival of South African urban black women with cervical cancer.. ; *Br.J.Obstet.Gynaecol*; **92**; 1272-1278.
- Warren,K.S. ; 1973; Schistosomiasis The evolution of a medical literature. Selected abstracts and citations1952-1972; ; MIT Press, Cambridge, Massachussetts.
- Weinstock,J.V., Elliott,D., Metwali,A., Blum,A., Li,J., Qadir,K., Sandor,M. ; 1999; Immunoregulation within the granulomas of murine schistosomiasis mansoni.. ; *Microbes.Infect*; **1**; 491-498.
- Wilkins,H.A., Marshall,T.F. ; 1984; Time of collection of specimens for *Schistosoma haematobium* egg counts.. ; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg*; **78**; 278.
- Williams,C.D., Baumslag,N., und Jelliffe,D.B. ; 1985; Cultural factors. In; *Mother and Child Health. Delivering the services*; Oxford University Press, London.
- Wilson,R.A. ; 1987; Cercariae to liver worms development and migration in the mammalian host; . In *The biology of schistosomes. From genes to latrines*; Academic Press, London

Witkin,S.S., Jeremias,J., Ledger,W.J. ; 1989; Vaginal eosinophils and IgE antibodies to *Candida albicans* in women with recurrent vaginitis.. ; *J.Med.Vet.Mycol*; **27**; 57-58.

Woodruff,A.W. ; 1974; *Medicine in the tropics*. Churchill Livingstone, Edingburg

World Bank ; 1993; *World Development Report. Investing in Health*. World Development Indicators 1993. World Bank, Washington DC.

World Health Organization ; 1985; *The control of schistosomiasis report of a WHO expert committee*. World Health Organization, Techn. Rep. Ser. 728, Genf.

World Health Organization ; 1993; *The control of schistosomiasis. Second report of the WHO Expert Committee*. World Health Organization, Tech.Rep.Ser. 830, Genf.

World Health Organization ; 1994; *Technical definitions and commentary*. Informationspapier für die Internationale Bevölkerungs- und Entwicklungskonferenz, Kairo, Ägypten, 5. – 13. September 1994.

World Health Organization ; 1995; *The World Health Report 1995. Bridging the gaps*. World Health Organization, Genf.; ; ;

World Health Organization ; 1998; *Gender and Health a technical paper*; Hrsg. N. France, World Health Organization, Genf

World Health Organization ; 2001; *Schistosomiasis and soil-transmitted helminthic infections..* ; *Weekly Epidemiol.Rec*; **76**; 74-76.

Wright,E.D., Chipangwi,J., Hutt,M.S.R. ; 1982; *Schistosomiasis of the female genital tract. A histopathological study of 176 cases from Malawi..* ; *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg*; **76**; 822-829.

Youssef,A.F., Abdine,F.H. ; 1958; *Bilharziasis of the pregnant uterus*; *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth*; .. **65**; 991-994.

Youssef,A.F., Fayad,M.M., Shafeek,M.A. ; 1970; *Bilharziasis of the cervix uteri..* ; *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth*; **77**; 847-851.

Zolotar,A., Sandbank,U. ; 1962; Ectopic pregnancy associated with bilharzial salpingitis - Report of a case.. ; *Obstet.Gynaecol*; **19**; 669-671.

zur Hausen,H. ; 1996; Papilloma virus infections - a major cause of human cancers. ; *Biochim.Biophys.Acta*; **1288**; F55-F78.

zur Hausen,H. ; 1999; Papillomaviruses in human cancer. ; *Proc.Assoc.Am.Physicians*; **111**; 581-587.

Zwingenberger,K., Irschick,E., Siqueira Vergetti,J.G., Correia Dacal,A.R., Janssen-Rosseck,R., Bienzle,U., Huber,C., Feldmeier,H. ; 1989; Release of interleukin 2 and gamma interferon by peripheral mononuclear cells in human *Schistosoma mansoni* infection normalizes after chemotherapy.. ; *Scand.J.Immunol*; **30**; 463-471.



Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe genitale Bilharziose (FGS Working Group)

Feldmeier, H., Krantz, I., Helling-Giese, G., Rohrbach, C. ; 1996; Preventing cervical cancer - a global issue.. ; *Nature Med*; 2; 1054-1054.

Feldmeier, H., Correia Dacal, A.R., Martins, M.J., de Lima Soares, V., Martins, R. ; 1998; Genital manifestations of schistosomiasis mansoni important, but neglected; *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*; .. 93; 127-133.

Feldmeier, H., Krantz, I., Poggensee, G. ; 1994; Female genital schistosomiasis - a risk factor for transmission of HIV. ; *Int.J.STD AIDS*; 5; 368-372.

Feldmeier, H., Krantz, I., Poggensee, G. ; 1995; Female genital schistosomiasis a neglected risk factor for the transmission of HIV ?; *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg*; 89; 237-237.

Feldmeier, H., Krantz, I., Poggensee, G. ; 1998; Puberty and age-related profiles in schistosome infections - another hypothesis. ; *Parasitol.Today*; 14; 435.

Feldmeier, H., Krantz, I. ; 1993; A synoptic inventory of needs for research on women and tropical parasitic diseases. I. Application to urinary and intestinal schistosomiasis. ; *Acta Trop.*; 55; 117-138.

Feldmeier, H., Poggensee, G., Krantz, I., Helling-Giese, G. ; 1995; Female genital schistosomiasis. New challenges from a gender perspective; *Trop.Geograph.Med*; .. 47; 1-15.

Feldmeier, H., Poggensee, G., Krantz, I. ; 1993; A synoptic inventory of needs for research on women and tropical parasitic diseases. II. Gender-related biases in the diagnosis and morbidity assessment of schistosomiasis in women. ; *Acta Trop*; . 55; 139-169.*

Feldmeier, H., Poggensee, G., Rohrbach, C., de Aguiar Patricio, M.A., Nogueira Queiroz, J.A. ; 1997; Female genital schistosomiasis and Human Papilloma Virus HPV infection a dangerous relationship; *Virus Reviews and Research*; . 2; 119-121.

Feldmeier, H., Richter, J., Helling-Giese, G., Krantz, I. ; 1995; Reproductive tract infections and abortion among adolescent girls in rural Nigeria ; . *Lancet*; 345; 868-869.

Feldmeier, H., Helling-Giese, G., Poggensee, G. ; 2001; Unreliability of PAP smears to diagnose female genital schistosomiasis. ; *Trop.Med.Int.Hlth*; 6; 31-33.

Gundersen S, Kjetland E, Poggensee G, et al. ; 1996; Urine reagents strips for diagnosis of schistosomiasis in women of fertile age. ; *Acta Trop.*; 62; 281-287.

Helling-Giese, G., Feldmeier, H., Racz, P., Hickl, E. ; 1997; Die genitale Bilharziose der Frau Literaturübersicht und zwei Fallbeschreibungen. ; *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 57; 136-140.

Helling-Giese, G., Kjetland, E., Gundersen, S., Poggensee, G., Krantz, I., Feldmeier, H. ; 1996; Schistosomiasis in women manifestations in the upper reproductive tract; *Acta Trop*; 62; 225-238.

Helling-Giese, G., Sjaastad, A., Poggensee, G. et al. ; 1996; Female genital schistosomiasis FGS Relationship between gynecological and histopathological findings; *Acta Trop*; .. 62; 257-267

AUSGEZEICHNET MIT DEM ERSTEN PREIS BEIM INTERNATIONALEN WISSENSCHAFTWETTBEWERB VON 1992 DER WHO/TDR/IDRC „WOMEN AND TROPICAL DISEASES“

Kjetland, E., Poggensee, G., Helling-Giese, G. et al. ; 1996; Female genital schistosomiasis due to *Schistosoma haematobium*. Clinical and parasitological findings in women in rural Malawi; *Acta Trop*; 62; 239-255.

- Krantz, I., Feldmeier, H. ; 1996; Important, but neglected The health of young women in a tropical environment.; *Acta Trop*; 62; 199-200.
- Leutscher P, Raharisolo C, Pecarrere JL, et al. ; 1997; Schistosoma haematobium induced lesions in the female genital tract in a village in Madagascar. ; *Acta Trop.*; 66; 27-34.
- Poggensee, G., Reimert, C., Nilsson, L. et al. ; 1996; Diagnosis of Female Schistosomiasis by Indirect Disease Markers Determination of Eosinophil Cationic Protein, Neopterin and IgA in Vaginal Fluid and Swab Eluates; *Acta Trop.*; 62; 269-280.
- Poggensee, G., Feldmeier, H., Krantz, I. ; 1999; Schistosomiasis of the genital tract Public health impact; *Parasitol. Today*; 15; 378-38.
- Poggensee, G., Kiwelu, I., Krantz, I., Feldmeier, H. ; 2001; Presence of Schistosoma mansoni eggs in the cervix uteri of women in Mwanga District, Tanzania.. ; *Trans.Roy.Soc.Trop.Med. Hyg*; 95; 299-300.
- Poggensee, G., Kiwelu, I., Saria, M., Richter, J., Krantz, I., Feldmeier, H. ; 1998; Schistosomiasis of the lower reproductive tract without egg excretion in urine.. ; *Am.J.Trop.Med.Hyg*; 59; 782-783.
- Poggensee, G., Kiwelu, I., Weger, V., Göppner, D., Krantz, I., Feldmeier, H. ; 2000; Female genital schistosomiasis of the lower reproductive tract prevalence and schistosome-related morbidity; *J.Inf.Dis*; 181; 1210-1213.
- Poggensee, G., Krantz, I., Kiwelu, I., Feldmeier, H. ; 2000; Screening women in childbearing age for urinary schistosomiasis Validity of urine reagent strip readings and self-reported symptoms; *Bull.WHO*; 78; 542-548.
- Poggensee, G., Sabhelbali, S., Van Marck, E., Swai, B., Krantz, I., Feldmeier, H. ; 2001; The diagnosis of cervical genital schistosomiasis comparison of cytological, histopathological and parasitological examination.; *Am.J.Trop.Med.Hyg.*; 65; 233-236.
- Richter, J., Poggensee, G., Helling-Giese G. et al. ; 1995; Transabdominal ultrasound for the diagnosis of Schistosoma haematobium infection of the upper female genital tract a preliminary report; *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg*; .. 89; 500-501.

Richter, J., Poggensee, G., Kjetland, E. et al. ; 1996; Reversibility of lower reproductive tract abnormalities in women with *Schistosoma haematobium* infection after treatment with praziquantel - an interim report. ; *Acta Trop*; 62; 289-301.

Richter, J., Wagutsama, Y., Feldmeier, H. ; 1996; Sonographical screening for urinary tract abnormalities in patients with *S. haematobium* infection pitfalls in examination of pregnant women; *Bull. WHO*; 74; 217-221.



Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hermann Feldmeier gilt mein erster Dank, denn ohne ihn gäbe es diese Habilitationsschrift nicht. Herr Prof. Feldmeier hat mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt und mich auf meinem weiteren Werdegang unterstützt, begleitet. Er hat mir Mut gemacht, den Weg vom Erziehungsurlaub zurück zur wissenschaftlichen Arbeit zu wagen.

Prof. Dr. Ingela Krantz, Skaraborg Institute for Research and Development, Skövde, Schweden, danke ich für all die anregenden Diskussionen und Kommentare bei der Entwicklung der Projekte und der Erstellung der Manuskripte.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Bienzle, der mir über die Jahre hinweg am Institut für Tropenmedizin die Rahmenbedingungen für meine Arbeit geboten und meine Arbeit kontinuierlich unterstützt hat.

Prof. Dr. John Shao, Direktor des Kilimanjaro Christian Medical Center, Moshi, Tansania, gilt mein besonderer Dank. Ohne seine Unterstützung und seinen Zuspruch wäre das Projekt in Tansania nicht durchführbar gewesen.

Frau Dagmar Fengler-Dopp, Frau Ursula Börner und Herrn Eben Adusu, Institut für Tropenmedizin, danke ich für die gute Zusammenarbeit, Hilfsbereitschaft und Aufmunterung.

Dank an das „Kileo Team“. Mary Solomon („Mama Solomon“) half mir, nicht in alle Fettnäpfchen zu treten, die für mich bereitstanden. Ireen Kiwelu, Margret Saria,

Elena Kiwia, Lwice Macha, Haika Tarimo (KCMC) und den Mitarbeitern der Kileo Gesundheitsstation gilt mein ausdrücklicher Dank für die großartige Arbeit, die sie geleistet haben.

Den Bewohnern der Dörfer von Kileo, Kivulini und Usangi danke ich für ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen, und ihre Freundschaft, die sie mir über die Jahre entgegenbrachten.

Uli, Arwed und Lucas Poggensee gilt mein letzter Dank. Sie haben eine forschende und habitierende Ehefrau und Mutter mit viel Geduld ausgehalten, unterstützt (Dank für alle Reparaturen unter schwierigen Bedingungen) und im richtigen Augenblick aufgebaut, wenn mal wieder nichts klappte.



ANHÄNGE

- Anhang 1** Einverständniserklärung der Studienteilnehmerinnen
(Kiswaheli und englische Übersetzung)
- Anhang 2** Fragebogen der Schuluntersuchung (englische Übersetzung)
- Anhang 3** Erhebungsbogen der Haushaltsuntersuchung (englische Übersetzung)
- Anhang 4** Standardisierter Fragebogen der Studie zur genitalen Bilharziose
(englische Übersetzung)
- Anhang 5** Standardisierter Befundbogen der gynäkologischen Untersuchung
(englische Übersetzung)

Anhang 1

Einverständniserklärung der Studienteilnehmerinnen
(Kiswaheli und englische Übersetzung)

**Community Health Department
Kilimanjaro Christian Medical Center Tarehe:.....**

**Upimaji na matibabu ya kichocho kwa wanawake
kwa kutumia dawa aina ya praziquantel**

Kibali cha kukuomba kushiriki katika utafiti wa kichocho

Utakacho hitajika kufanya: -

- Kutoa mkojo
- Kutoa damu
- Kupimwa njia za uzazi

Madhara yanayoweza kutokea wakati wa utafiti huu: -

- Maumivu kidogo wakati wa kuchukua damu
- Maumivu wakati wakutoa kinyama kidogo kwenye njia ya uzazi
- Kutokwa na damu baada ya kuchukua kipimo
- Maumivu kidogo ya tumbo, kichefuchefu na labda kutapika wakati wa kumeza vidonge vya praziquantel

Tahadhari: -

- Tutajitahidi kwa hali ya juu kuhakikisha kwamba haya madhara hayataokea.
- Endapo yatatokea tutachukua kila tahadhari ya kuzizuia na kuzitibu hapo hapo zahanati na ikibidi utapelekwa KCMC.
- Itakubidi usifanye mapenzi kwa muda za siku tano lakini kama itakulazimu itabidi utumie kondom (mpira wa baba).

Maelezo kwa mume wa mke atakayeshiriki: -

Tunaamini kwamba watakao shiriki watakuwa wamewaeleza waume zao.

NB:

1. Tungependa kukuhakikishia kuwa hutapimwa ukimwi.
2. Endapo tutagundua unaugonjwa mwingine ambao hatuhusiani na utafiti huu kama magonjwa ya zinaa utatibiwa na matibabu ni bure.
3. Kushiriki kwako kwenye utafiti huu ni huru kabisa na unaweza kujitoa wakati wowote bila kupoteza faida yoyote unayopata kutokana na utafiti huu.
4. Maelezo yote utakayotueleza yatakuwa ni siri na hayataelezwa kwa mtu yoyote.

Anayejua kuandika

Asiyejua kuandika

Jina, Ukoo

Soma kwa muhusika

Sahihi.....

Sahihi.....

Translation

Community Health Department

Kilimanjaro Christian Medical Center Date.....

Examination for female genital schistosomiasis and
treatment with praziquantel

Informed consent for the schistosomiasis research

Examinations

- Urine examination
- Blood sample
- Gynaecological examination including biopsy

Possible side effects

- pain during vein puncture
- Painful gynaecological examination
- Bleeding after biopsy
- Dizziness, nausea, skin rash due to medicaments

Remarks

- Need of a signed informed consent
- Study participants are asked to show up at the dispensary in case any health problems occur in connection with the gynaecological examination and treatment, if necessary study participants are referred to KCMC
- refrain from sexual intercourse for five days. Condoms are provided.

Information for husband

If the study participant wishes a letter of information will be given for her husband.

NB

1. No HIV test will be done
2. Treatment for schistosomiasis and STDs are free of costs
3. Withdrawal from any project phase at any point of time possible without
4. Results of investigations will be treated confidentially

Study participant can read and write

Study participant can't write

Name, First name

Read and agreed

Signature

Fingerprint

Anhang 2

Fragebogen der Schuluntersuchung
(englische Übersetzung)

School Survey

Kileo Primary School and Kivulini Primary School

Recordno.

Mwanga District, Kilimanjaro Region

Name _____ Class _____ Date: _____

Symptoms perceived
during the last two weeks

Health problems
during the last two weeks

	Yes	No		Yes	No
Coughing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Malaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Skin problem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Eye problem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fever	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schistosomiasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abdominal pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Respiratory problem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloody urine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Investinal worms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloody stool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Degestive problem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrhoea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Where do you swim?			<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>		
			Mtindi	Kivulini	elsewhere

Do you help parents in the rice field ?

Yes	No

What are the symptoms of schistosomiasis ? _____

Child wears shoes ?

Yes	No

Anhang 3

Erhebungsbogen der Haushaltsuntersuchung
(englische Übersetzung)

Household Survey, Kileo and Kivulini, Mwangi District, Kilimanjaro Region

Recordno

Village

Kileo

Kivulini

Part

Kwamlaki A

Kwamlaki B

Barabarani

Senta

Mnoa

Kivulini

Misri

Mbaleni

Masaini

Balozi _____

Name (First line head of household)	Sex	Age	School	Does work in rice field

Continue on the back

Toilet

Permanent

Temporary

No toilet

Well

Unprotected

Protected

Rice field

Owner

Do not own plot

Rent Plot

Let plot

Work as seasonal worker

Time used to go to

	10 minutes	Up to 30 minutes	More than 30 minutes
Water pump			
Kivulini			
Mtindi Dam			
Rice field			
Main road			

Work in the ricefield

Activities	Father	Mother	Son	Daughter	Saisonal Worker
Hoeing					
Planting/Trans-planting					
Weeding					
Fertilising					
Pesticiding					
Harvesting					
Processing					

Market activity

Products _____

How often: _____

Market

Kileo/Kivulini Chekerini Himo Mwanga Kiboriloni Other places

Anhang 4

Standardisierter Fragebogen der Studie zur genitalen Bilharziose
(englische Übersetzung)

Female Genital Schistosomiasis

Kileo and Kivulini, Mwanga District, Kilimanjaro Region

Recordno: _____

1. Demography

Name, Surname

Village

- 1 = Kambi za Simba
- 2 = Jipe
- 3 = Butu

Balozi

Born in

Age (years)

Tribe

- 1 = Mpare
- 2 = Mchagga
- 3 = Other

Age when marrying (years)

Marital status

- 1 = married
- 2 = not married
- 3 = divorced
- 4 = widowed
- 5 = informal couple

Polygamy

- 1 = no
- 2 = yes

Religion

- 1 = Moslem
- 2 = RC
- 3 = Protestant
- 4 = Other

Education (class)

2. Reproductive Health

Are you pregnant?

1 = no
2 = yes

Exclusion criterion
for gynaecol.
examination

Number of pregnancies?

1 = no
2 = yes

Pregnancy complications

1 = no
2 = yes

Premature labor

Stillbirth

1 = no
2 = yes

Abortion

1 = no
2 = yes

Delivery complications

1 = no
2 = yes

Number of children alive

Age of the oldest child (years)

Age of the youngest child (years)

Do you wish another child?

1 = no
2 = yes

Do you have difficulties to
conceive?

1 = no
2 = yes

Since when (19..)

Have you had your
menstruations in the last
three months?

1 = no
2 = yes

If no, why not?

1 = pregnancy
2 = breast-feeding
3 = family planning
4 = menopause
5 = other

When did your last menstruation start (date)?

Usual duration of the menstruation (days)

Do you have actually menstrual
disorders?

1 = no
2 = yes

What problems do you have?
(**more than one symptom can be
named**)

1 = no
2 = yes

painful mensis

prolonged mensis

heavy bleeding

Intermenstrual bleeding

Intermenstrual bleeding

irregular mensis

Did you ever had the following problems?
(more than one symptom can be named)

painful menses

prolonged menses

heavy bleeding

Intermenstrual bleeding

irregular menses

When did you have your first sexual intercourse
(age in years)

Have you had the following symptoms
in the last two weeks?

Headache 1 = no
 2 = yes

Cough 1 = no
 2 = yes

Backache 1 = no
 2 = yes

Lower abdo. Pain 1 = no
 2 = yes

Dysuria 1 = no
 2 = yes

Bloody urine 1 = no
 2 = yes

fever 1 = no
 2 = yes

Vaginal discharge 1 = no
 2 = yes

Intermenstrual Bleeding 1 = no
2 = yes

post-coital bleeding 1 = no
2 = yes

Vaginal Discharge 1 = no
2 = yes

if yes 1 = whitish
2 = yellowish
3 = greenish
4 = bloody discharge
5 = bad smelling

Genital itching 1 = no
2 = yes

Have you ever had the following problems?

Lower abdo. Pain 1 = no
2 = yes

Fatigue (not able to work in fields) 1 = no
2 = yes

Loss of appetite 1 = no
2 = yes

Bloody urine 1 = no
2 = yes

Dysuria 1 = no
2 = yes

Vaginal discharge 1 = no
2 = yes

If yes 1 = whitish
2 = yellowish
3 = greenish
4 = bloody discharge
5 = bad smelling

Genital ulcer	1 = no 2 = yes	
Vaginal growth	1 = no 2 = yes	
Intermenstrual Bleeding	1 = no 2 = yes	
Post-coital Bleeding	1 = no 2 = yes	
Genital itching	1 = no 2 = yes	

3. Health seeking behaviour

Have you ever been in a hospital because of problems of the reproductive tract?
Where? For what reasons?

How do you think diseases like schistosomiasis can affect the reproductive tract?
How?

Have you ever been examined gynaecologically

1 = no
2 = yes

Are you willing to be examined gynaecologically? (Ask for reasons, if willing and if not willing!)

4. Water contact

From where do you fetch water

To drink?

1 = river
2 = well
3 = lake

To wash

1 = river
2 = well
3 = lake

Who is helping you to fetch water?

1 = daughter
2 = son
3 = husband
4 = other

Who is helping you to wash?

1 = daughter
2 = son
3 = other

Where do children swim?

Do girls usually swim usually?

1 = no
2 = yes

Anhang 5

Standardisierter Befundbogen der gynäkologischen Untersuchung
(englische Übersetzung)

Female Genital Schistosomiasis Research Project

Kileo and Kivulini, Mwangi District, Kilimanjaro Region

Gynaecological examination

Date:..... Record number

1. Macroscopic inspection

A. Vulva

*

Circuncision

- 1 = no
- 2 = clitorrectomy
- 3 = other

B. Perineum

*

C. Vagina

*

Location of lesions

Vaginal discharge

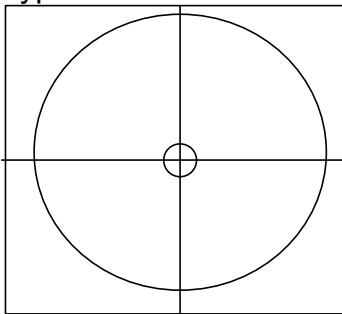
- 1 = nil
- 2 = mucoid
- 3 = purulent
- 4 = muco-purulent
- 5 = bloody
- 6 = contact bleeding

--

D. Cervix

Cervical discharge 1 = nil
2 = mucoid
3 = purulent
4 = muco-purulent
5 = bloody
6 = contact bleeding

Type and localization of lesions



Lesion size
1 = < 5 mm
2 = 5 - 10 mm
3 = 11 - 15 mm
4 = > 15 mm

Transformation zone
1 = normal
2 = abnormal
3 = ectopic transformation zone

Macroscopic findings

*

2. COLPOSCOPIC FINDINGS OF THE CERVIX

Epithelium

- 1 = intact
- 2 = swelling
- 3 = partially disrupted
- 4 = disrupted

Blood vessels

- 1 = intact
- 2 = disrupted

Iodine reaction

- 1 = staining
- 2 = not staining

3. CYTOLOGY

PAP 1: Slide No. _____

PAP 2: Slide No. _____

Smear

satisfactory for evaluation

Satisfactory but limited by

Unsatisfactory, repeat

Cervical smear

ASCUS

LSIL

HSIL

CA

Cells:

Comment

4. SUSPECTED STD

Polyp/papilloma

1 = no; 2 = condylomata acuminata;
3 = condylomata lata; 4 = molluscum
contagiosum; 5 = verruca vulgaris
6 = Kaposi)

Treatment:

Ulcer

(1 = no; 2 = chancroid - soft, tender; 3 =
syphilid chancre; 4 = herpes - blister -;
5 = donovaniosis (slow extending;
confluent); 6 = amoebiasis; 7 =
immunosuppression related; 8 =
excoriation)

Lymphadenopathy

(1 = no; 2 = with ulcer; 3 = with
chancroid; 4 = with syphilis chancroid;
5 = donovaniosis;
6 = lymphogranuloma venererum;
7 = related to HIV; 7 = TBC;
8 = malignancy)

Discharge

(1 = no; 2 = cervical discharge - yellow -
go; 3 = mucopurulent discharge -
chlamydia; 4 = greenish - trichomonas;
5 = fishy smell - bacterial vaginosis;
6 = whitish, cudded-milk-like;
candidiasis)

5. BIMANUAL EXAMINATION

Fundal

examination

(1 = not tender;
2 = tender)

Masses

(1 = none; 2 = r. adnex.
3 = l. adnex; 4 = fundal)

Right adnexal
examination

(1 = not tender;
2 = tender)

Left adnexal examination

(1 = not tender;
2 = tender)

7. TENTATIVE DIAGNOSIS
