

Aus dem Institut für Parasitologie und Internationale Tiergesundheit
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**UNTERSUCHUNGEN ZUM VORKOMMEN UND ZUR VERBREITUNG VON
MEDIKAMENTENRESISTENTEN TRYPANOSOMENPOPULATIONEN IN
RINDERHERDEN DER PROVINZ KÉNÉDOUGOU IM SÜDWESTEN VON
BURKINA FASO, WESTAFRIKA**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Tanja Woitag
Tierärztin aus Oldenburg

Berlin 2003
Journal-Nr. 2718

Gedruckt mit der Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. L. Brunnberg

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. K.H. Zessin

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. E. Schein

Dritter Gutachter: Prof. Dr. A.O. Heydorn

Deskriptoren: Trypanosomiasis – Drug Resistance – cattle – field studies –
Isometamidium – Diminazene – West Africa

Tag der Promotion: 23.05.2003

Meinen Eltern

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	5
2.1	TRYPANOSOMOSEN.....	5
2.1.1	TRYPANOSOMOSEN DER RINDER IN AFRIKA – DIE „NAGANA“	6
2.1.2	EPIDEMIOLOGIE DER NAGANA	6
2.1.3	PATHOLOGIE UND KLINIK	8
2.1.4	WIRTSCHAFTLICHE BEDEUTUNG DER NAGANA.....	8
2.2	DIE ERREGER DER NAGANA	10
2.2.1	<i>T. CONGOLENSE</i>	11
2.2.2	<i>T. VIVAX</i>	12
2.2.3	<i>T. BRUCEI</i>	12
2.3	TSETSEFLIEGE – VEKTOR DER NAGANA-VIEHSEUCHE.....	13
2.3.1	VORKOMMEN.....	13
2.3.2	KLASSIFIZIERUNG UND TAXONOMIE	13
2.3.3	MORPHOLOGIE UND BIOLOGIE	15
2.4	PARASITOLOGISCHE DIAGNOSE.....	16
2.4.1	BLUTAUSSTRICH.....	16
2.4.2	HCT	16
2.4.3	BCT	17
2.4.4	MAUSINOKULATION.....	17
2.4.5	WEITERE NACHWEISMETHODEN.....	18
2.5	BEKÄMPFUNGSSTRATEGIEN	18
2.5.1	BEKÄMPFUNG/KONTROLLE DES VEKTORS	18
2.5.2	TRYPANOTOLERANTE RINDER.....	19
2.5.3	BEKÄMPFUNG DER ERREGER.....	20
2.5.4	INTEGRIERTE BEKÄMPFUNG	22
2.6	CHEMORESISTENZ.....	23
2.6.1	DEFINITION	23
2.6.2	BERICHTE ÜBER RESISTENZEN	23
2.6.3	RESISTENZENTWICKLUNG	27
2.7	METHODEN ZUR BESTIMMUNG EINER CHEMORESISTENZ	29
2.7.1	IN-VIVO-NACHWEISVERFAHREN.....	29
2.7.1.1	Experimentelle Untersuchungen in Wiederkäuern	29
2.7.1.2	Felduntersuchungen.....	31
2.7.1.3	Experimentelle Untersuchungen in Mäusen.....	35

2.7.1.4	Experimentelle Untersuchungen in Tsetsefliegen	36
2.7.2	IN VITRO-KULTURVERFAHREN	37
2.7.3	ISMM-ELISA.....	38
2.7.4	POLYMERASE-KETTENREAKTION (PCR).....	38
3	MATERIAL UND METHODEN	39
3.1	BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHUNGSGEBIETES	39
3.2	UNTERSUCHUNGSPLAN	44
3.2.1	QUERSCHNITTSUNTERSUCHUNG	46
3.2.1.1	Untersuchungspopulation.....	46
3.2.1.2	Parasitologische Untersuchungstechniken.....	49
3.2.1.2.1	Blutentnahme	49
3.2.1.2.2	Blutausstrich	49
3.2.1.2.3	BCT und Hämatokrit	49
3.2.1.2.4	Stabilatgewinnung	49
3.2.1.2.5	EDTA-Vollblutproben für PCR-Untersuchungen	50
3.2.1.2.6	Serumgewinnung.....	50
3.2.1.3	Beurteilung der Körperkondition	50
3.2.1.4	Entomologische Untersuchungen.....	51
3.2.1.4.1	Auswahl der Fallenstandorte	51
3.2.1.4.2	Fallenart und Anzahl.....	51
3.2.1.4.3	Fliegendichte, -spezies, -infektionsrate und -alter	51
3.2.2	ISOMETAMIDIUMCHLORID-BLOCKBEHANDLUNGSSTUDIE	51
3.2.2.1	Untersuchungspopulation.....	51
3.2.2.2	Behandlungsplan.....	52
3.2.3	LANGZEITUNTERSUCHUNG	53
3.2.3.1	Untersuchungspopulation	53
3.2.3.2	Behandlungs- und Untersuchungsplan	54
3.3	STATISTISCHE METHODEN.....	55
4	ERGEBNISSE	56
4.1	QUERSCHNITTSUNTERSUCHUNG	56
4.1.1	ENTOMOLOGISCHE ERGEBNISSE.....	56
4.1.2	ZUSAMMENSETZUNG DER RINDERPOPULATION.....	57
4.1.2.1	Alterszusammensetzung in den vier Distrikten.....	57
4.1.2.2	Verteilung der Rinderrassen in den vier Distrikten	58

4.1.2.3	Verteilung der Geschlechter in den vier Distrikten	59
4.1.3	PARASITOLOGISCHE ERGEBNISSE.....	59
4.1.3.1	Trypanosomenprävalenzen	59
4.1.3.2	Trypanosomenspeziesverteilung	60
4.1.3.3	Trypanosomenprävalenzen in den Untersuchungsdörfern.....	62
4.1.3.4	Vergleich der Trypanosomenprävalenzen und der Fliegendichten	63
4.1.3.5	Beziehung zwischen Trypanosomenprävalenzen und Alter	66
4.1.3.6	Beziehung zwischen Trypanosomenprävalenzen und Rassen	66
4.1.3.7	Beziehung zwischen Trypanosomenprävalenzen und Geschlechtern	67
4.1.4	BETRACHTUNG DER HÄMATOKRITWERTE.....	67
4.1.4.1	Hämatokritwerte Trypanosomen-infizierter und nicht-infizierter Rinder.....	67
4.1.4.2	Hämatokritwerte in Abhängigkeit von der Trypanosomenspezies.....	68
4.1.4.3	Hämatokritwerte in den vier Distrikten.....	69
4.1.4.4	Hämatokritwerte Trypanosomen-positiver Rinder innerhalb der Altersgruppen	70
4.1.4.5	Hämatokritwerte Trypanosomen-positiver Rinder innerhalb der Rinderrassen ..	70
4.1.4.6	Hämatokritwerte Trypanosomen-positiver Rinder innerhalb der Geschlechter ..	71
4.1.5	KÖRPERGEWICHT	72
4.1.6	KÖRPERKONDITION	73
4.2	ISMM-BLOCKBEHANDLUNGSSTUDIE	74
4.2.1	PARASITOLOGISCHE ERGEBNISSE.....	74
4.2.1.1	Trypanosomenprävalenz zum Zeitpunkt der ISMM-Behandlung	74
4.2.1.2	Trypanosomenprävalenzen nach ISMM-Behandlung	76
4.2.1.3	Isometamidium-Fehlerrate.....	83
4.2.1.4	Diminazenazeturat–Fehlerrate	86
4.2.1.5	Inzidenz-Rate	89
4.2.1.6	Kumulative Inzidenz-Rate.....	91
4.2.2	BETRACHTUNG DER HÄMATOKRITWERTE.....	94
4.2.2.1	Hämatokritwerte zum Zeitpunkt der ISMM-Behandlung	94
4.2.2.2	Hämatokritwerte nach ISMM-Behandlung.....	95
4.2.3	RASSENEINFLUSS.....	97
4.2.3.1	Verteilung der Rinderrassen in den Untersuchungsherden.....	97
4.2.3.2	Beziehung zwischen Rasse und Trypanosomenprävalenzen	97
4.2.3.3	Beziehung zwischen Rasse und ISMM-Fehlerraten.....	99
4.2.4	GESCHLECHTSEINFLUSS.....	104
4.2.4.1	Beziehung zwischen Geschlecht und Trypanosomenprävalenzen	104
4.2.4.2	Beziehung zwischen Geschlecht, Altersgruppen und Hämatokritwerten	105

4.2.5	KÖRPERKONDITION	106
4.3	LANGZEITUNTERSUCHUNG	107
4.3.1	ENTOMOLOGISCHE ERGEBNISSE.....	107
4.3.2	PARASITOLOGISCHE ERGEBNISSE.....	108
4.3.2.1	Trypanosomenprävalenz zum Zeitpunkt der ISMM-Behandlung	108
4.3.2.2	Trypanosomenprävalenz nach ISMM-Behandlung	111
4.3.2.3	Isometamidium-Fehlerrate.....	114
4.3.2.4	Diminazenazetat-Fehlerrate	116
4.3.2.5	Vergleich der ISMM-Fehlerraten der ISMM-Blockbehandlungsstudie und der Langzeitstudie	118
4.3.2.6	Inzidenz-Rate	119
4.3.2.7	Kumulative Inzidenz-Rate.....	121
4.3.3	BETRACHTUNG DER HÄMATOKRITWERTE.....	122
4.3.3.1	Hämatokritwerte zum Zeitpunkt der Behandlung	122
4.3.3.2	Hämatokritwerte nach ISMM-Behandlung.....	123
4.3.4	RASSENEINFLUSS.....	125
4.3.4.1	Beziehung zwischen Rasse und Trypanosomenprävalenzen	125
4.3.4.2	Beziehung zwischen Rasse und ISMM-Fehlerraten.....	126
4.3.5	GESCHLECHTSEINFLUSS.....	128
4.3.5.1	Beziehung zwischen Geschlecht und Trypanosomenprävalenzen	128
4.3.5.2	Beziehung zwischen Geschlecht und Hämatokritwerten.....	129
4.3.6	KÖRPERKONDITION	129
4.3.7	KÖRPERGEWICHT	131
5	DISKUSSION	134
5.1	QUERSCHNITTSUNTERSUCHUNG	134
5.1.1	FLIEGENDICHTEN / TRYPANOSOMENPRÄVALENZEN IN RINDERN	134
5.1.2	VEKTORKAPAZITÄT / TRYPANOSOMENSPEZIES.....	136
5.1.3	HÄMATOKRITWERT / TRYPANOSOMENINFEKTION	137
5.1.4	RASSENEINFLUSS / TRYPANOSOMENINFEKTION	138
5.1.5	EINFLUSS VON ALTER, GESCHLECHT, KÖRPERGEWICHT UND KÖRPERKONDITION / TRYPANOSOMENINFEKTION	139
5.2	ISMM-BLOCKBEHANDLUNGSSTUDIE	139
5.2.1	TRYPANOSOMENPRÄVALENZEN VOR ISMM-BEHANDLUNG	139
5.2.2	TRYPANOSOMENPRÄVALENZEN NACH ISMM-BEHANDLUNG	140
5.2.3	HÄMATOKRITWERT / TRYPANOSOMENINFEKTION	140
5.2.4	RASSENEINFLUSS / TRYPANOSOMENINFEKTION.....	141

5.2.5	EINFLUSS VON ALTER, GESCHLECHT UND KÖRPERKONDITION / TRYPANOSOMENINFEKTION	142
5.2.6	ISMM-FEHLERRATE	142
5.2.7	INZIDENZ-RATE	143
5.2.8	DIMINAZEN-FEHLERRATE	144
5.2.9	KUMULATIVE INZIDENZ-RATE	145
5.3	LANGZEITSTUDIE	145
5.3.1	FLIEGENDICHTEN / TRYPANOSOMENPRÄVALENZEN IN RINDERN	146
5.3.2	VEKTORKAPAZITÄT / TRYPANOSOMENSPEZIES.....	146
5.3.3	HÄMATOKRITWERT / TRYPANOSOMENINFEKTION	147
5.3.4	RASSENEINFLUSS / TRYPANOSOMENINFEKTION	147
5.3.5	EINFLUSS VON ALTER, GESCHLECHT UND KÖRPERKONDITION / TRYPANOSOMENINFEKTION	148
5.3.6	KÖRPERGEWICHTSENTWICKLUNG	148
5.3.7	ISMM-FEHLERRATE	148
5.3.8	INZIDENZ-RATE	149
5.3.9	DIMINAZEN-FEHLERRATE	149
5.3.10	KUMULATIVE INZIDENZ-RATE	149
5.4	SCHLUSSBETRACHTUNG	150
6	ZUSAMMENFASSUNG – SUMMARY – RÉSUMÉ	155
6.1	ZUSAMMENFASSUNG	155
6.2	SUMMARY	157
6.3	RESUME.....	159
7	LITERATURVERZEICHNIS	161
	DANKSAGUNG	184
	LEBENS LAUF	185
	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	186

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. K.H. Zessin gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung des spannenden Themas, für seine Gesprächsbereitschaft und seine kritische Durchsicht der Arbeit.

Mein allerherzlichster Dank gilt Herrn Dr. P.-H. Clausen für die jederzeit gewährte ausgezeichnete und unermüdliche Beratung bei der Planung, Umsetzung und Auswertung dieser Arbeit. Seine fachkundige Begleitung, seine Geduld und seine engagierte Hilfestellung waren mir eine unersetzliche Hilfe bei der Abfassung und Korrektur dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn U. Tietjen, der mich in die Grundlagen der Trypanosomen-diagnostik einführte und mir viele wertvolle Tips für das Arbeiten im Feld mitgegeben hat.

Ferner gilt mein Dank den Mitarbeitern des Institutes für Biometrie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Herrn Dr. Rohn und Herrn Meyer für die Beratung und Hilfe bei der Datenauswertung.

Für die gastfreundschaftliche Aufnahme am CIRDES und jederzeit gewährte Hilfe danke ich dem Herrn Direktor Dr. S.M. Touré.

Für die Starthilfe in Burkina Faso danke ich Herrn Dr. B. Bauer und ganz besonders Frau B. Stachursky.

Für die Umsetzung und Meisterung dieser Arbeit gilt mein Dank Herrn Dr. I. Sidibé und Herrn I. Kaboré.

Ein ganz herzliches Dankeschön für die gute Zusammenarbeit, die Freundschaft und das Zusammenhalten auch in schwierigen Situationen gilt meiner Equipe – diese 18 Monate werden mir unvergesslich bleiben !

Ferner gilt mein Dank den Viehhaltern aus Kéné Dougou für ihre Mitarbeit und gewährte Gastfreundschaft.

Dem Bundesministerium für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung danke ich für die Bereitstellung der Mittel für das Projekt in Kéné Dougou.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihr immerwährendes Verständnis und Vertrauen in mich. Nur ihre unermüdliche Unterstützung und Ermutigung ließen mich diese Arbeit zu Ende bringen.

Lebenslauf

Name: Woitag, Tanja
Geburtsdatum: 21.02.69 in Oldenburg

Schulbildung

1975 - 1979: Grundschule Oldenburg
1979 - 1981: Orientierungsstufe Oldenburg
1981 - 1988: Gymnasium Hindenburgschule

Berufstätigkeit

1988 -1989: Freiwilliges Soziales Jahr
04/90 - 10/90: Evangelisches Krankenhaus Oldenburg /
Krankenschwesternschülerin
10/96 - 02/97: Wissenschaftliche Hilfskraft / Anatomisches Institut der
Tierärztlichen Hochschule Hannover
02/98 – 01/00 Anstellung als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für
Parasitologie und Internationale Tiergesundheit / FU Berlin
seit 01/01 bis heute Anstellung als Tierärztin im Lebensmittelinstitut des
Niedersächsischen Landesamtes für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit in Oldenburg

Studium

10/90 - 07/96: Tierärztliche Hochschule Hannover
Studium zur Tierärztin
12.09.1996: Approbation

Aufbaustudium Kurse

10/96 - 02/97: Tropenveterinärmedizin der Tierärztlichen Hochschule
Hannover
01.03.97 - 31.09.97 Weiterbildende Studien Tropenveterinärmedizin / FU Berlin /
Kompaktkurs / Training in Veterinary Epidemiology and
Animal Health Management

Promotion

seit 10/97 Beginn der Dissertation im Rahmen eines
drittmittelfinanzierten BMZ/GTZ-Forschungsprojektes:
„Epidemiology of Drug Resistance in Trypanosomes in West
Africa“ am Institut für Parasitologie und Internationale
Tiergesundheit / FU Berlin

Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und nur die erwähnten Quellen und Hilfen verwendet habe.

Die Arbeit ist erstmalig und nur an der Freien Universität Berlin eingereicht worden.

Tanja Woitag