

Aus dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene der
Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prävalenz und Morbidität intestinaler Helminthen und Protozoen,
sowie Nebenwirkungen nach antihelminthischer Therapie in einem
Fischerdorf in Nordostbrasilien

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Beate Schlosser
aus Neumarkt

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. O. Liesenfeld
2. Prof. Dr. med. H.-W. Presber
3. Prof. Dr. G. D. Burchard

Datum der Promotion: 18.09.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Einführung	6
1.2	Geographische, klimatische und demographische Beschreibung Brasiliens	7
1.3	Gesundheitsversorgung in Brasilien	7
1.4	Intestinale Parasiten	8
1.4.1	Charakteristika von intestinalen Helminthen und Protozoen	8
1.4.2	Prävalenz intestinaler Parasiten in Brasilien	11
1.4.3	Klinische Symptome	16
1.4.4	Prävention und Therapie	19
1.5	Fragestellung	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Charakterisierung des Studiengebietes	22
2.1.1	Nordostbrasilien und Alagoas	22
2.2	Die Gemeinde Feliz Deserto	22
2.2.1	Dorfstruktur und Bewohner	22
2.3	Studiendesign	24
2.3.1	Studiengebiet	25
2.3.2	Registrierung der Studienbevölkerung	26
2.3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.3.4	Studienpopulation	26
2.3.5	Sozioökonomische Faktoren der Studienbevölkerung	27
2.4	Stuhluntersuchung	28
2.4.1	Sammlung, Konservierung und Transport der Stuhlproben	28
2.4.2	Mikroskopische Stuhluntersuchung auf intestinale Helminthen und Protozoen	29
2.5	Erfassung von klinischen Symptomen	30
2.6	Antihelminthische Behandlung	31
2.7	Erfassung von Nebenwirkungen der antihelminthischen Therapie	32
2.8	Ethik	32

2.9	Datenauswertung/ Statistik	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation	34
3.2	Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen.	35
3.3	Polyparasitismus	36
3.4	Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz intestinaler Parasiten in der Studienbevölkerung	37
3.5	Altersspezifische Prävalenz einzelner Helminthenspezies in der Studienbevölkerung	39
3.5.1	<i>A. lumbricoides</i>	40
3.5.2	<i>T. trichiura</i>	41
3.5.3	Hakenwürmer	42
3.5.4	<i>S. mansoni</i>	43
3.5.5	<i>S. stercoralis</i>	44
3.6	Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von Protozoen	45
3.7	Klinische Symptomatik	48
3.8	Nebenwirkungen der antiparasitären Therapie	50
4	Diskussion	52
4.1	Alters - und Geschlechterverteilung	52
4.2	Allgemeine Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen in der Studienbevölkerung	53
4.3	Prävalenz intestinaler Helminthen	54
4.3.1	Prävalenz der intestinalen Helminthenspezies	54
4.3.2	Altersspezifische Prävalenz intestinaler Helminthen	56
4.3.3	Geschlechtsspezifische Prävalenz intestinaler Helminthen	57
4.4	Prävalenz intestinaler Protozoen	58
4.4.1	Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz intestinaler Protozoen	58
4.5	Klinische Symptomatik	59
4.6	Nebenwirkungen der antihelminthischen Therapie	61
5	Zusammenfassung	64
6	Literaturverzeichnis	66
7	Anhang	78

8	Abkürzungsverzeichnis	84
9	Lebenslauf	85
10	Danksagung	87
11	Erklärung	88

1 Einleitung

1.1 Einführung

Zwei Milliarden Menschen sind weltweit mit intestinalen Helminthen, Protozoen oder Schistosomen infiziert, 300 Millionen erkrankt^{1 2 3}. 40% aller tropischen Infektionserkrankungen (Malaria ausgeschlossen) werden auf intestinale Helminthen und Schistosomen zurückgeführt⁴. Lange wurde den intestinalen Helminthen und Protozoen in der Wissenschaft wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Zum einen handelt es sich um chronische, schleichende Erkrankungen, die nur in wenigen Fällen zur Hospitalisierung führen. Die klinischen Symptome sind unspezifisch und die Morbidität wurde als gering eingeschätzt. Zum anderen sind intestinale Parasitosen nahezu ausschließlich ein Gesundheitsproblem der armen Bevölkerung in Schwellen- oder Entwicklungsländern. Mittlerweile ist klar, dass intestinale Helminthen eine der weltweit häufigsten Ursache für eine defizitäre Entwicklung, physisch wie auch mental, sind. Der durch sie verursachte Schaden – bildungspolitisch und auch sozioökonomisch – wird als ebenso groß wie der durch Malaria und Tuberkulose verursachte Schaden angesehen^{5 6}.

In Anbetracht der großen Morbidität, sowie der sozialen und ökonomischen Folgen, wurde 2001 von der WHO der Beschluss gefasst, weltweit Programme zur Kontrolle und Prävention intestinaler Helminthen und Protozoen zu etablieren und zu intensivieren. So sollen bis 2010 mindestens 75% aller Schulkinder, sowie schwangere Frauen, in Endemiegebieten regelmäßig medikamentös behandelt werden⁵.

Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen in einem Fischerdorf in Alagoas, Nordostbrasilien zu erheben. Zudem wurde die mit den Parasiten assoziierte Morbidität in der Studienbevölkerung erhoben. Im Anschluss einer Massenbehandlung der Studienpopulation mit Ivermectin, Albendazol oder Mebendazol wurden, zur Evaluierung der Verträglichkeit der antihelminthischen Therapie, Nebenwirkungen der antiparasitären Therapie erfragt.

1.2 Geographische, klimatische und demographische Beschreibung Brasiliens

Brasilien ist mit 8547404 km² 24-mal größer als Deutschland; es umfasst 39 Breitengrade und ist Heimatland für 176 Millionen Menschen. Der Süden Brasiliens ist wohlhabend und stark europäisch beeinflusst. Mit seinen beiden Metropolen - Rio de Janeiro und Sao Paulo - gilt er als wirtschaftlicher und kultureller Mittelpunkt. Der Nordosten ist die ärmste Region Brasiliens. 90% der Bevölkerung des Nordostens leben auf 10% der Fläche dieser Region, an der fruchtbaren Küstenregion. Mehr als 50% der Landesfläche Brasiliens besteht aus Wald, 7.400 km Sandstrände begrenzen das Land zum Atlantischen Ozean an der Nord-, Ost- und Südküste⁷.

Brasilien erstreckt sich über fünf Klimazonen, die Temperaturen und Niederschlagsmengen variieren in den verschiedenen Regionen. Im Nordosten des Landes findet man ganzjährig konstant hohe Temperaturen (22 - 30°C). März bis August sind die Monate mit hohen Niederschlagsmengen.

54,4% der brasilianischen Bevölkerung sind „hellhäutig“ und meist europäischen Ursprungs, 40,1% haben gemischte Wurzeln; 4,9% sind afrikanischen und 0,5% asiatischen Ursprungs. Der Anteil der über 65-Jährigen liegt bei 6%, der 15-64-Jährigen bei 67% und 27% der Bevölkerung sind jünger als 14 Jahre. Etwa 60% der Bevölkerung lebt unter der Armutsgrenze, 10% der Bevölkerung verdient 48% des Arbeitseinkommens des Landes. Weitere 40% der Bevölkerung hingegen teilt sich von diesem Arbeitseinkommen 9,2%. Das Mindesteinkommen eines Arbeiters, das so genannte „salario minimo“, lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 380 Reals pro Monat (etwa 80 Euro) und wird von der Regierung zur Deckung der Grundbedürfnisse festgesetzt.

Der ärmste Bevölkerungsanteil lebt in sog. „favelas“, provisorisch konstruierte Hütten ohne Elektrizität oder fließendem Wasser. Hier ist die Analphabetenquote sehr hoch.

1.3 Gesundheitsversorgung in Brasilien

Die gesundheitlichen Probleme des Landes zeigen, dem sozioökonomischen Gefälle entsprechend, große Differenzen in den unterschiedlichen Landesteilen Brasiliens. Der reiche Südteil des Landes hat eine deutlich geringere Säuglingssterblichkeit und eine höhere

durchschnittliche Lebenserwartung als Nordostbrasilien. Eine mit dem deutschen System vergleichbare Krankenversicherung existiert nicht. In der Regel müssen Kosten für medikamentöse Versorgung selbst getragen werden.

Eine wichtige Rolle in der Gesundheitsversorgung spielt das „Programa Saude da Familia“ an dem etwa 90% der brasilianischen Gemeinden teilnehmen. Ziel dieses Programms ist es, marginalisierten Bevölkerungsgruppen eine angemessene medizinische Versorgung zu ermöglichen. 17.610 medizinische Teams versorgen 55 Millionen Bürger. Ein Team setzt sich aus einem Allgemeinmediziner, einem Zahnarzt, zwei Krankenpflegern, einer Krankenschwester und fünf Gesundheitsagenten zusammen. Die Gesundheitsagenten haben eine feste Zahl von Familien in ihrer Obhut. In ihren Aufgabenbereich fallen - neben monatliche Besuchen - Impfstatuskontrollen, Erinnerung an medizinische Notwendigkeiten und auch Gesundheitserziehung.

1.4 Intestinale Parasiten

1.4.1 Charakteristika von intestinalen Helminthen und Protozoen

Intestinale Helminthen sind mehrzellige, endoparasitische Organismen, die sich in drei große Gruppen einteilen lassen (Tabelle 1): Nematoden (Rundwürmer), Cestoden (Bandwürmer) und Trematoden (Saugwürmer). Spezifische Charakteristika der in dieser Studie untersuchten Helminthen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 1: Einteilung intestinaler Helminthen

Nematoden	Trematoden	Cestoden
<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Taenia sanguinata</i>
<i>Trichuris trichiura</i>		<i>Taenia solium</i>
Hakenwürmer		<i>Hymenolepsis nana</i>
- <i>Ancylostoma duodenale</i>		
- <i>Ancylostoma brasiliensis</i>		
<i>Enterobius vermicularis</i>		
<i>Strongyloides stercoralis</i>		

Unabhängig vom Infektionsmodus (siehe Tabelle 2) erreichen alle Nematoden auf verschiedenen Wegen den Darm und entwickeln sich dort zum adulten, Eier produzierenden, Wurm. Im Unterschied zu den anderen intestinalen Helminthen erfolgt die Eiablage von *E. vermicularis* perianal, nicht wie bei den anderen intestinalen Helminthen im Darm selber.

Die Infektion mit *Taenia saginata* oder *Taenia solium* erfolgt meist über einen Zwischenwirt (Rind, Schwein), seltener durch die direkte Aufnahme der Eier. Rinder und Schweine infizieren sich durch die orale Aufnahme der Eier, die Finnen siedeln sich in der Muskulatur an. Der Mensch als Endwirt infiziert sich durch den Verzehr von rohem, oder ungenügend gekochtem, Fleisch. Im Dünndarm des Menschen entwickeln sich die Eier zu einem fortpflanzungsfähigen Wurm.

Auch Schistosomen benötigen in ihrem Lebenszyklus einen Zwischenwirt, von *Schistosoma mansoni* ist dies die Süßwasserschnecke *Biomphalaria straminea*. Infektionsgefahr für den Menschen besteht somit bei Kontakt mit Süßwasser. In *B. straminea* entwickeln sich sogenannte „Cercarien“, welche die menschliche Haut penetrieren können und in das venöse System gelangen. Die Eiablage erfolgt im Bereich der Mesenterialvenen, vor allem in der Nähe der Pfortader.

Auch die intestinalen Protozoen (Einzeller) werden in weitere Untergruppen unterteilt: *Giardia lamblia* gehört zur Gruppe der Flagellaten, *Entamoeba histolytica* und *E. coli* zu den Amöben. Die Infektion erfolgt bei *G. lamblia*, *E. histolytica* und *E. coli* fäkal – oral durch mit Zysten kontaminiertes Trinkwasser oder Nahrung. Auch eine Weitergabe der infektiösen Zysten von Mensch zu Mensch ist möglich. Im Dünndarm entwickeln sich aus den Zysten die pathogenen Trophozoiten, die sich an das Darmepithel anheften und dort eine Entzündung auslösen können. Ausgeschieden wird die infektiöse Zystenform.

Tabelle 2: Charakteristika intestinaler Helminthen

	<i>A. lumbricoides</i>	<i>T. trichiura</i>	<i>S. stercoralis</i>	Hakenwürmer	<i>E. vermicularis</i>	Taenien	<i>H. nana</i>	<i>S. mansoni</i>
Infektionsmodus	Fäkal-oral	Fäkal-oral	Perkutane Penetration	Perkutane Penetration	Fäkal-oral, Autoinfektion	Verzehr von rohem Fleisch	Fäkal-oral	Perkutane Penetration
Vorkommen im Menschen	Dünndarm	Kolon	Dünndarm	Dünndarm	Kolon, Rektum	Dünndarm	Dünndarm	Kolon, Venen des GI Traktes
Lungenpassage	Ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Diagnostik	Eier im Stuhl	Eier im Stuhl	Larven im Stuhl	Eier im Stuhl	Eier im Perianalabstrich Würmer im Stuhl	Proglottiden im Stuhl	Eier im Stuhl	Eier im Stuhl
Zwischenwirt	Nein	nein	nein	nein	nein	Rind, Schwein	<i>Oryzaephilus surinamensis</i> (Getreidekäfer)	<i>Biomphalaria straminea</i> (Schnecken)

1.4.2 Prävalenz intestinaler Parasiten in Brasilien

1.4.2.1 Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von intestinalen Helminthen

Die Kombination aus tropischem Klima, hoher Bevölkerungsdichte und einem niedrigen sozioökonomischen Status führt in Entwicklungsländern zu einer hohen Prävalenz von intestinalen Helminthen und Protozoen^{8 9}. Die höchste Prävalenz und Intensität (=Anzahl der Eier in einem Gramm Stuhl) von intestinalen Helminthen findet sich im Schulkindalter, aber auch bei Kleinkindern ist die Prävalenzen intestinaler Helminthen meist hoch^{10 11 12 13}. Sowohl die Prävalenz als auch die Intensität der Infektionen mit intestinalen Helminthen flachen im Erwachsenenalter meist ab^{14 13}. Hakenwürmer haben, im Vergleich zu *T. trichiura* und *A. lumbricoides*, eine niedrige Prävalenz im Kleinkindalter; sie steigt erst im Schulkindalter an¹⁵. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz intestinaler Helminthen werden meist nicht gefunden¹⁶.

1.4.2.2 Prävalenz von *A. lumbricoides*, *A. duodenale* und *T. trichiura*

Das weltweite Vorkommen der drei häufigsten Helminthen - *A. lumbricoides*, *A. duodenale* und *T. trichiura* - wird auf jeweils über eine Milliarde geschätzt⁵. Aufgrund der klimatischen und sozioökonomischen Bedingungen sind im Nordosten Brasiliens intestinale Helminthen häufig¹⁷. Bei vielen Studien ist eine hohe Gesamtprävalenz intestinaler Helminthen (47 bis 99.6%), sowie hohe Prävalenzen der unterschiedlichen Parasiten (*A. lumbricoides*, *A. duodenale* und *T. trichiura*), beschrieben (Tabelle 3). Dennoch unterscheidet sich die Prävalenz der verschiedenen Erreger in den einzelnen Studien nicht unerheblich: Einfluss auf die Höhe der Prävalenz haben die Wahl der Altersgruppen, Risikoverhalten und Anbindung der Studienpopulation an das Gesundheitssystem, die klimatischen Bedingungen zum Untersuchungszeitpunkt und auch die Methode der Stuhluntersuchung. In den angeführten Studien wurden sozial schwächere Bevölkerungsschichten untersucht, also bezüglich des sozioökonomischen Faktors gut vergleichbar. Häufig ist beim Vergleich zwischen Stadt- und Landbevölkerung die Gesamtprävalenz wenig unterschiedlich, jedoch variiert häufig die Prävalenz einzelner Erreger. Eine Studie im Nordosten Brasiliens (Pernambuco, alle Altersgruppen) fand Prävalenzen intestinaler Parasiten von 71% bei der Stadtbevölkerung und von 92% bei der Landbevölkerung: *A. lumbricoides*, Hakenwürmer und *T. trichiura* waren bei der ländlichen Bevölkerung deutlich häufiger nachweisbar, hingegen bei der städtischen Bevölkerung mehr Protozoen¹⁸.

Die Relevanz klimatischer Faktoren belegt eine Studie in einem semiariden Gebiet in Nordostbrasilien¹⁹. *A. lumbricoides* und *T. trichiura* wurden dort in einer ländlichen Bevölkerungsgruppe (alle Altersgruppen) mit niedrigem sozialem Standard nicht nachgewiesen, die Prävalenz von Hakenwürmern lag unter 10%. Alle anderen aufgeführten Studien wurden in Gebieten mit feucht-heißem Klima durchgeführt und zeigen meist höhere Gesamtprävalenzen intestinaler Parasiten, vor allem aber die Prävalenz der intestinalen Helminthen ist in diesen Studien stets größer. Für die Prävalenz von Hakenwürmern wurde in vorangegangenen Studien zudem ein Anstieg in der Regenzeit beschrieben²⁰.

Im Süden Brasiliens werden auf Grund der besseren sozialen Begebenheiten und des gemäßigten Klimas niedrigere Prävalenzen erwartet als in Nordost- und Nordbrasilien²¹. So lag die Prävalenz intestinaler Helminthen in einer Dorfbevölkerung in Minas Gerais bei unter 20%²². Der sozioökonomische Status war vergleichsweise gut. In Gebieten mit niedrigem sozialem Status zeigen Studien aus dem Süden des Landes jedoch ebenfalls eine höhere Prävalenz intestinaler Parasiten (Tabelle 4).

1.4.2.3 Prävalenz von *Strongyloides stercoralis*

Weltweit wird die Anzahl der mit *S. stercoralis* Infizierten auf 100 Millionen geschätzt, vermutlich liegt die tatsächliche Häufigkeit höher²³. Technische Schwierigkeiten beim Nachweis und unregelmäßige Ausscheidung der Larven sind Ursache für die Ungenauigkeit der vorhandenen Daten²⁴. In Brasilien variiert die Prävalenz von *S. stercoralis* in Abhängigkeit des Klimas und anderer Faktoren. In den meisten Studien wird eine Prävalenz von unter 15% beschrieben^{25 26 27}.

1.4.2.4 Prävalenz von *E. vermicularis*, *H. nana* und Taenien

E. vermicularis kommt weltweit vor. Die Prävalenz in Brasilien wird mit unter 10% beziffert, bei Kleinkindern in Armutsgemeinden zum Teil auch bis 20%^{38 28}.

Auch die Prävalenz von *H. nana* ist gering, meist liegt sie 5%²⁹. Doch auch bei diesem Parasiten werden ausgeprägte Schwankungen der Prävalenz beobachtet, deutlich höhere lag die Prävalenz (14%) beispielsweise bei Obdachlosen im Bundesstaat Minas Gerais²².

Bedingt durch den Transmissionsmodus sind Rinder- oder Schweinebandwürmer verhältnismäßig selten. Weltweit sind schätzungsweise 40–60 Mill. Menschen mit *T. saginata*, 6 Mill. mit *T. solium* infiziert³⁰.

Tabelle 3 :Prävalenz intestinaler Parasiten in Nordostbrasilien, Übersicht ausgewählter Studien

Autor	Region	Sozialer Status	Prävalenz in %				Altersgruppen
			Gesamt	A.L.	A.D.	T.T.	
Zani et al. 2004 ³¹	Covas, Pernambuco	Dorfgemeinschaft	69	49	47	44,5	alle Altersgruppen (n=250)
Heukelbach et al. 2006 ³²	Balbino, Ceará	Fischerdorf	47,8	17,6	29,8	5,6	alle Altersgruppen (n= 409)
Brito et al. 2003 ³³	Jequie/Bahia	Kleinstadt	74.8	55,0	15,7	63,9	7 bis 17 Jahre (n=1709)
Gonçalves et al. 1990 ³⁴	SãoLourenço/ Pernambuco	Dorfgemeinschaft	99,6	61,9	80,2	69,9	alle Altersgruppen (n= 485)
Junior et al. 1985 ³⁵	Vila Palmeira Maranhao	Dorfgemeinschaft	nd	72	46	28	Vorschulkinder (n=285)
Fontes et al. 2003 ³⁶	SantoAntonio/ Alagoas	Dorfgemeinschaft	92	57	51,3	59,1	5 bis 18 Jahre (n=1020)
Ferreira et al. 1991 ³⁷	Xingu Park/ Grosso	Mato Indianersiedlung	89,9	20,3	82,6	0	Alle Altersgruppen (n=69)
Scolari et al. 2000 ³⁸	Ortigueira, Parana	Urbane Gruppe	22	12.5	5.1	5.8	Schulkinder 5-15 Jahre (n=236)
		Indianersiedlung	93	88	2	52	

A.L.: *A. lumbricoides*

A.D.: *A. duodenale*

T.T.: *T. trichiura*

nd : not done

Tabelle 4: Prävalenz intestinaler Parasiten im Süden Brasiliens

Autor	Region	Sozialer Status	Prävalenz in %			Altersgruppen	
			Gesamt	A.L.	A.D.		T.T.
Kobayashi et al ¹⁶	Holambra, Sao Paulo	Farmbewohner	70	<10	19,8	<10	alle Altersgruppen (n=222)
Morrone et al. 2004 ³⁹	Porto Alegre	Stadtrandgebiet	82,3	62	n.d.	58,2	Vorschulkinder (n=96)
Carneiro et al 2002 ²²	Minas Gerais	11 Dorfgemeinden	nd	12.2	5	5	Kinder <14 Jahren (n=1171)

A.L.: *A. lumbricoides*

A.D.: *A. duodenale*

T.T.: *T. trichiura*

nd : not done

1.4.2.5 Prävalenz von *Schistosoma mansoni*

74 Länder in Afrika, Asien und Amerika gelten als Endemiegebiet für *Schistosomen*⁴⁰. Ca. 200 Mill. Menschen weltweit sind infiziert, davon sind 50 bis 60% symptomatisch⁴¹. In Brasilien ist nur *S. mansoni* endemisch⁴². 30 Millionen Brasilianer leben in Risikogebieten, von diesen sind ca. 10 Mill. infiziert⁴³. Die vom Brasilianischen Gesundheitsministerium veröffentlichte Bilanz eines, seit Ende der 70er Jahre bestehenden Eradikationsprojektes, zeigte ein durchschnittliches Absinken der Prävalenz von 12,5% im Jahre 1979 auf 9,2% bis zum Jahre 2002⁴¹. Im Bundesstaat Alagoas und im Bundesdistrikt stieg im Untersuchungszeitraum die Prävalenz jedoch von 16 auf 19% bzw. von 1 auf 21%. Eine Ursache hierfür ist unklar⁴¹.

1.4.2.6 Prävalenzen der intestinalen Protozoen

Ebenso wie bei Helminthen ist das Vorkommen von Protozoen mit einem niedrigen sozialen Status und schlechten hygienischen Bedingungen vergesellschaftet⁴⁴. *G. lamblia* ist weltweit das häufigste intestinale Protozoon und kommt sowohl in Entwicklungs- als auch in Industrieländern vor^{45 46}. Auch bei Protozoen findet sich, wie bei den intestinalen Helminthen, die höchste Prävalenz im Kindesalter^{47 48}. Anders als bei intestinalen Helminthen ist die Prävalenz bei der städtischen Bevölkerung häufig höher als auf dem Land. Ursache hierfür ist die hohe Bevölkerungsdichte in der Stadt⁴⁹. Bei einem Vergleich zwischen Schulkindern einer Stadtbevölkerung, mit Schulkindern einer Landbevölkerung in Rolandia (Parana), war die die Landbevölkerung mit 26% weniger häufig mit *G. lamblia* infiziert als die urbane Vergleichsgruppe (38%)⁵⁰. Der soziale Standard und hygienisches Verhalten war bei beiden Gruppen vergleichbar schlecht. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine Studie im Bundesstaat Pernambuco/Recife¹⁸, wo 27% der untersuchten Stadtbevölkerung, aber nur 14,1% der vergleichbaren Landbevölkerung mit Protozoen infiziert waren. In beiden Gruppen war der sozioökonomische Stand niedrig.

Verlässliche Angaben zur weltweiten Prävalenz von *E. histolytica* existieren nicht. Walsh et al.⁵¹ schätzten die Anzahl Infizierter auf 480 Millionen, jedoch war zu diesem Zeitpunkt die Koexistenz einer pathogenen (*E. histolytica*) und einer apathogenen (*E. dispar*) Spezies noch nicht bekannt^{52 53 54}. Die apathogene Spezies *E. dispar*, die sich morphologisch nicht von *E. histolytica* unterscheidet, ist deutlich häufiger verbreitet⁵⁵. Studien, die nicht zwischen der pathogenen und apathogenen Spezies differenzieren, geben eine Gesamtprävalenz (*E. histolytica* und *E. dispar*) an. In Nordostbrasilien wurden bei Kindern mit niedrigem sozialen Standard und mangelhafter Hygiene

Prävalenzen zwischen 1,5 und 10% beschrieben^{56 57}. In einem Indianerreservat im Amazonas wurde - bei insgesamt hoher Prävalenz intestinaler Parasiten – bei 65% der Studienpopulation *E. histolytica* nachgewiesen²⁶. *E. coli* wird vermutlich auf Grund fehlender Pathogenität und damit fehlender therapeutischer Konsequenz kaum in Studien erwähnt.

1.4.3 Klinische Symptome

1.4.3.1 Symptomatik der Infektion mit intestinalen Helminthen

Die Mehrheit der Infektionen mit intestinalen Helminthen verläuft asymptomatisch¹⁴. Das Auftreten von Beschwerden wird bei hoher Wurmlast wahrscheinlicher⁵⁸. Auch Polyparasitismus (das zeitgleiche Auftreten von mehreren Parasiten) erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens so wie der Intensität von klinischen Beschwerden⁵⁹. Bei einer dauerhaften Besiedlung des Gastrointestinaltraktes mit Würmern kann es zu einer Einschränkung der Darmpassage und Störung des Verdauungssystems kommen⁶⁰. Die Symptome der Bilharziose entstehen nicht, wie bei den meisten Geohelminthen durch die Würmer selber, sondern durch deren Eier, die nach Endotheldurchtritt der Venolen, in denen sie abgelagert werden, granulomatöse Entzündungen der Leber oder des Darms auslösen können. Auch bei *E. vermicularis* ist die perianale Ablage der Eier Ursache der Symptomatik (Induktion eines heftigen Pruritus) und nur bei sehr starkem Befall entstehen gastrointestinale Symptome durch die Würmer selber (Tabelle 5). Ein aufgetriebenes Abdomen ist ein häufiges Merkmal bei Betroffenen. Der Entzug von Nährstoffen durch Helminthen kann zu Unter- und Mangelernährung sowie zu einer Anämie führen, und – nachfolgend - zu physischen und kognitiven Defiziten.

Tabelle 5: Akute und chronische Symptome bei Infektion mit intestinalen Helminthen

Parasit	Symptome
<i>A. lumbricoides</i>	<p>1. Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Flatulenz, abdominelle Schmerzen, Diarrhö, akute intestinale Obstruktion⁶¹</p> <p>2. Malnutrition: verminderte Resorption von Vit. A, C, Proteine, Laktose, Appetitlosigkeit</p> <p>3. Hepatobiliäres System: Cholangitis, Pankreatitis, Appendizitis</p> <p>4. Pulmonale Symptomatik: eosinophile Pneumonie, Löffler's Syndrom⁶²</p>
Hakenwürmer	<p>1. Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Flatulenz, abdominelle Schmerzen, Diarrhö</p> <p>2. Malnutrition : Anämie und Eisenmangel, Albuminmangel</p> <p>3. Pulmonale Symptomatik: trockener Reizhusten (selten)</p> <p>4. Dermatologische Symptome: Erythem und Pruritus an der Eintrittsstelle</p>
<i>T. trichiura</i>	<p>1. Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Flatulenz, abdominelle Schmerzen, Kolitis mit blutigen und schleimigen Diarrhöen, Rektalprolaps^{63 64}</p> <p>2. Malnutrition: Appetitlosigkeit, Physische und kognitive Defizite</p>
<i>S. stercoralis</i>	<p>1. Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Flatulenz, abdominelle Schmerzen, Obstipation, Diarrhö</p> <p>2. Dermatologische Symptome: juckendes Erythem an der Eintrittsstelle</p> <p>3. Immunsuppression: Hyperinfektionssyndrom⁶⁵</p>
<i>E. vermicularis</i>	<p>1. Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Diarrhö, Flatulenz, Abdominelle Schmerzen</p> <p>2. Dermatologische Symptom: Pruritus ani, Vulvovaginitis, Salpingitis</p>
<i>S. mansoni</i>	<p>1. Intestinale Schistosomiasis : Diarrhö, z.t. blutig und schleimig, Flatulenz, abdominelle Schmerzen , granulomatöse Mukositis⁶⁶</p> <p>2. Hepatische Schistosomiasis: periportale Fibrose mit portaler Hypertension⁶⁷</p> <p>3. sehr selten: neurologische und pulmonale Komplikationen</p>
Taenien	<p>1. Gastrointestinale Probleme: Diarrhö, abdominelle Schmerzen</p> <p>2. Cysticercose (T.solium): Neurocysticercose, Extraneurale Cysticercose</p>
<i>H. nana</i>	<p>1. Gastrointestinale Symptome: Diarrhö, Flatulenz, abdominelle Schmerzen</p>

Zahlreiche Studien (Tabelle 6) haben einen Zusammenhang zwischen einer chronischen Infektion mit intestinalen Helminthen und einem reduzierten Körperwachstum oder einer defizitären mentalen Entwicklung bei Kindern nachgewiesen^{68 69 70 71 72 73 74}. Neben Kindern sind auch schwangere Frauen außerordentlich durch intestinale Helmintheninfektionen gefährdet^{75 76}. Hakenwurminfektionen sind die Hauptursache chronischer Anämien in tropischen und subtropischen Gebieten⁷⁷. Eine Schwangerschaftsanämie kann durch Hakenwürmer, aber auch durch Infektion mit anderen Helminthen verstärkt werden und zu perinatalen Komplikationen und Totgeburten führen^{78 79 80}. Weiterhin werden intrauterine Wachstumsretardierung, geringes Geburtsgewicht, eine erhöhte perinatale Mortalität und ein erhöhtes Infektionsrisiko beschrieben. Die Anzahl von Frauen mit einer Hakenwurminfektion wird weltweit auf 44 Millionen geschätzt⁸¹.

Tabelle 6: Die Assoziation von Geohelminthen und Malnutrition in der internationalen Literatur

Autor	Population	Intervention	Ergebnis
Nokes et al. 1992 ⁸²	Jamaikanische Schulkinder	Albendazolbehandlung	Verbesserte Gedächtnisleistung
Boivin et al. 1993 ⁸³	Afrikanische Schulkinder	Mebendazol	Verbesserte Gedächtnisleistung
Hadju et al. 1996 ⁸⁴	Kinder aus Asien und Afrika	Pyrantel und Eisensubstitution	1. Appetitsteigerung 2. physische Entwicklung und Leistung verbessert
Romani et al. 1996 ⁸⁵	Kleinkinder aus Brasilien	Mebendazol und Eisensubstitution	Verbesserter Ernährungszustand

1.4.3.2 Symptomatik der Infektion mit intestinalen Protozoen

Auch bei Infektionen mit pathogenen intestinalen Protozoen verläuft ein beträchtlicher Anteil der Infektionen asymptomatisch⁸⁶. Bei *G. lamblia* Infektionen wird diese Anzahl auf 60% geschätzt. Ein unbekannter Teil der akuten Infektionen verläuft selbstlimitierend oder chronifiziert⁸⁷. Die symptomatische, akute Infektion manifestiert sich durch eine plötzlich einsetzende, meist wässrige Diarrhö, Fettstühlen, Tenesmen und Unwohlsein^{88 89}. Auch bei einer Infektion durch *E. histolytica* verläuft ein großer Teil asymptomatisch⁹⁰. Abhängig ist dies von verschiedenen Wirtsfaktoren (Alter, Genetische Disposition, Immunkompetenz). Die akute Infektion mit *E. histolytica* beginnt mit ähnlichen Symptomen wie die Giardiasis. Mögliche Symptome einer chronischen

Infektion mit den Protozoen sind in der Tabelle 7 zusammengefasst. In vielen Studien wurde, ebenso wie bei intestinalen Helminthen, ein Zusammenhang von chronischen Infektionen mit intestinalen Protozoen und kognitiven sowie physischen Entwicklungsdefiziten bei Kindern - als Folge einer Malnutrition - nachgewiesen⁹¹. *E. coli* gehört zu den apathogenen Protozoen, klinische Beschwerden werden durch diesen Parasiten nicht ausgelöst.

Tabelle 7: Symptome intestinaler Protozoen-Infektionen

Erreger	Symptome
<i>G. lamblia</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gastrointestinale Symptome weicher Stuhl, Fettstühle 2. Malabsorption von Laktose, Vitaminen, Fetten, Albumin 3. Signifikanter Gewichtsverlust ca. 10% der Körpergewichtes
<i>E. histolytica/E. dispar</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intestinale Form gastrointestinale Symptome: Flatulenz, Diarrhö selten: schwere Kolitis mit Perforation, Peritonitis; Amöbom Gewichtsverlust 2. Extraintestinale Form Amöbenleberabszess

1.4.4 Prävention und Therapie

Eine detaillierte Gesundheitsaufklärung gilt als wichtige Maßnahme zur Prävention der Infektionen mit intestinalen Helminthen und Protozoen⁹². Vor allem Schulkinder werden im Rahmen von Aufklärungskampagnen über Infektionswege, Anzeichen sowie Folgen einer Infektion, Präventions- und auch Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Neben den Aufklärungsmaßnahmen werden Massenbehandlungsprogramme vermehrt zur Bekämpfung der Prävalenz und Morbidität intestinaler Helminthen eingesetzt⁹³. Vor allem Schulkinder erhalten hierdurch regelmäßige eine antihelminthische Therapie.

Medikamente, die zur Behandlung intestinaler Parasiten eingesetzt werden, müssen neben einer guten Wirksamkeit eine gute Verträglichkeit und niedrige Kosten haben⁹⁴. Ziel einer medikamentösen Therapie ist die Eliminierung der adulten Würmer aus dem Gastrointestinaltrakt. Da die herkömmlichen Medikamente nicht gegen Parasiten in der Gewebspassage wirksam sind, ist in Endemiegebieten eine wiederholte Behandlung indiziert. Die von der WHO empfohlenen Medikamente zur Behandlung der Geohelminthen sind die Benzimidazole Albendazol (400mg/Tag über 3 Tage) und Mebendazol (200mg/Tag über 3 Tage)^{95 96}. Ihre Wirkung auf die verschiedenen Parasiten ist jedoch unterschiedlich gut und dosisabhängig^{97 98}. Für beide Medikamente ist eine gute Verträglichkeit berichtet, Nebenwirkungen sind selten und mild⁹⁹. Treten Symptome auf sind dies meist gastrointestinale Nebenwirkungen (Tenesmen, Meteorismus, Diarrhö etc.), seltener Schwindel, Konzentrationsstörungen oder Kopfschmerzen. Da für Albendazol und Mebendazol eine teratogene und embryotoxische Wirkung bei Ratten nachgewiesen wurde, wird die Behandlung von Schwangeren kontrovers diskutiert¹⁰⁰. Den Nutzen einer antihelminthischen Behandlung schwangerer Frauen zeigte eine Studie in Sri Lanka, bei der es durch eine Behandlung mit Albendazol und Mebendazol nach dem ersten Trimenon zu einer Reduktion der Totgeburtensrate und perinatalen Todesfällen kam¹⁰¹.

Im Vergleich zu Albendazol und Mebendazol liegen deutlich weniger Erfahrungen mit Ivermectin vor. Es gehört zur Gruppe der Avermectine und führt durch Blockade des Chlorideinstroms zum Tod¹⁰². Der routinemäßige Einsatz erfolgt zur Behandlung der Flussblindheit und anderer Filariosen¹⁰³. Ivermectin wies in mehreren Studien gute Wirksamkeiten gegen *A. lumbricoides*, *S. stercoralis* und gegen *T. trichiura* auf¹⁰⁴. Die Wirkung gegen Hakenwürmer wurde als verhältnismäßig schlecht bezeichnet¹⁰⁵. Jedoch konnten Heukelbach et al.³² 9 Monate nach Durchführung einer Therapie mit Ivermectin (2x 200 µg/Kg Körpergewicht im Abstand von 10 Tagen) eine Reduktion der Prävalenz von *A. duodenale* von 28,5 auf 7,7% nachweisen. Vorteil des Ivermectins gegenüber anderen Antihelminthika ist seine zusätzliche Wirksamkeit gegen einige Ektoparasiten wie Kopfläuse, kutane *Larva migrans*, oder Skabies^{106 107}. Eine Kontraindikation besteht für Kinder unter 5 Jahren, da Ivermectin möglicherweise die Blut-Hirn-Schranke überwindet und so neurotoxisch wirken könnte¹⁰⁸. In neueren Studien wurde jedoch über gute Verträglichkeit bei Kindern unter 5 Jahren berichtet¹⁰⁹. Obwohl für Ivermectin keine Teratogenität bekannt ist, besteht eine strenge Indikationsstellung in Schwangerschaft und Stillzeit¹¹⁰. Mittel der Wahl zur Behandlung der Schistosomiasis

ist Praziquantel (1 x 40 mg/kg/KG für 3 Tage)^{111 112}. Für die Behandlung der pathogenen Protozoen (*G. lamblia*, *E. histolytica*) kommt Metronidazol (800mg/Tag über 6 Tage) aus der Nitroimidazolgruppe zur Anwendung¹¹³.

1.5 Fragestellung

Intestinale Parasitosen sind ein großes Problem im brasilianischen Gesundheitssystem. Bisherige Studien haben vor allem die Häufigkeit von Helminthen und Protozoen in Krankenhäusern, Schulen oder Kinderhorten untersucht^{39 114}. Studien zur Prävalenz eines Bevölkerungsquerschnittes in einem Endemiegebiet sind jedoch selten und fehlen für den Bundestaat Alagoas. Auch gibt es wenige Studien, über die Helminthen oder Protozoen assoziierte Morbidität. Darüber hinaus ist die Verträglichkeit von Ivermectin nicht abschließend erforscht. Aus diesen Gründen wurden in der vorliegenden Dissertationsarbeit die folgenden Fragen bearbeitet:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von intestinalen Helminthen und Protozoen in einer ländlichen Bevölkerung im Nordosten von Brasilien?
2. Existieren alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz intestinaler Parasiten?
3. Gibt es eine Helminthen oder Protozoen assoziierte Morbidität und besteht ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz von intestinalen Parasiten und der Morbidität?
4. Welche Nebenwirkungen treten nach antihelminthischer Therapie auf, sind diese bei einem Antiparasitikum gehäuft, und besteht eine Assoziation von Nebenwirkungen mit der Präsenz einzelner Parasitenspezies?

2 Material und Methoden

2.1 Charakterisierung des Studiengebietes

2.1.1 Nordostbrasilien und Alagoas

Das Studiengebiet Alagoas liegt im Nordosten Brasiliens. Alagoas ist mit 27.933 km² der zweitkleinste Bundesstaat Brasiliens. Von den 2.817.903 Einwohnern leben 60% in der Hauptstadt Maceiò. Alagoas zählt zu den ärmsten Bundesstaaten des Landes. Der Anbau von Zuckerrohr, Tabak, Gemüse, Obst und der Tourismus sind die wichtigsten Einkommensquellen. Die Analphabetenrate liegt bei 45%.

2.2 Die Gemeinde Feliz Deserto

2.2.1 Dorfstruktur und Bewohner

Als Studiengebiet wurde das Fischerdorf Feliz Deserto gewählt. Es befindet sich etwa 130 km südlich von der Hauptstadt Maceio entfernt, an der Südküste Alagoas (Abbildung 1). Feliz Deserto umfasst eine Fläche von 92 km². Das Klima ist feucht tropisch. Die Temperaturen liegen zwischen 25 und 32° C. Die niederschlagsreichen Monate sind Juni und Juli, es kann jedoch auch in anderen Monaten zu heftigen Regenfällen kommen.

Feliz Deserto hat 4000 Einwohner, 75% von ihnen leben im Zentrum des Ortes. Die übrigen Bewohner leben in einem der vier „povoados“, ca. 500-5000 m vom Ortskern entfernt gelegene Siedlungen. Im Ortskern von Feliz Deserto sind die Straßen asphaltiert oder gepflastert. In den ärmeren Wohngebieten sind diese aus Lehm oder Sand. Im Bereich des Marktplatzes, wo überwiegend besser verdienende Familien wohnen, sind die Wohnhäuser stabil gemauert, haben einen kleinen Garten und sind sehr gepflegt. Je weiter man sich jedoch vom Ortskern entfernt desto ärmlicher werden die Häuser (Abbildung 2 und 3). Die meisten Haushalte haben fließendes Wasser und Elektrizität. Innerhalb des Hauses gelegene, sanitäre Anlagen finden sich nur in den besseren Wohngebieten. In den ärmeren Vierteln werden die Exkremete in der Natur abgesetzt.



Abbildung 1: Lage des Studiengbietes Feliz Deserto in Brasilien

Haupteinkommensquelle der Familien ist die Arbeit auf den Zuckerrohr- und Kokosnussfeldern. Der durchschnittliche Monatsverdienst der Bewohner Feliz Desertos liegt bei etwa 50 Euro. Ein Teil der Bevölkerung lebt vom Fischfang. Der Schulbesuch ist kostenlos und bis zu einem Alter von 15 Jahren Pflicht. Allerdings gehen nicht alle Kinder im schulpflichtigen Alter regelmäßig in die Schule.



Abbildung 2: Straßenbild in den armen Wohnvierteln Feliz Desertos



Abbildung 3: Typischer, außerhalb des Hauses gelegener Küchenbereich

2.2.1.1 Gesundheitsversorgung in Feliz Deserto

Die medizinische Versorgung wird durch die Mitarbeiter der gemeindeeigenen Gesundheitsstation (Posto de Saude) gewährleistet. Hier sind zwei Allgemeinärzte tätig. In regelmäßigen Abständen bieten Orthopäden, Gynäkologen, Zahnärzte und auch Psychologen, Sprechstunden an. Bei Problemfällen, die eine spezielle medizinische Versorgung erfordern, erfolgt ein kostenloser Transport ins 20 km entfernte Curitiba, in dem ein staatliches Krankenhaus mit verschiedenen Fachärzten vorhanden ist.

Im Rahmen des Programa Saude da Familia gibt es „Gesundheitsagenten“ (agentes da saude), die als Vermittler zwischen Gesundheitssystem und Einwohnern tätig sind. In regelmäßigen Abständen besuchen sie „ihre“ Familien, kümmern sich um die pflegebedürftigen oder älteren Bewohner, kontrollieren den Impfstatus der Bewohner, und wirken z.B. bei der Kontrolle von durch Insekten übertragenen Krankheiten mit.

Aufgrund seiner geographischen Lage, der sozioökonomischen Struktur und seines Klimas wurde eine hohe Prävalenz von Parasitosen bei der Bevölkerung erwartet, weshalb Feliz Deserto als ideales Studiengebiet erschien.

2.3 Studiendesign

Die Probensammlung und Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer Querschnittstudie im Zeitraum zwischen Mai 2003 und Februar 2004 als „door to door survey“. Die anschließenden Laboruntersuchungen erfolgten zwischen Februar und Mai 2004. Der

zeitliche Ablauf der Studie ist in der Abbildung 4 dargestellt.

Die in dieser Arbeit erörterte Thematik ist Teil einer umfangreicheren Studie zu intestinalen Parasitosen und Ektoparasitosen in Nordostbrasilien. In der vorliegenden Arbeit wurden Prävalenz und Morbidität intestinaler Helminthen und Protozoen in einem brasilianischen Endemiegebiet sowie Nebenwirkungen der Therapie mit Ivermectin bearbeitet. Der Schwerpunkt „Ektoparasitosen“ wurde von Anne Jackson^{115 116} und der hämatologische Schwerpunkt in der Doktorarbeit von Alexander Diederichs („Blutbildveränderungen bei Bewohnern eines Endemiegebietes für intestinale Helminthen und Ektoparasiten im Nordosten Brasiliens“ Medizinische Doktorarbeit, Charité Universitätsmedizin Berlin, 7.12.2007) bearbeitet. Zu einem späteren Zeitpunkt werden serologische Untersuchungen zur Prävalenz der Leishmaniose, Hepatitis A, Toxoplasmose und Toxocariasis erfolgen.

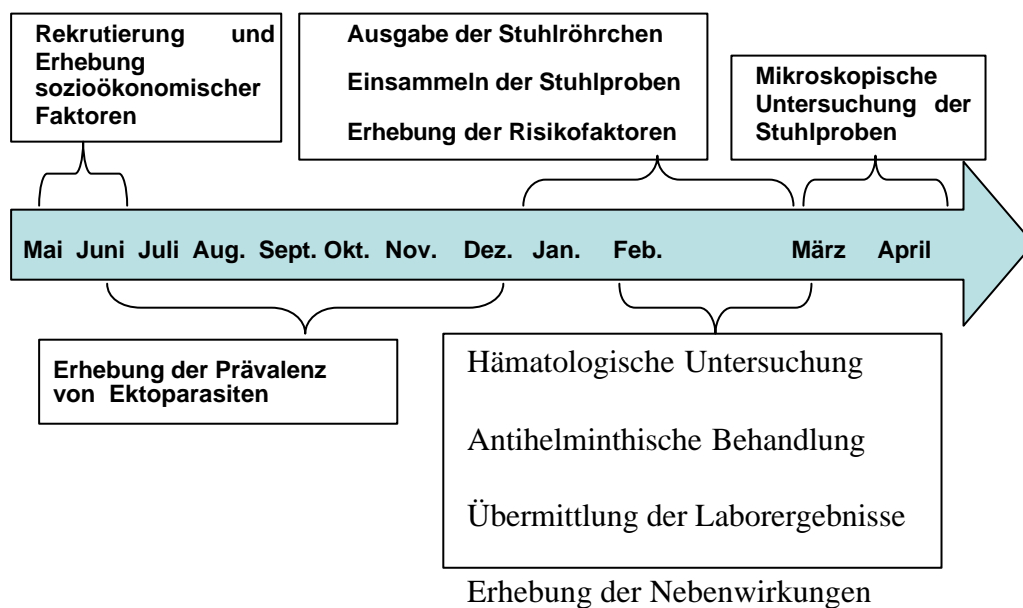


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf der Studie

2.3.1 Studiengebiet

Das Studiengebiet in Feliz Deserto wurde von Anne Jackson, durch stichprobenartige, orientierende Voruntersuchung auf Ektoparasitosen in der gesamten Bevölkerung, definiert. In dieser Voruntersuchung wurde in den sozial schwachen Gebieten von jeder Familie, in den sozial besser gestellten Wohngebieten in jedem zweiten Haushalt, mindestens ein

Mitglied auf Ektoparasiten untersucht. Erfasst wurde hierbei sowohl Prävalenz, als auch das Ausmaß des Parasitenbefalls. Als Studienpopulation wurden die Ortsteile Feliz Deserto ausgewählt, die in der Stichprobenuntersuchung die höchste Prävalenz und den stärksten Befall von Ektoparasiten gezeigt hatten. Dies waren der ca. einen Kilometer vom Dorfzentrum entfernt gelegen Weiler „Areiao“ und zwei Viertel im Dorfkern mit zusammen ca. 1200 Einwohnern.

2.3.2 Registrierung der Studienbevölkerung

Alle Familien im definierten Studiengebiet wurden in ihren Häusern besucht und über die Hintergründe, Ziele und Teilnahmebedingungen der Studie mündlich und anhand eines Schreibens informiert. Nach schriftlicher Zustimmung wurden alle Personen unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien registriert. Jeder Familie wurde eine Familiennummer, und jedem Individuum eine Personenidentifikationsnummer, zugeteilt. Erfasst wurden Vor und Nachname, Geschlecht, sowie Alter und Geburtsdatum. Die Vergabe der Familiennummern erfolgte in numerischer Reihenfolge.

2.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren Hauptwohnsitz im Studiengebiet und Anwesenheit in Feliz Deserto an mindestens fünf Nächten pro Woche in den letzten sechs Monaten. Verweigerung der Teilnahme, Wegzug aus dem Studiengebiet vor Abschluss der Studie, Wechsel des Hauptwohnsitzes oder der Aufenthalt im Studiengebiet an weniger als fünf Nächten/Woche wurden als Ausschlusskriterium definiert.

2.3.4 Studienpopulation

Im Studiengebiet wohnten zum Stichtag 1229 Menschen. 99 Individuen wurden aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen: 70 von den 99 Personen gaben keine Zustimmung zu der Studienteilnahme, 29 Personen waren an weniger als 5 Nächten im Studiengebiet. Somit wurden 1130 Personen in die Studie eingeschlossen.

An 1130 Personen wurde ein Stuhlbehälter ausgeteilt, der von 1042 (93%) Personen gefüllt zurückgegeben wurde. Da sich in drei Stuhlbehältern ein nicht als Stuhl erkennlicher Inhalt befand, wurden von 1039 Bewohnern (92%) Stuhluntersuchungen durchgeführt.

976 der Bewohner, die eine Stuhlprobe abgegeben hatten, konnten zu Lebensgewohnheiten und Risikofaktoren für intestinale- und Ektoparasiten befragt werden.

Die antihelminthische Therapie mit Albendazol, Mebendazol und Ivermectin erfolgte zeitgleich zur Blutentnahme. 890 Individuen erhielten eine antihelminthische Therapie, von eben so vielen wurde Blut abgenommen. Die Bewohner, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht angetroffen werden konnten, sowie die Personen, die eine medikamentöse Therapie ablehnten, wurden nicht behandelt. Die Erhebung der Nebenwirkung der antihelminthischen Therapie erfolgte mittels eines Interviews, in der Regel einen Tag nach der Behandlung. 84 der behandelten Personen wurden auch nach mehrfachen Versuchen nicht angetroffen; so konnten Nebenwirkungen von 806 Personen erfragt werden. In Tabelle 8 sind die Teilnehmerzahlen für alle Teilbereiche der Studie zusammengefasst.

Tabelle 8: Teilnehmerzahlen an unterschiedlichen Teilbereichen der Studie

Teilbereich	Teilnehmerzahl n (%)
Eingeschlossene Teilnehmer	1130 (100%)
Stuhlproben mikroskopisch untersucht	1039 (92%)
Klinische Symptome erfragt	976 (86%)
Blutabnahme	890 (79%)
Nebenwirkung erfragt	806 (71%)

2.3.5 Sozioökonomische Faktoren der Studienbevölkerung

In der Rekrutierungsphase wurden die sozioökonomischen Faktoren der Studienbevölkerung erhoben. Alle Studienteilnehmer hatten ihren Wohnort an einer Sand- oder Lehmstrasse, bei 86,3% bestand der Boden des Hauses aus einem festgetretenen Erdboden. Alle Studienteilnehmer waren an die öffentliche Wasserversorgung angeschlossen, in knapp 90% der Haushalte war eine Stromversorgung vorhanden. Zur Defäkation nutzten 260 Familien (98,8 %) die Natur oder an Gruben angeschlossene Latrinen, nur drei Haushalte waren an die öffentliche Abwasserversorgung angebunden. Jeweils zur Hälfte waren die Häuser aus Ziegeln oder Lehm erbaut. In 41% befand sich die Küche außerhalb des Hauses. Auskünfte zum Bildungsniveau ergaben einen Analphabetenanteil bei Bewohnern >15 Jahre von 21%. 66% der Bewohner (>15 Jahre)

hatten die staatlich vorgeschriebene Schulbildung („primeiro grau“ = Grundschule) nicht vollendet und nur 7,2% konnten einen, der Hochschulreife entsprechenden, Abschluss vorweisen.

2.4 Stuhluntersuchung

2.4.1 Sammlung, Konservierung und Transport der Stuhlproben

Im Dezember 2003 erfolgte die Verteilung der Stuhlbehälter. Jeder Proband erhielt einen Stuhlbehälter (80 ml, Utensilab, Maceio, Brasilien), welcher mit Personenidentifikationsnummer, dem Namen und – als Hilfestellung für Analphabeten - mit unterschiedlichen Farben gekennzeichnet war (Abbildung 5).

Am folgenden Tag wurden die Bewohner erneut aufgesucht, um den Stuhlbehälter einzusammeln. Konnte zu diesem Zeitpunkt von dem Studienteilnehmer noch keine Probe abgegeben werden, wurde der Teilnehmer erneut am dritten und siebten Tag nach der Verteilung der Behälter aufgesucht.



Abbildung 5: Die Stuhlbehälter mit Etiketten zur Identifikation

In den Behältern befand sich zur Konservierung und Fixierung ein MIF- Lösung (Merthiolat-Iod-Formaldehyd). 48 Liter MIF- Lösung (42% Mercurocromlösung (0,1%), 52% destilliertes Wasser, 5,2% Formaldehyd und 1% Glycerin) wurden im Labor ECMAL

(ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE ALAGOAS) Maceiò, Alagoas hergestellt. Das üblicherweise eingesetzte Merthiolat musste durch Mercurochrom ersetzt werden, da Merthiolat in Alagoas nicht erhältlich war. Der Schraubverschluss der Stuhlbehälter wurde zur weiteren Abdichtung mit Tesafilm umklebt. Die Lagerung der Probenbehälter erfolgte bis zur mikroskopischen Untersuchung in Pappkartons in einem Lagerraum bei ca. 18°-20°C.

2.4.2 Mikroskopische Stuhluntersuchung auf intestinale Helminthen und Protozoen

Die mikroskopischen Untersuchungen wurden im parasitologischen Labor des Universitätsklinikum Walter Cantitido (UFC) zwischen Februar und Mai 2004 durchgeführt. Die Aufarbeitung der Stuhlproben und die Mikroskopie erfolgte durch die B. Schlosser und A. Diederichs in Zusammenarbeit mit zwei medizinisch-technischen Assistenten der Universität.

Zur Untersuchung der Stuhlprobe wurde die Formalin – Äther Konzentrationsmethode nach Empfehlung der WHO gewählt¹¹⁷. Der Konzentrationsvorgang verlief nach folgendem Schema:

Formalin - Äther Konzentrationsmethode:

Von der fixierten Probe wurden etwa 2 ml durch eine Schicht Gaze in ein Zentrifugationsröhrchen gefiltert. Das Zentrifugationsröhrchen wurde bis zur 9ml Marke mit Formalin angefüllt. Danach wurden 3 ml Äther zugegeben, die Probe auf einem Mischrüttler vermischt und für 2 Min. bei 1000 U/Min. zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde bis auf den Bodensatz abgegossen und das Sediment im Röhrchen wurde mit 2 Tropfen Lugolscher Lösung angefärbt.

Von jeder konzentrierten Stuhlprobe eines Patienten wurden drei Objektträger mittels einer Pasteurpipette dünn bestrichen, mit einem Deckglas belegt und im Anschluss mikroskopisch untersucht (Abbildung 6). Zunächst wurden die zu untersuchenden Präparate in 100-facher, im Anschluss in 400-facher Vergrößerung durchgemustert. Von den drei Präparaten eines Studienteilnehmers wurden mindestens zwei Objektträger von zwei Untersuchern mikroskopiert, wobei der zweite Untersucher keine Kenntnis über das Ergebnis der ersten Untersuchung hatte. Das Ergebnis wurde auf einem Formular dokumentiert, die Eingabe in das Datenverarbeitungssystem erfolgte zu einem späteren

Zeitpunkt.

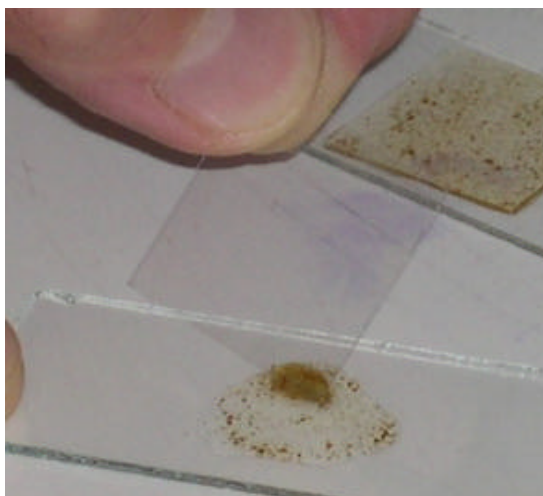


Abbildung 6: Präparation der Objektträger mit sedimentierter Stuhlprobe

2.4.2.1 *Qualitätskontrolle*

Zur Qualitätskontrolle wurden von den 3117 Objektträgern 10% durch ein Zufallsverfahren ausgewählt. Von diesen Proben wurde erneut ein Präparat hergestellt und mikroskopiert. Bei gleichen Ergebnissen wurde das Resultat der Probe in den Datensatz integriert. Bei divergierenden Ergebnissen wurden die Ergebnisse von Original und Kontrolle zusammengefasst.

2.5 Erfassung von klinischen Symptomen

Zur Erfassung der Morbidität in der Studienbevölkerung wurde ein familienbezogener und ein individueller Fragebogen erstellt. Die Befragung erfolgte in Form eines strukturierten Interviews zwischen Januar und Februar 2004. Der individuelle Bogen (siehe Anhang) fokussierte auf chronische klinische Symptome (Tabelle 9). Weiterhin wurden Fragen zum individuellen Hygieneverhalten, Kontakt zu Tieren und Impfstatus gestellt. Für die Beantwortung des Familienfragebogens (siehe Anhang) war das Familienoberhaupt zuständig. Bei Abwesenheit wurde das Familienmitglied befragt, welches für die Führung des Haushaltes in der Familie zuständig war. Hier wurden Nahrungsgewohnheiten, Zubereitung der Nahrung, Tierhaltung und Waschgewohnheiten erfragt.

Tabelle 9: Definition der chronischen Beschwerden

Symptom	Definition
Abdominelle Schmerzen	Chronische oder rezidivierende Schmerzen im Abdomen
Diarrhö	>3 /Tag breiiger oder wässriger Stuhlgang
Obstipation	< 3 /Woche harter Stuhlgang
Aufgetriebenes Abdomen	Pralles, gespanntes Abdomen, Meteorismus
Konzentrationsstörungen	Schwierigkeiten bei der geistigen Fokussierung auf Aufgaben oder Gesprächsinhalte
Müdigkeit/Leistungsschwäche	Erhöhtes Schlaf - oder Ruhebedürfnis, verminderte Leistungsfähigkeit bei körperlichen Tätigkeiten
Appetitlosigkeit	Verminderte Lust zur Nahrungsaufnahme, fehlendes Hungergefühl

2.6 Antihelminthische Behandlung

Vor der antihelminthischen Behandlung wurden Blutproben für hämatologische und serologische Untersuchungen gewonnen. Jeder Proband wurde vor der Therapie hinsichtlich möglicher Kontraindikationen einer Behandlung befragt; konnte eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden oder wurde zum aktuellen Zeitpunkt gestillt, wurde auf eine Behandlung verzichtet. Die Therapie erfolgte bei 672 Teilnehmern (75%) mit einmalig Ivermectin (200µg/kg/KG; Filmtablette, Revectina, Solvay Farma, Sao Paulo). 83 (9,3%) Kinder (<5 aber >3 Jahren) wurden mit 400 mg Albendazol (Eskazole, GlaxoSmith Kline, 400mg 1mal täglich als Tablette oder Saft) und 51 (5,7%) Kinder (<3 Jahre) mit Mebendazol (Vermox, Janssen Cilag, 100mg, 2x täglich, über 3 Tage als Suspension) behandelt. Die Medikamenteneinnahme erfolgte in Gegenwart einer der Doktoranden. Ivermectin wurde von der Firma Solvay, Mebendazol und Albendazol von der Gesundheitsverwaltung (Secretaria de Saúde) in Feliz Deserto kostenlos zur Verfügung gestellt. Bei mikroskopischem Nachweis von *S. mansoni* oder *G. lamblia* wurden den Bewohnern eine Behandlung mit Praziquantel (1x 40mg/kg/KG über 3 Tage) bzw.

Metronidazol (800mg über 6 Tage) durch Prof. Soares zugeführt. Teilnehmer, bei denen eine mikrozytäre, hypochrome Anämie diagnostiziert wurde, erhielten Eisen-II-Sulfat (200mg/Tag) oral, für drei Monate.

2.7 Erfassung von Nebenwirkungen der antihelminthischen Therapie

Am Tag nach der Blutabnahme wurden die Studienteilnehmer über das Ergebnis der Blutbilduntersuchung informiert (Abbildung 7). Jeder Studienteilnehmer erhielt eine Kopie des Ergebnisses. Bei diesem Besuch wurden die Studienteilnehmer zu Nebenwirkungen der antihelminthischen Therapie befragt. Dokumentiert wurden klinische Symptome, die nach der Medikamenteneinnahme von dem Bewohner wahrgenommen wurden. Mittels offener Fragen wurde zunächst allgemein nach Beschwerden gefragt, anschließend gezielt nach folgenden Symptomen: Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schwindel, Pruritus, Müdigkeit oder Appetitminderung. Zusätzlich wurde gefragt, ob der Abgang von Würmern im Stuhl beobachtet worden war.



Abbildung 7: Übergabe der Ergebnisse der Blutuntersuchung und Erfragung von Nebenwirkungen

2.8 Ethik

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission an der Escola de Ciências Médicas de Alagoas (ECMAL) in Maceió genehmigt. Vor Beginn der Studie wurde den Teilnehmern das Prozedere erklärt, jedes Familienoberhaupt erhielt zudem eine schriftliche Erklärung über den geplanten Ablauf und das Ziel der Untersuchungen. Jeder Proband stimmte der

Studienteilnahme durch Unterschrift einer Einverständniserklärung zu. Bei Minderjährigen erfolgte die Zustimmung und Unterschrift durch einen Erziehungsberechtigten. Jeder Haushalt erhielt eine Kopie der Einverständniserklärung.

Die Teilnahme oder Verweigerung an der Studie wurde jedem Bewohner, der die Einschlusskriterien erfüllte, freigestellt. Aus einer Nichtteilnahme ergaben sich keine negativen Konsequenzen für den Betroffenen. Jedem Bewohner des Studiengebietes wurde unabhängig von einer Teilnahme eine kostenlose antihelminthische Therapie angeboten. Auch nach gegebener Zustimmung konnte die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne weitere Konsequenzen abgebrochen werden.

Der Teil der Dorfbevölkerung von Feliz Deserto, der nicht zur Studienpopulation gehörte, wurde im Zuge einer Massenbehandlung nach Abschluss der Studie ebenfalls kostenlos mit Ivermectin, bzw. mit Albendazol oder Mebendazol, behandelt.

2.9 Datenauswertung/ Statistik

Alle Daten erfolgte wurden in das Epi Info Programm (Version 6.04d., CDC, Atlanta, GA, USA) eingegeben und auf Eingabefehler überprüft. Die Berechnung der Prävalenzen und entsprechenden 95% Konfidenzintervallen erfolgte mit dem Epi-Info-Modul. Zum Vergleich von relativen Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Ein p Wert <0,05 galt als statistisch signifikant. Ebenso wurde die Odds Ratio mit dem Epi-Info-Modul berechnet. Weiterhin wurde Excel (Microsoft Excel Version 2007 WIN) für Berechnungen und Erstellung von Diagrammen genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation

Tabelle 10 beschreibt die Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation. 53% der Studienteilnehmer waren Frauen, 47% Männer. Die Studienpopulation bestand zu einem großen Anteil aus Kindern und Jugendlichen, der Anteil der unter 15 Jährigen betrug knapp 46%. Die Geschlechterverteilung war in den Altersgruppen weitgehend ausgeglichen.

Tabelle 10: Alters- und Geschlechterverteilung in der Studienpopulation (n=1039)

Altersgruppen	Gesamtpopulation n (%)	Männer n (%)	Frauen n (%)
< 5	129 (12,4%)	60 (46,5%)	69 (53,4%)
5 bis 9	187 (18,0%)	93 (49,7%)	94 (50,2%)
10 bis 14	160 (15,3 %)	82 (51,2%)	78 (48,7%)
15 bis 19	88 (8,4 %)	47 (53,4%)	41 (46,5%)
20 bis 39	267(25,7%)	113 (42,3%)	154 (57,6%)
40 bis 59	149 (14,3 %)	66 (44,3%)	83 (55,7%)
> 59	59 (5,6 %)	30 (50,8%)	29 (49,1%)
Gesamt	1039 (100%)	491 (47,2%)	548 (52,7%)

3.2 Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen.

In Tabelle 11 ist die Prävalenz von intestinalen Parasiten in der Studienpopulation dargestellt. Insgesamt waren bei 76,7% der Studienteilnehmer intestinale Parasiten nachweisbar. Intestinale Helminthen (70,5%) waren signifikant ($p < 0,05$) häufiger als intestinale Protozoen (27,2%).

Tabelle 11: Prävalenz von intestinalen Helminthen und Protozoen in der Studienpopulation mit 95% Konfidenzintervallen (n=1039)

Nachweis von	Anzahl absolut (n)	Prävalenz in % (95%KI)
intestinalen Helminthen	732	70,5 (67,7 - 73,2)
intestinalen Protozoen	283	27,2 (24,6 – 30,1)
mindestens einer Helminthen- oder Protozoenspezies	797	76,7 (74,0 - 79,2)

Tabelle 12 zeigt die geschlechtsspezifische Prävalenz intestinaler Parasiten. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz der intestinalen Helminthen oder Protozoen zwischen Männern und Frauen ($p > 0,05$).

Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Prävalenz von intestinalen Helminthen und Protozoen mit 95% Konfidenzintervallen (n=1039)

Geschlecht	Anzahl absolut (n)	Prävalenz in % (95% KI)
Frauen (n=548)	412	75,5 (71,3 – 78,8%)
Männer (n=491)	385	78,4 (74,5 – 81,9%)

Die Prävalenz der verschiedenen Helminthen- und Protozoenspezies ist in Tabelle 13 dargestellt. Mit 54,2% war *A. lumbricoides* die häufigste intestinale Helminthenspezies, gefolgt von Hakenwürmern (37,5%) und *T. trichiura* (31,9%). Deutlich seltener waren *S. stercoralis* (6%) und *S. mansoni* (7,7%) nachweisbar. *Taenia spp.* konnte in keiner Stuhlprobe nachgewiesen werden. Intestinalen Protozoen *E. histolytica* bzw. *E. dispar* (12,7%), *E. coli* (12,9%) und *G. lamblia* (9,6 %) wurden vergleichbar häufig nachgewiesen.

Tabelle 13: Häufigkeit intestinaler Helminthen und Protozoen in der Studienbevölkerung (n=1039) mit 95% Konfidenzintervallen (95% KI)

Parasit	Anzahl absolut (n)	Anteil in % (mit 95% KI)
<i>A. lumbricoides</i>	563	54,2 (51,1- 57,2)
<i>T. trichiura</i>	331	31,9 (29,0 - 34,8)
<i>Hakenwürmer</i>	390	37,5 (34,6 - 40,6)
<i>S. stercoralis</i>	58	5,6 (4,3 – 7,2)
<i>S. mansoni</i>	80	7,7 (6,2 - 9,5)
<i>E. vermicularis</i>	3	0,3 (0,1 - 0,9)
<i>H. nana</i>	4	0,4 (0,1 - 1,1)
<i>E. histolytica/dispar</i>	132	12,7 (10,8 – 14,9)
<i>E. coli</i>	134	12,9 (11,0-15,1)
<i>G. lamblia</i>	100	9,6 (7,9–11,6)

3.3 Polyparasitismus

Der Vergleich von Mono- vs. Polyparasitismus ist in Tabelle 14 dargestellt. Polyparasitismus war doppelt so häufig anzutreffen wie Monoparasitismus (69 vs 31%, $p < 0,05$). Sechs verschiedene Parasitenspezies wurden nur bei 4 Studienteilnehmern nachgewiesen (0,5%). 37 % der mehrfach infizierten Teilnehmer (n=549) hatten eine Doppelinfektion mit *A. lumbricoides* und Hakenwürmern, 35,5% eine Doppelinfektion aus *T. trichiura* und *A. lumbricoides*. Bei 19% konnten alle drei genannten Helminthen gefunden werden.

Tabelle 14: Häufigkeit von Mono- vs. Polyparasitismus bei Bewohnern mit mindestens einem Parasiten in der Stuhlprobe (n=797)

Anzahl intestinaler Parasitenarten	Anzahl absolut n	Anteil in %
1 Parasitenspezies	248	31
2 Parasitenspezies	262	33
3 Parasitenspezies	180	23
4 Parasitenspezies	66	8
5 Parasitenspezies	37	5
6 Parasitenspezies	4	0,5

3.4 Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz intestinaler Parasiten in der Studienbevölkerung

Abbildung 8 zeigt die altersspezifische Verteilung des Befalls mit intestinalen Parasiten. Insgesamt hatten 70% der Kleinkinder (< 5 Jahre) eine intestinale Parasitose. Die Prävalenz wies ein Maximum von 87% bei den 5-9-Jährigen auf und war bei den 10-14- (83%) bzw. 15-19-Jährigen (86%) fast ebenso hoch. Insgesamt war die Prävalenz bei den 0-19-Jährigen signifikant höher als bei den >20-Jährigen ($p < 0,05$). Die Prävalenz bei Erwachsenen (>20 Jahre) lag bei 60 – 70% und damit ähnlich hoch wie bei Kleinkindern.

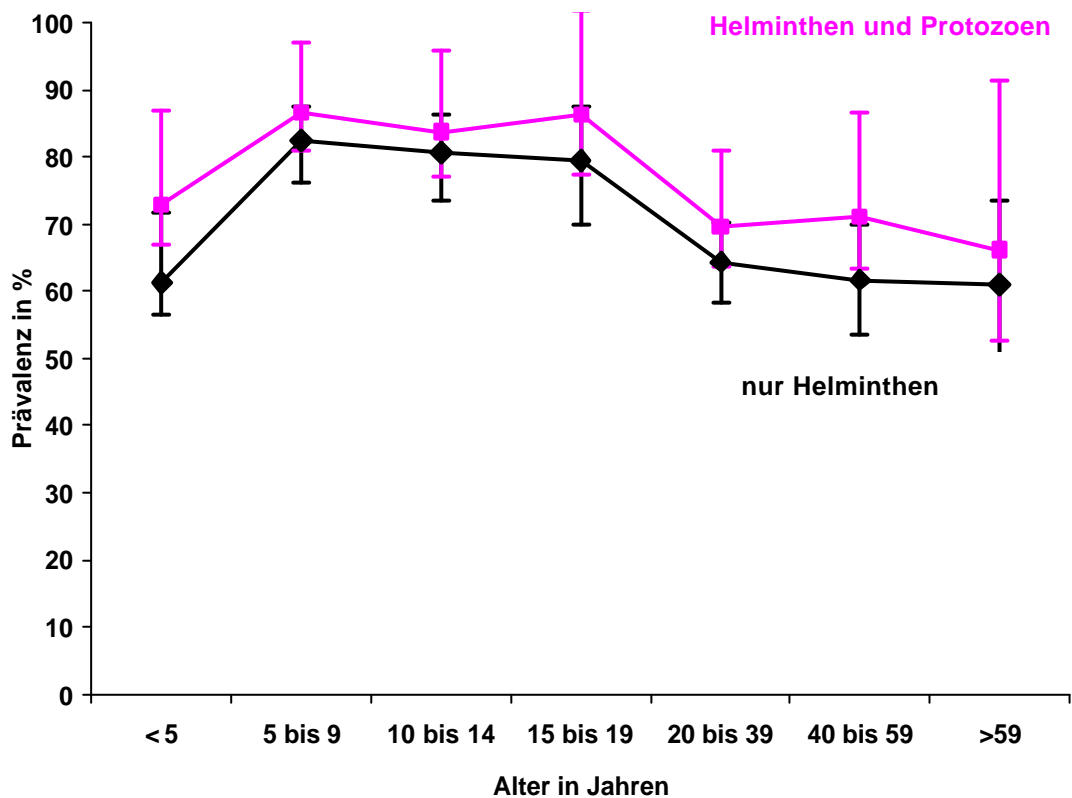


Abbildung 8: Prävalenz von intestinalen Helminthen und Protozoen in den untersuchten Altersgruppen mit 95% Konfidenzintervallen.

Abbildung 9 stellt die geschlechtsspezifische Prävalenz von intestinalen Helminthen in Abhängigkeit des Alters dar. Mädchen hatten in den ersten fünf Lebensjahren signifikant häufiger intestinale Helminthen als Männer ($p < 0,05$). Die Prävalenz war bei den weiblichen Teilnehmern in der Altersgruppe der 5-9 Jährigen signifikant höher als in allen anderen Altersgruppen ($p < 0,05$). Bei den männlichen Bewohnern wurde die maximale Prävalenz intestinaler Parasiten bei den 15-19-Jährigen nachgewiesen, welche signifikant höher war als in den anderen Altersgruppen ($p < 0,05$) und auch signifikant häufiger als bei gleichaltrigen Mädchen ($p < 0,05$).

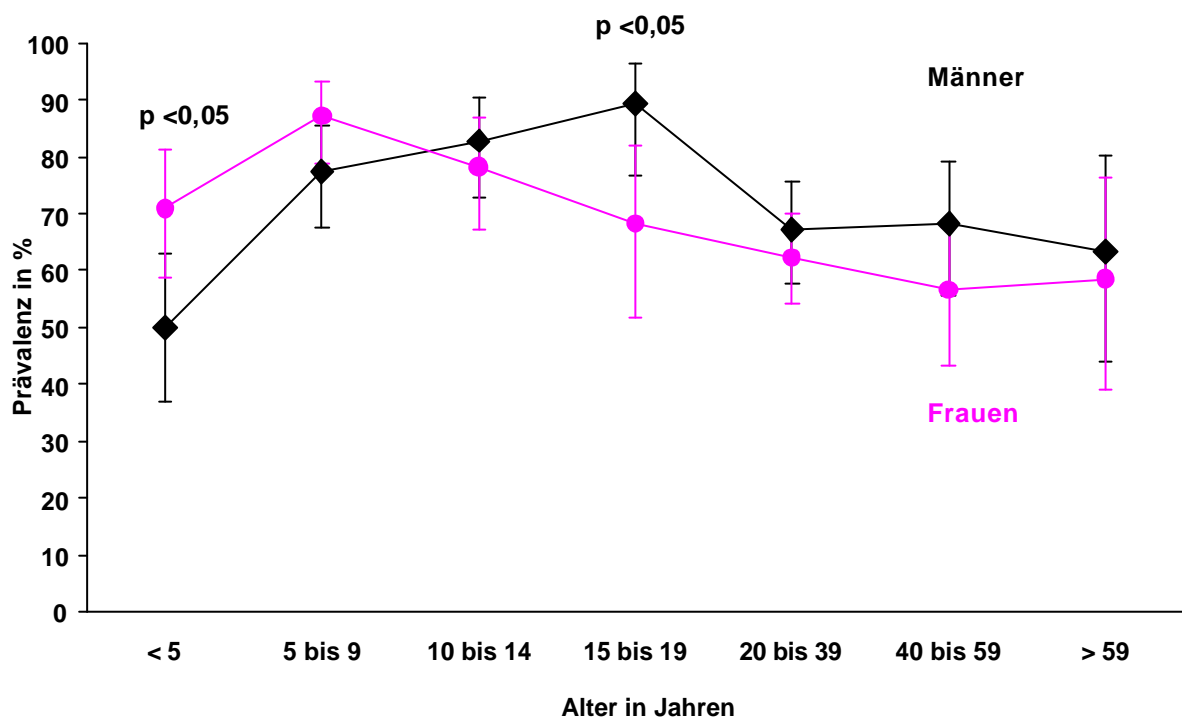


Abbildung 9: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von Geohelminthen und *S. mansoni* mit 95% Konfidenzintervallen. Bei den <5 Jährigen waren signifikant mehr weibliche Teilnehmer und bei den 15-19-Jährigen signifikant mehr männliche Teilnehmer mit intestinalen Helminthen infiziert ($p < 0,05$).

3.5 Altersspezifische Prävalenz einzelner Helminthenspezies in der Studienbevölkerung

In Abbildung 10 werden die altersspezifischen Prävalenzen der häufigsten Helminthen dargestellt. *A. lumbricoides* war - außer bei den 40-59 Jährigen - in allen Altersgruppen signifikant häufiger als *T. trichiura*, *S. stercoralis* und Hakenwürmer.

In der Altersgruppe der 5-9-Jährigen wurde sowohl für *A. lumbricoides* (63%; $p < 0,05$) und *T. trichiura* (52%; $p < 0,05$) als auch für *S. stercoralis* (10%; $p > 0,05$) die höchste Prävalenz nachgewiesen (p Werte im Vergleich zu den anderen Altersgruppen). Bei Hakenwürmern stieg die Prävalenz erst im Alter von 15 bis 19 Jahre auf ein Maximum von 52% ($p < 0,05$ im Vergleich mit den anderen Altersgruppen). *S. mansoni* war bei den 0-4-Jährigen nicht nachweisbar; die Prävalenz zeigte jedoch einen signifikanten Anstieg mit einem Maximum von 15% in der Altersgruppe der 10-14-Jährigen ($p < 0,05$ im Vergleich zu den anderen Altersgruppen).

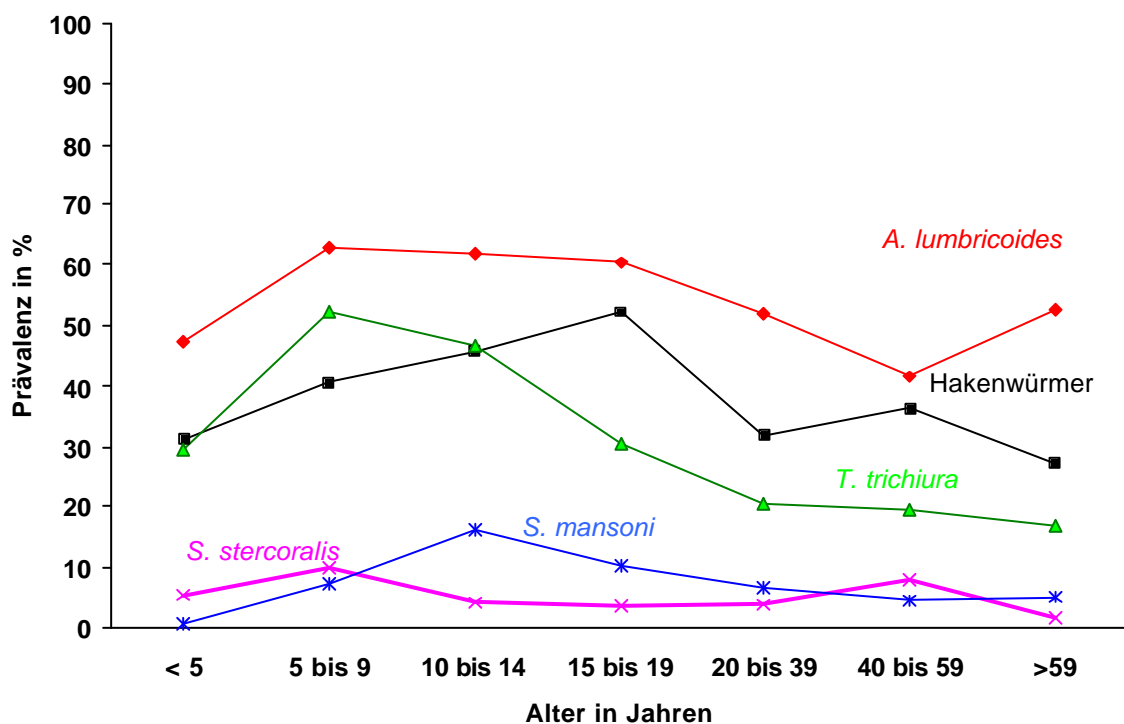


Abbildung 10: Altersspezifische Prävalenz der Helminthenspezies.

3.5.1 *A. lumbricoides*

Die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von *A. lumbricoides* ist in Abbildung 11 dargestellt. Frauen erreichten die höchste Prävalenz von *A. lumbricoides* bereits mit 5-9 Jahren, Männern erst mit 15-19 Jahren. Die Prävalenz dieser Helminthenspezies unterschied sich bei beiden Geschlechtern jedoch nicht in den einzelnen Altersgruppen. Auch zwischen den Geschlechtern konnte kein Unterschied nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

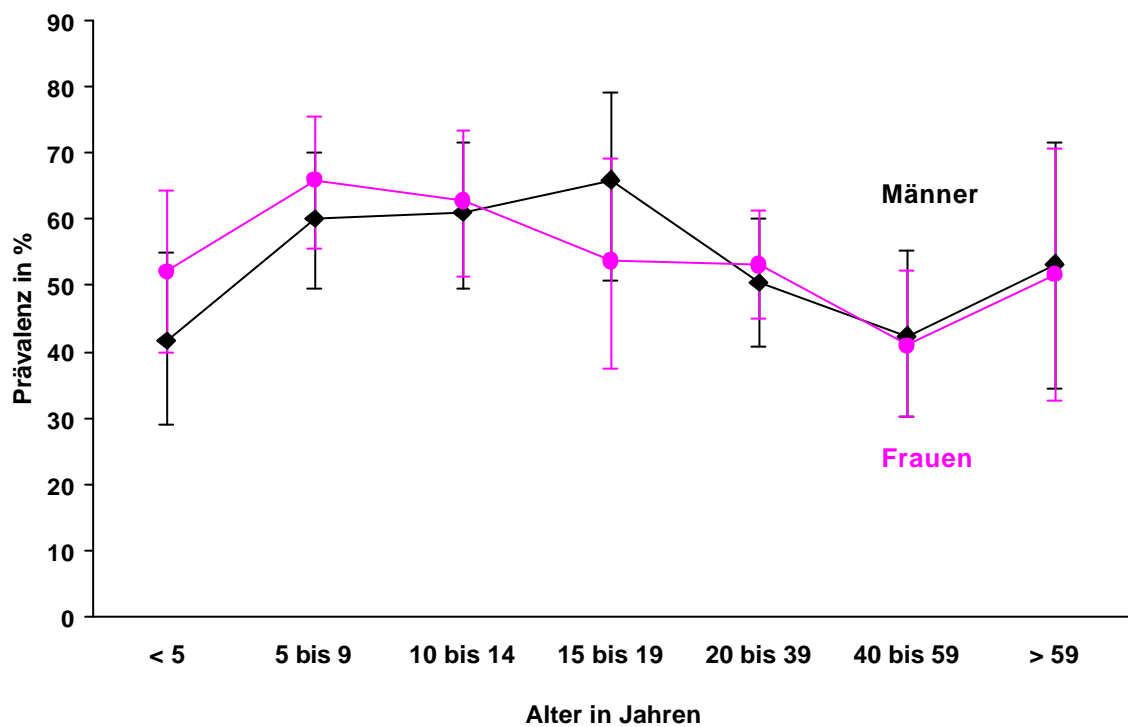


Abbildung 11: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von *A. lumbricoides* mit 95% Konfidenzintervallen.

3.5.2 *T. trichiura*

Die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von *T. trichiura* wird in Abbildung 12 gezeigt. Bis zur Altersgruppe der 20-39-Jährigen verliefen die Prävalenzkurven für Männer und Frauen nahezu parallel. Insgesamt waren Frauen nicht signifikant häufiger mit *T. trichiura* infiziert als Männer ($p > 0,05$). Einen signifikanten Unterschied der Prävalenz (Frauen $>$ Männer) gab es nur bei den 20-39-Jährigen ($p < 0,05$). Nach einer maximalen Prävalenz bei den 5-9-Jährigen fiel die Prävalenz bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu den anderen Altersgruppen signifikant ab ($p < 0,05$).

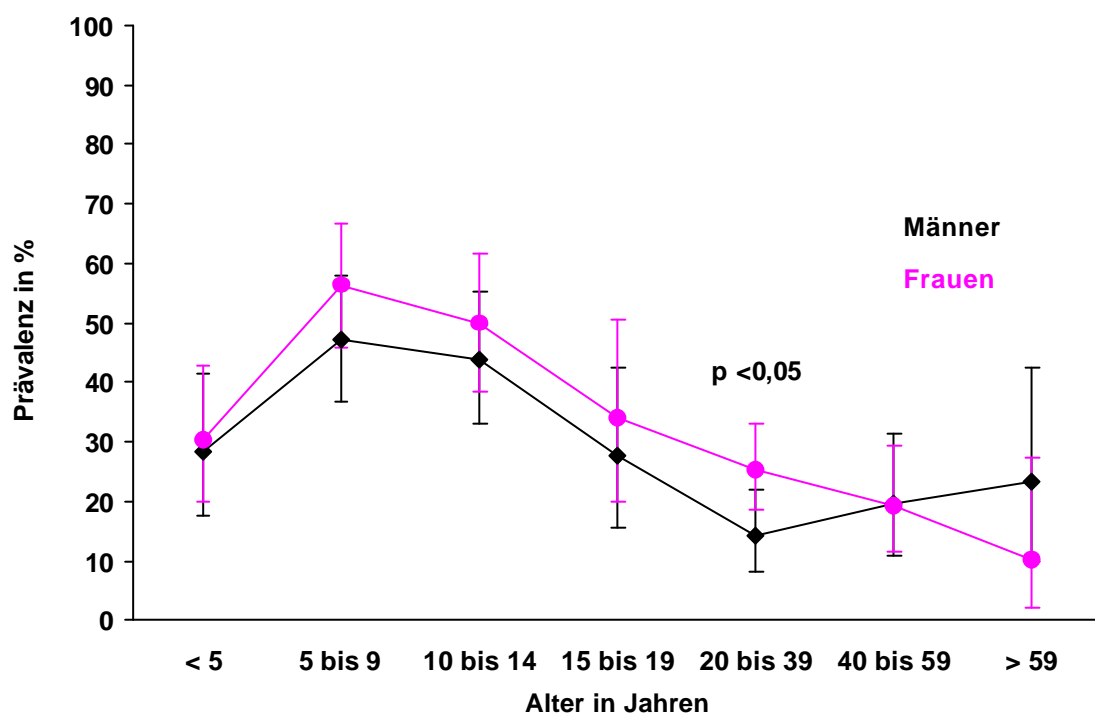


Abbildung 12: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von *T. trichiura* mit 95% Konfidenzintervallen. In der Altersgruppe der 20-39 Jährigen waren Frauen signifikant häufiger mit *T. trichiura* infiziert als Männer ($p < 0,05$).

3.5.3 Hakenwürmer

In Abbildung 13 ist die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von Hakenwürmern dargestellt. Altersunabhängig hatten Männer signifikant häufiger eine Hakenwurminfektion als Frauen ($p < 0,05$). Bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen war zudem bei den 10-14- und 15-19-Jährigen Männern eine signifikant höhere Prävalenz von Hakenwurminfektionen zu verzeichnen als bei den Frauen ($p < 0,05$). Die maximale Prävalenz erreichten Frauen früher (5-9-Jährige) als die männlichen Teilnehmer (15-19-Jährige). Bei beiden Geschlechtern waren die Altersgruppen mit der maximalen Prävalenz signifikant häufiger von Hakenwürmern betroffen als alle anderen Altersgruppen ($p < 0,05$).

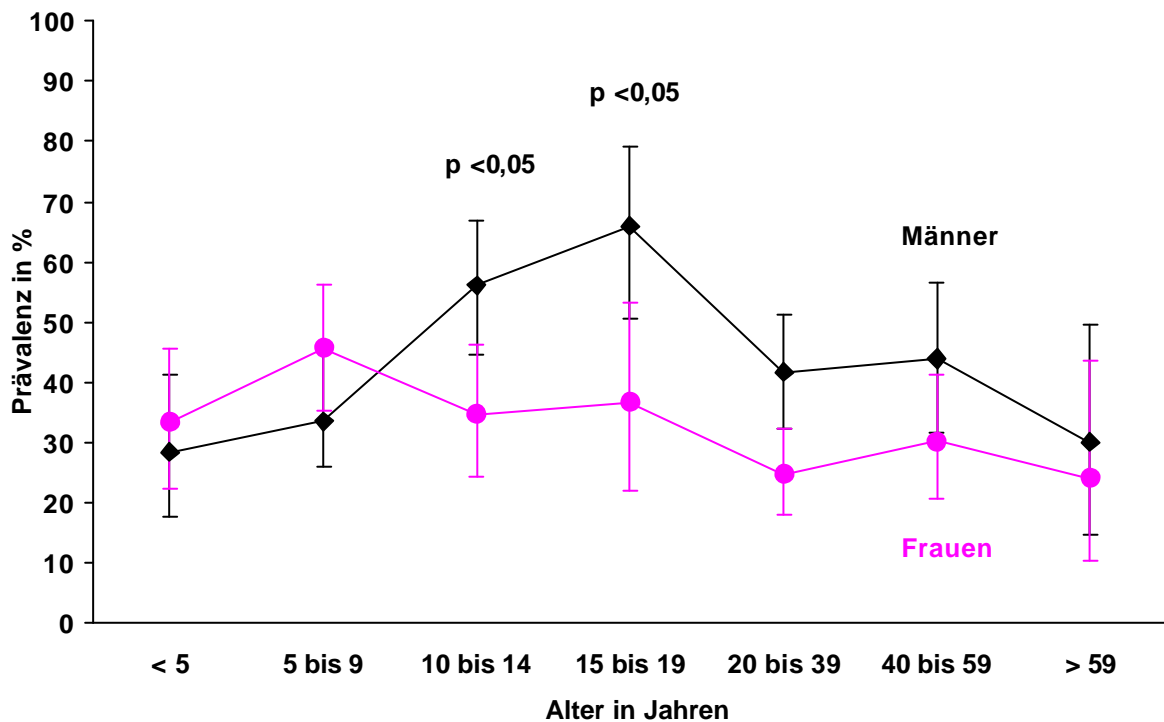


Abbildung 13: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von Hakenwürmern mit 95% Konfidenzintervallen. Bei den 10-14 und 15-19 Jährigen waren die männlichen Bewohner signifikant häufiger mit Hakenwürmern infiziert als die weiblichen ($p < 0,05$).

3.5.4 *S. mansoni*

Frauen wiesen altersunabhängig eine signifikant niedrigere Prävalenz der intestinalen Schistosomiasis als Männer auf ($p < 0,05$). Weiterhin unterschied sich die die Prävalenz von *S. mansoni* bei Frauen in den einzelnen Altersgruppen nicht. In Unterscheidung der Altersgruppen waren männliche Bewohner von 10-14- und 15-19-Jahren signifikant häufiger mit *S. mansoni* infiziert als weibliche Bewohner ($p < 0,05$) (Abbildung 14). Bei den Männern war die Prävalenz bei den 10-14-Jährigen maximal, und auch signifikant höher als in allen anderen Altersgruppen ($p < 0,05$).

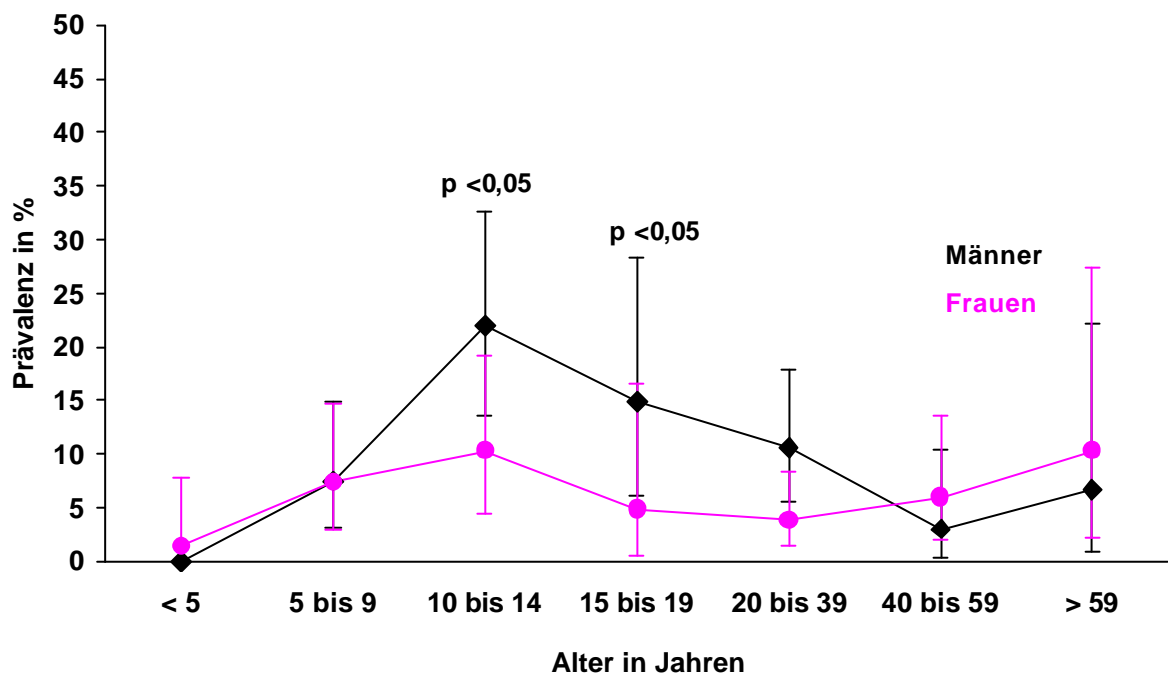


Abbildung 14: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von *S. mansoni* mit 95% Konfidenzintervallen. Bei den 10-14-Jährigen und 15-19-Jährigen waren Männer signifikant häufiger mit *S. mansoni* infiziert als Frauen ($p < 0,05$).

3.5.5 *S. stercoralis*

In Abbildung 15 wird die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von *S. stercoralis* gezeigt. Bei Frauen lag das Maximum in der Gruppe der 5-9-Jährigen (10%), bei den Männern in der Gruppe der 40-59-Jährigen (12,1%), es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied der Prävalenz zwischen den Altersgruppen. Auch zwischen den Geschlechtern konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

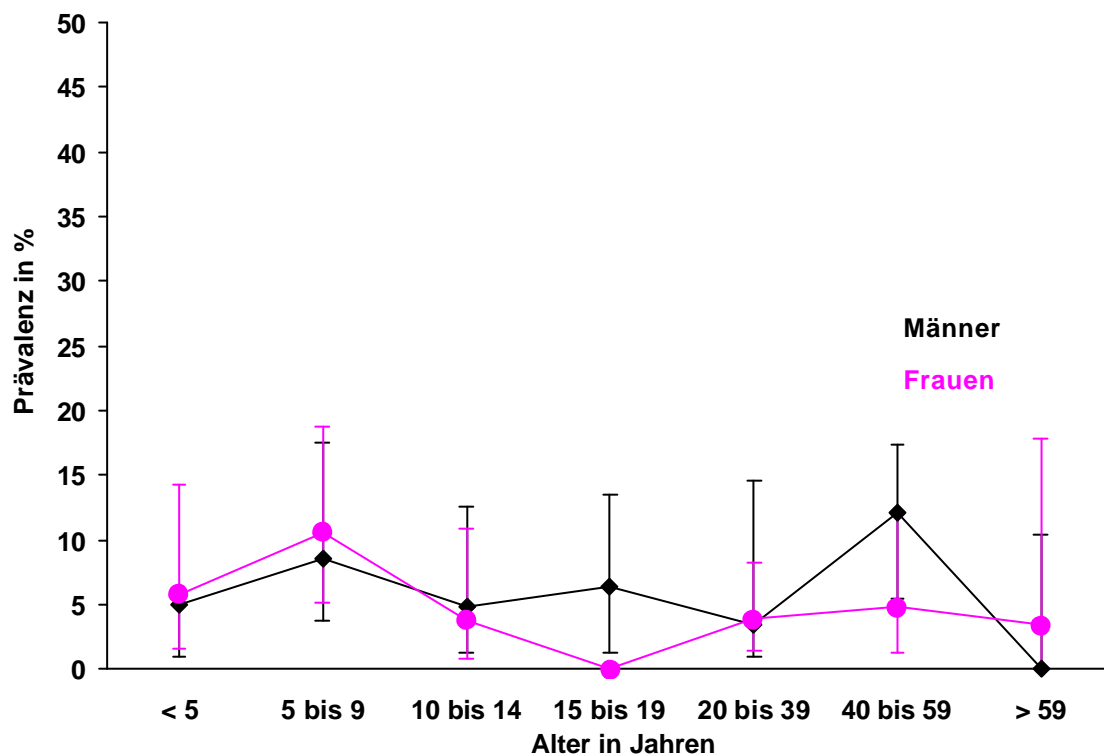


Abbildung 15: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von *S. stercoralis* mit 95% Konfidenzintervallen

3.6 Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz von Protozoen

Abbildung 16 beschreibt die altersspezifische Prävalenz der unterschiedlichen Protozoenspezies unabhängig vom Geschlecht. *G. lamblia* war bei den <5-Jährigen signifikant häufiger als in den anderen Altersgruppen ($p < 0,05$). Bei den 5-9-Jährigen war die Prävalenz von *E. histolytica* signifikant häufiger als bei den <5, 10-14 und 15-19 Jährigen ($p < 0,05$). *E. coli* war ebenfalls bei den 5-9 Jährigen am häufigsten; diese Prävalenz unterschied sich signifikant zu allen anderen Altersgruppen ($p < 0,05$).

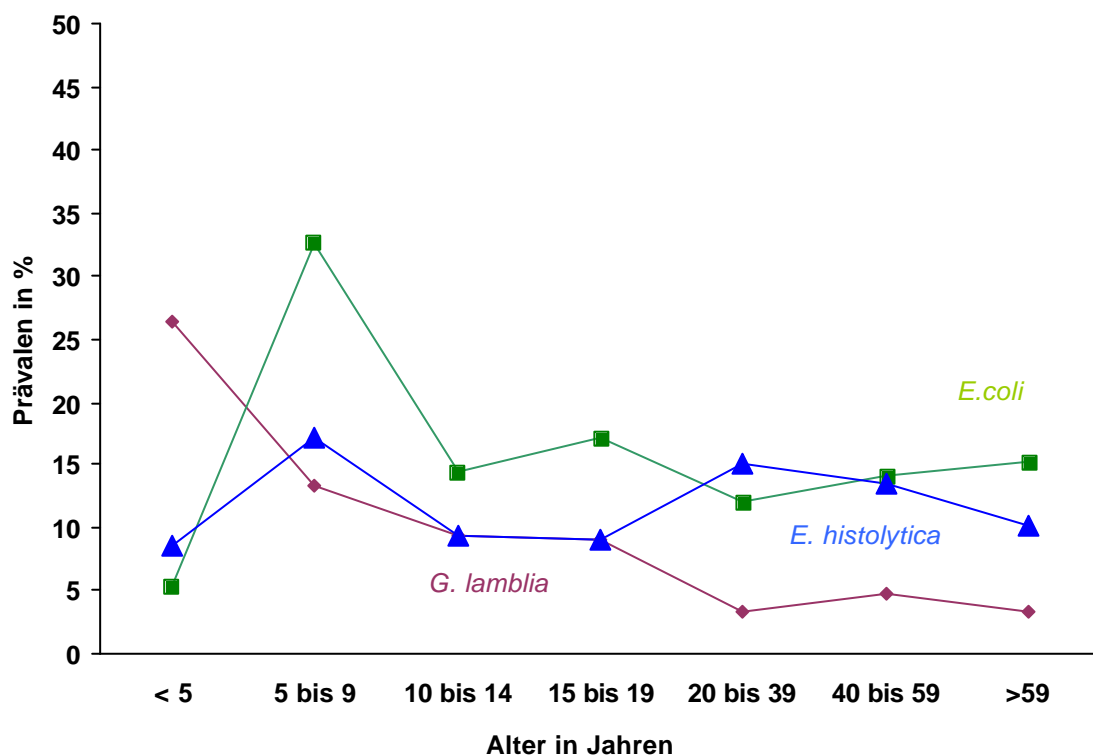


Abbildung 16: Altersspezifische Prävalenz intestinaler Protozoen (*G. lamblia*, *E. histolytica*/*E. dispar*, *E. coli*).

Der geschlechtsspezifische Vergleich der Prävalenz von *G. lamblia* ist in Abbildung 17 dargestellt. Bei beiden Geschlechtern fand sich eine maximale Prävalenz in der Altersgruppe der <5 - Jährigen, nur bei männlichen Bewohnern war dieser Unterschied signifikant zu allen anderen Altersgruppen ($p < 0,05$). Jungen waren in dieser Altersgruppe auch signifikant häufiger als Mädchen betroffen ($p < 0,05$). Mit zunehmendem Lebensalter nahm die Prävalenz bei beiden Geschlechtern stetig ab.

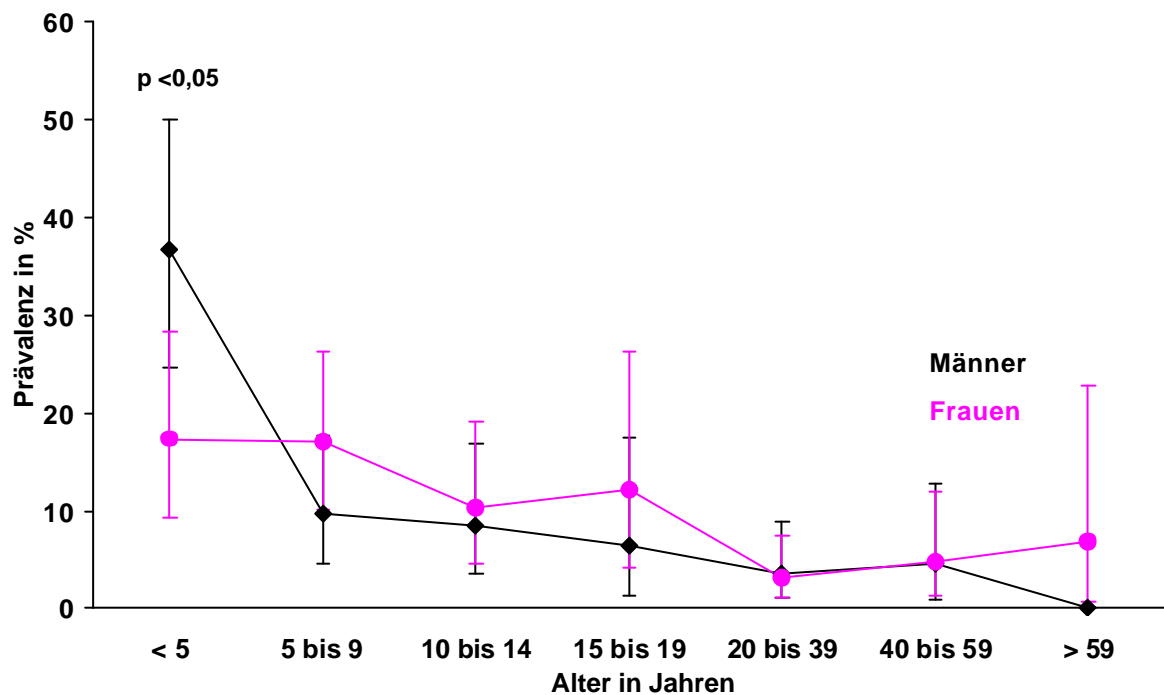


Abbildung 17: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von *G. lamblia* mit 95% Konfidenzintervallen. Bei den <5 Jährigen waren Jungen signifikant häufiger als Mädchen betroffen ($p < 0,05$).

Die graphische Darstellung der geschlechtsspezifischen Prävalenzkurven von *E. histolytica*/*E. dispar* und *E. coli* findet sich in Abbildung 18 und 19. Die Gesamtprävalenz war bei Frauen für beide Amöbenspezies höhere ($p < 0,05$). In einzelnen Altersgruppen konnte dieser Unterschied nicht gezeigt werden, ebenso unterschieden sich die Altersgruppen nicht untereinander ($p > 0,05$).

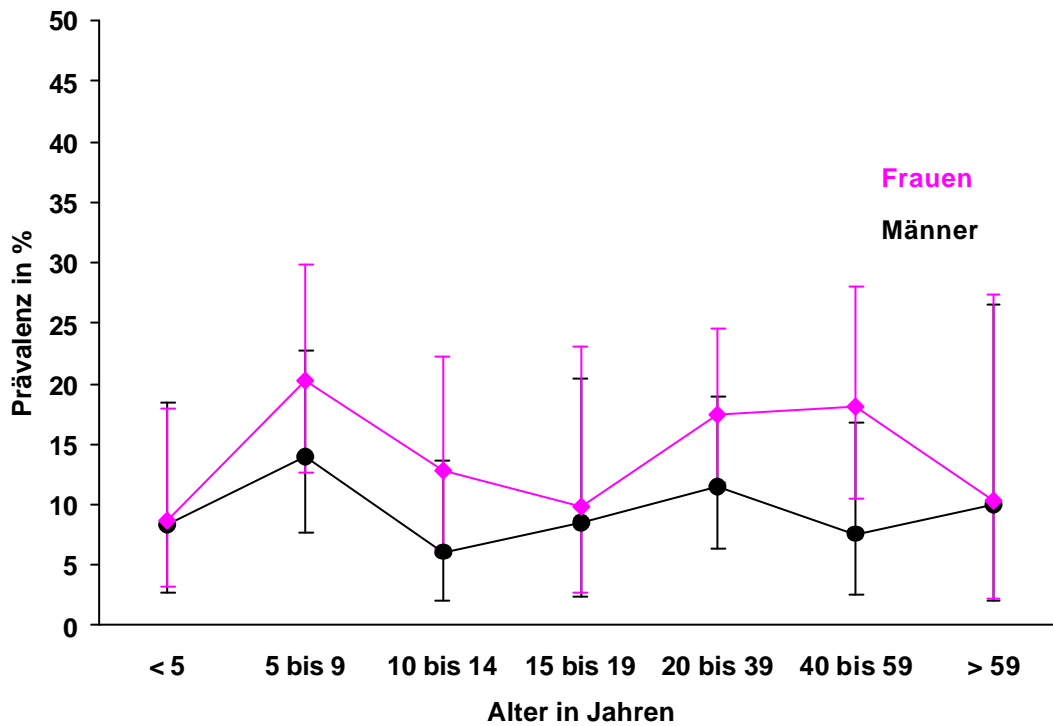


Abbildung 18: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von *E. histolytica*/*E. dispar* mit 95% Konfidenzintervallen.

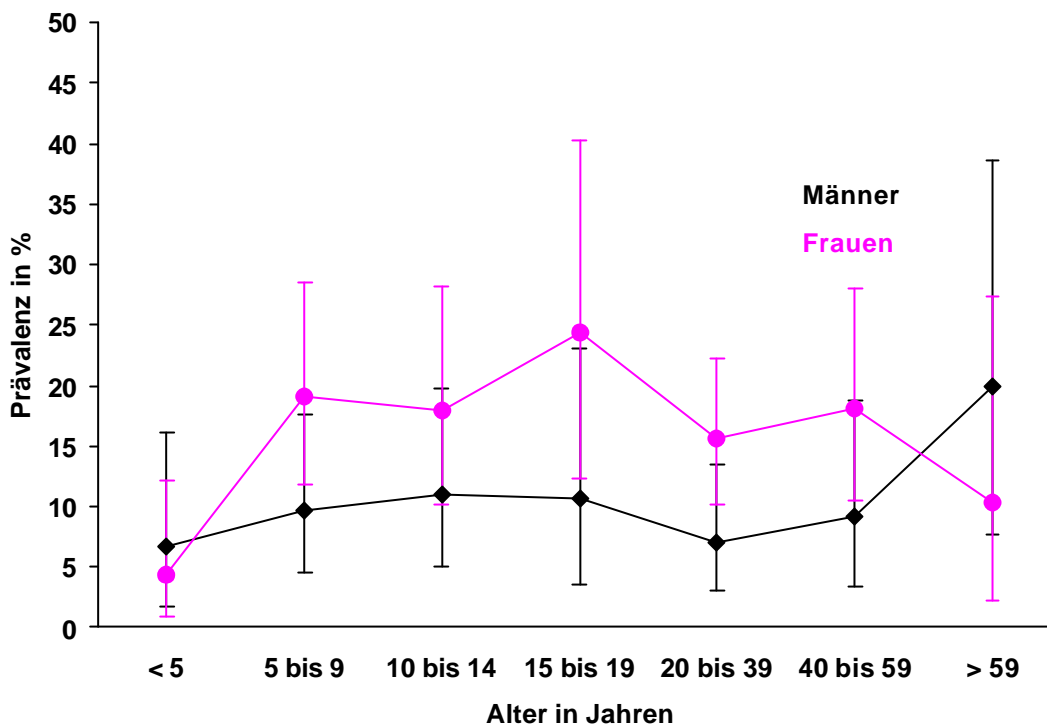


Abbildung 19: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von *E. coli* mit 95% Konfidenzintervalle

3.7 Klinische Symptomatik

In Tabelle 15 sind die klinischen Symptome der Studienbevölkerung dargestellt. Abdominelle Schmerzen wurden von 47,8% der Befragten als häufigstes Symptom angegeben. Über ein aufgetriebenes Abdomen, verminderte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit oder Würmer im Stuhl klagten ca. 25% der Studienbevölkerung; Obstipation und Diarrhö wurde von 12 bzw. 14% der Befragten beklagt.

Die bivariaten Risikofaktorenanalyse ergab eine signifikante Assoziation (OR: 1,24, 95% KI: 1.03- 1.98, $p < 0,05$) von abdominalen Schmerzen mit der Präsenz von pathogenen Protozoen (Nachweis von *E. histolytica*/*E. dispar* und/oder *G. lamblia*) während ein solcher Zusammenhang nicht mit intestinalen Helminthen bestand. Auch für Polyparasitismus konnte keine Assoziation mit klinischen Symptomen gezeigt werden. Weiterhin waren pathogene Protozoen signifikant mit einem aufgetriebenen Abdomen assoziiert (OR: 1,47 95% KI: 1.04 - 2.08 $p < 0,05$). Für die Symptome Appetitlosigkeit, Diarrhö, Konzentrationsstörungen, verminderte Leistungsfähigkeit sowie Obstipation und dem

Nachweis intestinaler Parasitosen konnte kein entsprechender Zusammenhang festgestellt werden.

Tabelle 15: Prävalenz von Krankheitssymptomen in der Studienbevölkerung (n=1039)

Symptom	Anzahl absolut (n)	%
Abdominelle Schmerzen	467	47,8
Verminderte Leistungsfähigkeit	299	30,6
Aufgetriebenes Abdomen	279	28,6
Konzentrationsschwäche	240	24,6
Appetitlosigkeit	230	23
Diarrhö	146	14,9
Obstipation	123	12,6
Bewohner mit Beschwerden	811	78,1

In Tabelle 16 werden die häufigsten Symptome bei der Hauptrisikogruppe der 5 bis 19-Jährigen dargestellt. 328 (80%) der Kinder und Jugendlichen beklagten Symptome, am häufigsten abdominelle Schmerzen (60%), verminderte Leistungsfähigkeit (29,5%) und Appetitlosigkeit (22,7%). Diese Altersgruppe war signifikant häufiger von chronischen Symptomen betroffen als alle anderen Altersgruppen (OR:2.34, 95% KI: 1.79-3.07 p<0,05). In einer bivariaten Analyse ergab sich für das Symptom „verminderte Leistungsfähigkeit“ ein signifikanter Zusammenhang mit der Präsenz von Hakenwürmern (OR: 1.56; 95% KI: 0.99 - 2.45; p<0,05). Auch für das Symptom „aufgetriebenes Abdomen“ konnte ein Zusammenhang mit pathogenen, intestinalen Protozoen (OR:2,3, 95% KI: 1.15 - 4.58; p<0,05) festgestellt werden.

Tabelle 16: Häufige Krankheitssymptome bei den 5-19 Jährigen (n=410)

Symptome	Anzahl absolut (n)	%
Abdominelle Schmerzen	246	60
Verminderte Leistungsfähigkeit	121	29,5
Appetitlosigkeit	93	22,7
Konzentrationschwäche	75	18,3
Diarrhö	70	17,1
Obstipation	34	8,3
aufgetriebenes Abdomen	107	6,1
Anteil mit Beschwerden	328	80,1

3.8 Nebenwirkungen der antiparasitären Therapie

806 Bewohner Feliz Desertos wurden, unabhängig vom Ergebnis der mikroskopischen Stuhluntersuchung, mit einem Antihelminthikum behandelt. Von 730 Personen (83%) die mit Ivermectin, von 99 (12%) die mit Albendazol und von 61 (6%) die mit Mebendazol behandelt wurden, konnten von 672 bzw. 83 bzw. 51 Personen Angaben zu Nebenwirkungen erhoben werden (Tabelle 17).

Die Rate der Nebenwirkungen unterschied sich nicht signifikant nach Einnahme von Albendazol (30,1%), Ivermectin (28,2%) oder Mebendazol (15,7%). Die Nebenwirkungen waren durchgehend mild und selbst limitierend. Die Nebenwirkung „Abdominelle Beschwerden“ wurde am häufigsten ($p < 0,05$) nach der antiparasitären Therapie angegeben, jedoch ohne Assoziation mit einem bestimmten Antihelminthikum (22,6% bei Ivermectin vs. 24,4% bei Albendazol vs. 11,8% bei Mebendazol, $p > 0,05$).

Weniger als 5% der Teilnehmer klagten nach der Therapie über Schwindel, Kopfschmerzen, Diarrhö oder Übelkeit; noch seltener wurde über Obstipation, Müdigkeit, Pruritus oder trockenen Mund geklagt. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen war ebenfalls unabhängig von der Art des Antihelminthikums.

Tabelle 17: Nebenwirkungen von Ivermectin, Albendazol und Mebendazol in der Studienpopulation

Nebenwirkungen	Ivermectin in % (n)	Albendazol in % (n)	Mebendazol in % (n)	Gesamt in %(n)
Abdominelle Beschwerden	22,6 (152)	24,4 (21)	11,8 (6)	22,2 (179)
Kopfschmerzen	3,4 (22)	2,3 (2)	0	2,5 (24)
Schwindel	1,9 (12)	1,2 (1)	0	1,6 (13)
Diarrhö	2,9 (20)	2,3 (2)	5,9 (2)	2,9 (24)
Müdigkeit	0,6 (4)	1,2 (1)	0	0,7 (5)
Übelkeit	1,6 (11)	1,2 (1)	0	1,5 (12)
Obstipation	0,1 (1)	0	0	0,1 (1)
Pruritus	0	0	0	0
Trockener Mund	0	0	0	0
Sonstige	2,5 (17)	2,3 (2)	0	2,4 (19)
mindestens eine Nebenwirkung	28,2 (190)	30,1 (25)	15,7 (8)	15,2 (123)

In der bivariaten Analyse konnte keine Assoziation zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und Präsenz verschiedener Helminthenspezies gezeigt werden. Auch das Vorliegen von Polyparasitismus war nicht mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate verbunden.

31% der Probanden ohne Nachweis intestinaler Parasiten in der Stuhlprobe berichteten ebenfalls über Nebenwirkungen der antiparasitären Therapie, am häufigsten wurden auch hier abdominelle Beschwerden angegeben (26,2%). Ebenso häufig wurde dieses Symptom auch von Teilnehmern mit intestinalen Parasiten beklagt. Personen, die schon vor Einnahme des Antihelminthikums abdominelle Schmerzen angegeben hatten (n=159), gaben dieses Symptom auch signifikant häufiger als Nebenwirkung nach Therapie an (29 vs. 15%, OR 2.17, $p < 0,05$).

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen einer repräsentativen Studienbevölkerung zu erheben, alters - oder geschlechtsspezifische Unterschiede zu definieren und charakteristische Symptome zu erfassen. Zudem sollten Nebenwirkungen nach einer antihelminthischen Therapie mit Ivermectin, Mebendazol oder Albendazol erhoben und verglichen werden. Als Studienpopulation wurde eine Fischerdorfsgemeinschaft im Nordosten von Brasilien herangezogen, bei welcher eine hohe Prävalenz intestinaler Parasiten vermutet wurde. Vorhandene Studien untersuchten meist ausgewählte Bevölkerungsgruppen aus Endemiegebieten, beispielsweise Schulkinder, Farmarbeiter, Kindertagesstätten oder Schwangere^{31 38}. Die Lebensumstände in Feliz Deserto waren mangelhaft: fast alle Familien hatten eine Toilette ohne korrekte Abwasserentsorgung, ebenso wenige eine Kochstelle innerhalb des Hauses, ein hoher Anteil der Bewohner war Analphabet. Folglich ist Feliz Deserto als repräsentativ für viele Armutsgebiete in Brasilien, und auch in anderen Ländern Südamerikas, einzuschätzen.

Die erhobenen Daten zeigen eine hohe Prävalenz intestinaler Parasiten bei allen Altersgruppen und beiden Geschlechtern, sowie eine hohe Morbidität, wie sie typischerweise mit intestinalen Parasiten assoziiert ist. Die Nebenwirkungen nach antihelminthischer Therapie waren allgemein mild und passagär. Es konnte kein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen bei einem Antihelminthikum oder Präsenz einer Helminthenspezies gezeigt werden.

4.1 Alters - und Geschlechterverteilung

Die ausgewählte Studienpopulation umfasste alle Altersklassen, 46% der Teilnehmer waren jedoch jünger als 15 Jahre und nur eine Minderheit (n=59) war älter als 59 Jahre. Die Geschlechterverteilung in der Studienpopulation war mit 53% weiblichen und 47% männlichen Teilnehmern ausgeglichen. Ein tendenziell höherer Anteil an Frauen in der Altersgruppe der 20-39-Jährigen ($p > 0,05$) ist vermutlich durch die Berufstätigkeit der männlichen Bevölkerung außerhalb des Dorfes, z.B. als Saisonarbeiter bei der

Zuckerrohrernte, bedingt. Die demographischen Daten zeigen einen repräsentativen Ausschnitt der brasilianischen Landbevölkerung.

4.2 Allgemeine Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen in der Studienbevölkerung

Die mikroskopische Untersuchung der Stuhlproben konnte bei 76,6% der Studienteilnehmer mindestens einen intestinalen Parasiten nachweisen. In Covas, Pernambuco konnte eine ähnlich hohe Prävalenz (69%) intestinaler Parasiten nachgewiesen werden³¹. Sowohl in Feliz Deserto als auch in Covas lassen das tropische Klima und eine Studienpopulation mit einem niedrigen sozioökonomischen Status eine hohe Prävalenz intestinaler Parasiten erwarten. Eine Studie in Sergipe (Nordostbrasilien) zeigte hingegen ein deutlich niedrigeres Vorkommen intestinaler Parasiten (55%) und im Besonderen von Helminthen (<10%)¹⁹. Ursächlich hierfür war vermutlich die Lage des Studiengebietes in einer halbtrockenen Zone mit folglich ungünstigeren Lebensbedingungen für intestinale Helminthen. Auch die ländliche Lage von Feliz Deserto ist ursächlich für das hohe Vorkommen intestinaler Parasiten. Die Landbevölkerung ist durch Fäkaliendüngung benachbarter Felder deutlich stärker exponiert als städtische Regionen. Dies bestätigt eine Studie in Pernambuco, die in einer urbanen Siedlung eine deutlich geringere Prävalenz intestinaler Parasiten (vor allem von Helminthen) nachwies als bei der ländliche Gruppe (22% vs. 93%), bei sonst vergleichbaren Umweltbedingungen³⁸.

Einfluss auf die Prävalenz intestinaler Parasiten hat - neben den lokalen Gegebenheiten in der Bevölkerung - die Anzahl untersuchter Stuhlproben und die Methode der Stuhlaufbereitung. In Feliz Deserto wurde der Nachweis intestinaler Helminthen oder Protozoen anhand einer einzelnen Stuhlprobe erbracht. Aufgrund der unregelmäßigen Ausscheidung der Parasiten(eier) ist mit einer einzigen Stuhlgewinnung ein falsch negatives Ergebnis möglich. Eine negative Stuhlprobe in Feliz Deserto ist somit nicht als sicherer Ausschluss einer intestinalen Parasitose zu werten. Studien, die drei verschiedene Stuhlproben untersuchten, zeigen - bei sonst gleichen Umweltbedingungen - oft höhere Prävalenzen als in Feliz Deserto. Anhand von drei Stuhlproben wurde in einer Studie in Pernambuco (vier Dörfer im Landesinneren) bei 99% der Studienteilnehmer eine intestinale

Parasitose nachgewiesen³⁴. Bei einer Eingeborenenbevölkerung eines Indianerreservats in Mato Grosso lag die Prävalenz intestinaler Parasiten (ebenfalls drei verschiedene Stuhlproben) ferner bei 89%³⁷.

Ein Charakteristikum intestinaler Parasiten ist, dass sie konkumittierend auftreten. Das hängt damit zusammen, dass unterschiedliche Spezies identische Transmissionsmodi haben. So hatten auch die Bewohner Feliz Desertos häufiger eine Koinfektion als eine Monoinfektion (69% vs. 31%; $p < 0,05$). Knapp 20% der Personen war sogar mit drei Helminthenspezies infiziert. Ähnliche Ergebnisse wurden in vergleichbaren Studien gezeigt^{35 118}. Polyparasitismus gilt als Zeichen eines hohen Expositionsrisikos und ist zudem mit hoher Morbidität assoziiert^{14 119}.

4.3 Prävalenz intestinaler Helminthen

4.3.1 Prävalenz der intestinalen Helminthenspezies

A. lumbricoides war mit einer Prävalenz von 52% der häufigste Parasit in Feliz Deserto. Danach folgten Hakenwürmern (38%) und *T. trichiura* (32%). Eine Studie in Pernambuco zeigte - bei einer vergleichbaren Studienpopulation - ähnliche Prävalenzen wie in Feliz Deserto: *A. lumbricoides* und Hakenwürmern wurde bei 47%, und *T. trichiura* bei 45% der Bevölkerung nachgewiesen³¹. Armut, schlecht hygienische Verhältnisse, schlechte medizinische Versorgung und ein feucht-warmes Klima sind bekannte Risikofaktoren für eine hohe Prävalenz intestinaler Parasiten. Alle diese Faktoren liegen auch in Feliz Deserto vor. Zudem läuft die Mehrheit der Bevölkerung in Feliz Deserto barfuss in Gummisandalen (so genannte „chinelas“) die keinen Schutz vor den Larven von Hakenwürmern und von *S. stercoralis* bieten. Zahlreiche Familien hatten einen Hund oder eine Katze deren Exkremate auf der Strasse lagen, über die die Bewohner barfuss liefen oder Kinder auf den Strassen spielten. Eine extrem hohe Prävalenz von Hakenwürmern (80%), *T. trichiura* (70%) und *A. lumbricoides* (62%) zeigte eine Studie in Recife/Nordostbrasilien (Dorfbewohner, alle Altersklassen)³⁴. Der Autor begründete diese hohe Prävalenz in der Fäkaldüngung der umliegenden Felder, auf denen ein Großteil der Bewohner arbeitete. In Feliz Deserto sind zahlreiche Männer Fischer. Diese Berufsgruppe hat naturgemäß eine

geringere Exposition gegenüber Geohelminthen. Zudem wurden in dieser Studie verschiedene Stuhlproben untersucht. Vermutlich ist deswegen die Prävalenz intestinaler Parasiten höher als in Feliz Deserto.

Deutlich seltener als Hakenwürmer wurde *S. stercoralis* (5,6%) nachgewiesen. Ebenso wie bei Hakenwürmern erfolgt die Infektion transkutan. Die tatsächliche Prävalenz in Feliz Deserto ist vermutlich wesentlich höher, weil die MIF-Konzentrationsmethode nicht optimal für den Nachweis von *S. stercoralis* Larven ist. Besser geeignet ist die Baermannmethode^{120 121}, die aus logistischen Gründen nicht durchgeführt werden konnte. Andere Studien, die ebenfalls keine Baermannmethode einsetzten, zeigten ähnliche Prävalenzen unter 15%^{26 27}.

Eine Prävalenz der Schistosomiasis von 8% war überraschend, denn Feliz Deserto wird von den Gesundheitsbehörden nicht als Endemiegebiet für Schistosomen angesehen. Andere Regionen von Alagoas sind jedoch als Endemiegebiete bekannt¹²². Im Vergleich zu bekannten Endemiegebieten war die Prävalenz in Feliz Deserto allerdings gering: In einem Armutsgebiet in Pernambuco wurde bei 58% der Dorfbewohner *S. mansoni* nachgewiesen¹²³. Wie sich die Einwohner von Feliz Deserto mit Schistosomen infizierten, konnte nicht eruiert werden.

Wie erwartet wurde in keiner Stuhlprobe Taenien gefunden. Zum einen ist der Verzehr von rohem Fleisch in Feliz Deserto nicht üblich, zum anderen ist der Nachweis von Proglottiden schwierig, weil die Ausscheidung intermittierend erfolgt. In anderen Studien in Nordostbrasilien wurden ebenfalls keine Taenien nachgewiesen^{26 31}.

H. nana wurde nur bei 0,4% der Stuhlproben gefunden. Wie auch andere Autoren bestätigten, ist diese Helminthenspezies vergleichsweise selten^{26 27 133}. Ähnlich selten wurde *E. vermicularis* (0,3%) nachgewiesen. Die tatsächliche Prävalenz ist vermutlich höher. Die Klebestreifenmethode hat die höchste Sensitivität im Nachweis von *E. vermicularis*, da die Eiablage perianal erfolgt. Ein mikroskopischer Nachweis der Eier gelingt nur bei sehr starkem Befall oder Obstipation. Die Klebestreifenmethode ließ sich aus logistischen Gründen in Feliz Deserto nicht durchführen. Andere Studien in ländlichen Gebieten Brasiliens fanden (bei gleicher Methodik) Prävalenzen zwischen 0- 9%^{26 34 35 21}.

4.3.2 Altersspezifische Prävalenz intestinaler Helminthen

In Feliz Deserto wurde die höchste Prävalenz intestinaler Parasiten bei den 5-9 Jährigen (87 %), 10-14 Jährigen (83%) und den 15-19 Jährigen (86%) nachgewiesen. Auch andere Autoren fanden - in brasilianischen Risikogebieten oder Populationen weltweit - maximale Prävalenzen in ähnlichen Altersgruppen^{35 37 124}. Ursache für die maximale Prävalenz in dieser Altersgruppe ist vermutlich eine besonders hohe Exposition in diesem Alter durch altersspezifische Verhaltensmuster. Bei den verschiedenen Helminthenspezies zeigten sich jedoch unterschiedliche Verläufe der Prävalenzkurven:

A. lumbricoides und *T. trichiura*, deren Infektionsweg fäkal-oral ist, wurden bei den 5-9 Jährigen am häufigsten nachgewiesen. Ursächlich ist vermutlich eine zunehmende Selbstständigkeit der Kinder in diesem Alter (z.B. eigenständige Nahrungsaufnahme), hygienisches Verhalten ist jedoch häufig noch nicht präsent. Dies führt zu einer hohen Infektionswahrscheinlichkeit dieser Altersgruppe. Werden die Kinder älter, nimmt das hygienische Verhalten zu, und die Prävalenz dieser Erreger ab.

Transkutane Erreger wie Hakenwürmer und *S. mansoni* wurden hingegen am häufigsten bei älteren Kindern nachgewiesen (Hakenwürmern bei den 15-19 Jährigen, *S. mansoni* bei den 10-14 Jährigen) nachgewiesen. Auch Bradley¹²⁵ bestätigte eine mit dem Alter zunehmende Prävalenz von Hakenwürmern bis zu einem Alter von 20 Jahren. Ebenso wurden für die Schistosomiasis in brasilianischen Endemiegebieten steigenden Prävalenzen mit steigendem Alter (bis zu 20 Jahren) beschrieben¹²⁶. Auch hier ist ein altersspezifisches Verhalten als Ursache zu vermuten: mit steigendem Alter steigt auch die Mobilität, die Kinder spielen auf den Dorfstraßen, können schwimmen, die Anzahl der Feldarbeiter nimmt zu. Die Gefahr einer Infektion mit Hakenwürmern und Schistosomen steigt, präventive Maßnahmen (z.B. festes Schuhwerk) werden jedoch nur von wenigen wahrgenommen.

Wenngleich in den Altersgruppen der 5-19 Jährigen in Feliz Deserto die Prävalenz intestinaler Parasiten am höchsten war, lag diese bis ins hohe Alter bei etwa 60%. Mit steigendem Alter verbessert sich das hygienische Verhalten, doch lassen Umweltbedingungen in Dörfern wie Feliz Deserto eine komplette Eliminierung intestinaler Parasiten nicht zu. Auch Zani³¹ et al. beschrieben, in einer ländlichen Gemeinde in Pernambuco bei älteren Bewohnern über 30 Jahre, Prävalenzen von *A. lumbricoides*, *T.*

trichiura und Hakenwürmern von 32%, 32% und 47%. Intestinale Helminthen und Protozoen stellen in brasilianischen Risikogebieten kein ausschließliches Problem des Kindesalters dar. Präventivprogramme oder Massenbehandlungen sollten alle Altersgruppen einschließen.

4.3.3 Geschlechtsspezifische Prävalenz intestinaler Helminthen

Insgesamt waren Männer und Frauen in Feliz Deserto gleich häufig mit intestinalen Parasiten infiziert. In anderen Studien brasilianischen Risikogebieten wurde häufig ebenfalls kein geschlechtsspezifischer Unterschied beschrieben³⁸. Daten, die jedoch geschlechtsspezifische Unterschiede nicht nur in der Gesamtbevölkerung, sondern auch in einzelnen Altersgruppen darstellen, gibt es kaum.

In Feliz Deserto gab es in einigen Altersgruppen signifikante Unterschiede der Prävalenz intestinaler Parasiten zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht. So waren Mädchen aus der Gruppe der unter 5 Jährigen häufiger als Jungen mit intestinalen Helminthen infiziert ($p < 0,05$). Eine Ursache für diesen Unterschied konnte nicht eruiert werden; geschlechtsspezifische Verhaltensmuster sind in diesem Alter nicht bekannt. Eine vergleichbare Studienpopulation in Recife konnte bei 0 - 12 Jährigen Mädchen auch eine gering höhere Prävalenz feststellen jedoch ohne signifikanten Unterschied¹⁸. Männer waren hingegen in der Gruppe der 15-19 Jährigen in Feliz Deserto signifikant häufiger mit intestinalen Helminthen infiziert als gleichaltrige Frauen ($p < 0,05$). Vermutlich ist ein unterschiedlicher Reifungsgrad von Mädchen und Jungen in diesem Alter die Ursache: Die Mädchen halten sich vermehrt im Haus auf und zeigen ein korrekteres hygienisches Verhalten. Die Jungen dagegen sind viel auf den Strassen unterwegs und damit stärker exponiert. Einige bereits in die Feldarbeit integriert; dort ist der hygienische Standard meist noch mangelhafter als in der häuslichen Umgebung.

Bei Analyse der einzelnen Wurmartentypen konnten für *A. lumbricoides* und *S. stercoralis* kein geschlechtsspezifischer Unterschied der Prävalenz gezeigt werden. Auffällig war hingegen eine deutlich höhere Prävalenz von Hakenwürmern bei Männern. Dies zeigte sich sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch in den Altersgruppen der 10-14- und 15-19- Jährigen. Auch hier sind Männer durch ihr Verhalten stärker gegenüber den Larven von Hakenwürmern exponiert: sie arbeiten auf den Feldern, sind häufiger auf den Straßen

unterwegs, spielen Fußball und sitzen auf dem Boden, der häufig von Hunden- und Katzenkot verunreinigt ist. Frauen sind dagegen mehr im Haushalt tätig. Auch mit Schistosomen waren - in der Gesamtbevölkerung und bei den 10-14 Jährigen - männliche Bewohner häufiger infiziert. Ein gehäuftes Vorkommen von *S. mansoni* beim männlichen Geschlecht wurde bereits in einem Endemiegebiet in Minas Gerais, Südbrasilien beschrieben. Hier wurden ebenfalls die höchsten Prävalenzen von *S. mansoni* bei den 10-19 Jährigen Männern nachgewiesen¹²⁷. Ähnlich wie bei Hakenwürmern ist vermutlich die Expositionsgefahr durch ein entsprechendes Risikoverhalten bei Männern höher. Möglicherweise kommen die männlichen Bewohner durch Arbeitsplätze und Freizeitaktivitäten in der Umgebung häufiger in Gebiete mit Süßwasser und haben somit eine höhere Infektionswahrscheinlichkeit mit *S. mansoni*.

4.4 Prävalenz intestinaler Protozoen

4.4.1 Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz intestinaler Protozoen

Insgesamt wurden intestinale Protozoen signifikant seltener in der Studienpopulation in Feliz Deserto gefunden als Helminthen (27% vs.70%). Auch andere Studien konnten in ländlichen, brasilianischen Dorfgemeinschaften mehr intestinalen Helminthen als Protozoen finden^{39 34 18}. Dies entspricht dem globalem Verteilungsmuster⁹.

Bei 10% der Bewohner Feliz Deserto wurde *G. lamblia* in der Stuhlprobe nachgewiesen. Bei einer ähnlichen Landbevölkerung in Pernambuco waren vergleichbar viele Bewohner infiziert (12%)¹⁸. Studien, die deutlich höhere Prävalenzen von *G. lamblia* belegten, untersuchten meist Institutionen wie Kindertagesstätten, die auf Grund eines engen Lebensraumes ein hohes Risiko für eine Infektion mit *G. lamblia* haben^{50 49}. So wurden bei Kindern einer Kindertagesstätte in Sao Paulo, bei 63% Zysten von *G. lamblia* in der Stuhlprobe nachgewiesen¹¹⁴.

Altersspezifisch wurde das höchste Vorkommen von *G. lamblia* (27%) bei den 0-4 Jährigen gezeigt. Eine vergleichbare Bevölkerung in Para konnte ebenfalls die höchste Prävalenz (46%) bei einer identischen Altersgruppe nachweisen²⁶. Ursache für die hohe Infektionsrate

in diesem Alter ist vermutlich überwiegend die Weitergabe infektiöser Zysten durch menschlichen Kontakt.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied wurde lediglich bei den 0-5 Jährigen festgestellt, Jungen waren häufiger mit *G. lamblia* infiziert. Eine Erklärung für diese Beobachtung konnte nicht eruiert werden, ein geschlechtsspezifisches Verhalten ist in dieser Altersgruppe nicht zu erwarten. Andere Studien beschreiben meist keinen signifikanten Unterschied der Prävalenz zwischen den Geschlechtern^{128 129}.

E. histolytica / *E. dispar* wurde bei 12,7% der Bewohner Feliz Desertos nachgewiesen. Andere Studien aus vergleichbaren Studiengebieten beschrieben meist Prävalenzen bis zu 10%^{55 56 57}. Aus logistischen Gründen erfolgte in der vorliegenden Arbeit keine Differenzierung von *E. histolytica* und *E. dispar*. Die apathogene Form, *E. dispar*, wurde in Studien in Brasilien, die mittels serologischer Nachweismethoden eine Unterscheidung ermöglichen, deutlich häufiger beschrieben^{50 130 131 132}. Vermutlich war diese auch in Feliz Deserto häufiger. Eine hohe Prävalenz der apathogenen Form ist vor allem ein Anzeichen einer hohen Risikoexposition gegenüber intestinalen Parasitosen. Dies trifft auch auf *E. coli* zu; diese apathogene Amöbe wurde in Feliz Deserto bei 13% der Bewohner nachgewiesen. Eine Studienpopulation aus Nordostbrasilien (Recife), in der ein sehr hoher Anteil der Personen mit intestinalen Parasiten infiziert war (99%), konnte ebenfalls eine sehr hohe Prävalenz von *E. coli* bei knapp 40% bestätigen³⁴.

In Feliz Deserto war keine Altersgruppe signifikant gehäuft mit Amöben infiziert. In Sergipe wurde ebenfalls bei einer Dorfbevölkerung weder für *E. coli*, noch für *E. histolytica* / *E. dispar*, ein altersspezifischer Unterschied gefunden¹³³.

4.5 Klinische Symptomatik

Von allen Studienteilnehmern wurden Beschwerden erfragt, die für eine Infektion mit intestinalen Parasiten typisch sind. Nahezu 80% der Studienteilnehmer gaben an, intermittierend oder chronisch an Beschwerden zu leiden. Das häufigste Symptom war abdominelle Schmerzen (48%), gefolgt von verminderter Leistungsfähigkeit (30%). Ein aufgetriebenes Abdomen wurde als dritthäufigstes Symptom beklagt (28,6%), Obstipation oder Diarrhö wurden dagegen eher selten genannt (14,9% bzw. 12,6%). Über

Appetitlosigkeit klagten 23% und Würmer wurden von knapp einem Viertel der Studienbevölkerung (24,4%) regelmäßig im Stuhl beobachtet. Konzentrationsschwäche wurde ebenfalls von vielen Teilnehmern beklagt (25%). In der Literatur gibt es keine vergleichbaren Daten, wie hoch das Krankheitsempfinden in Gebieten mit hohen Prävalenzen von intestinalen Helminthen und Protozoen ist. In den vorliegenden Studien wurden meist nur messbare Parameter, wie physische und kognitive Entwicklung, untersucht^{83 84 85}.

Die bivariate Analyse konnte keinen Zusammenhang zwischen der Präsenz intestinaler Helminthen und dem Auftreten von Symptomen zeigen. Es ist bekannt, dass Beschwerden meist bei Personen mit einer hohen Anzahl von Würmern auftreten⁵⁸. Dies trifft sowohl für gastrointestinale Symptome, aber auch für kognitive Funktionsstörungen zu¹³⁴. Aus logistischen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit die Wurmlast nicht bestimmt. Vermutlich war sie aber bei einem Grossteil der Studienteilnehmer eher niedrig. In Studien, die eine quantitative Analyse der Wurmlast durchgeführt haben, zeigte sich, dass meist nur ein kleiner Teil der Betroffenen eine sehr hohe Wurmlast hat⁸. Ein weiteres Phänomen in Endemiegebieten ist die so genannte „Semiimmunität“. Dies bedeutet, dass sich auf Grund rezidivierender Infektionen eine Toleranz entwickelt, die zu einer reduzierten Beschwerdensymptomatik führt.

Für Protozoen konnte in der bivariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen der Präsenz von pathogenen Protozoen (*E. histolytica*/*E. dispar* und *G. lamblia*) sowohl mit abdominellen Beschwerden, als auch mit einem aufgetriebenen Abdomen, nachgewiesen werden. Diese Symptome sind typisch für eine Infektion mit pathogenen Protozoen. Für bis zu 90% der Infektionen mit der pathogenen Form von *E. histolytica* sind jedoch asymptomatische Verläufe beschrieben⁹⁰, bei der Giardiasis sind vermutlich 60% asymptomatische Träger¹³⁵. Auch hier sind eine Toleranzentwicklung bei rezidivierenden Infektionen, und auch die Stärke der Infektion, ursächlich. Vermutlich klagten deshalb nicht alle Bewohner mit pathogenen Protozoen in der Stuhlprobe über diese Symptome. Für das Vorliegen einer Diarrhö und der Präsenz von pathogenen Protozoen wurde in der bivariaten Analyse kein Zusammenhang gezeigt. Die wässrige Diarrhö ist typisch für eine akute Infektion mit Protozoen. Eine Studie in Nordostbrasilien wies bei Vorschulkindern ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Diarrhö und der Präsenz

von *G. lamblia* nach²⁹. Vermutlich sind in Gebieten wie Feliz Deserto chronische, asymptomatische Infektionen häufiger.

Bei den 5-19 Jährigen waren chronische Symptome häufiger als in der Gesamtbevölkerung (80%, $p < 0,05$ im Vergleich zur Gesamtbevölkerung). Neben der höchsten Prävalenz wird in dieser Altersgruppe auch die höchste Intensität (=höchste Anzahl von Würmern) der Infektion erwartet, was das Auftreten von Symptomen begünstigt^{9 10}. Die typische Semiimmunität ist vermutlich noch nicht vorhanden. Die bivariate Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen Hakenwürmern und verminderter Leistungsfähigkeit ermitteln. Eine verminderte physische Leistungsfähigkeit mit dem Auftreten von Hakenwürmern wurde in mehreren Studien belegt^{84 85}. Die Leistungsschwäche ist meist Folge einer, durch Hakenwürmer verursachten, Anämie. Über das Vorliegen von Anämien kann in der vorliegenden Arbeit keine Aussage gemacht werden. Weiterhin wurde in dieser Gruppe auch die Assoziation zwischen Präsenz pathogener Protozoen und abdominellen Schmerzen gezeigt.

Auffällig war, dass ein hoher Anteil von Teilnehmern ohne Parasitenbefall ebenfalls über chronische Symptome klagte (76%), fast ebenso viele wie Teilnehmer mit Nachweis einer Parasitose (81%). Wie bereits erwähnt, schließt eine negative Stuhlprobe keinesfalls eine intestinale Parasitose aus. Zudem sind neben intestinalen Parasitosen in brasilianischen Armutsgebieten auch virale oder bakterieller Infektionskrankheiten des Gastrointestinaltraktes häufig, die eine ähnliche Symptomatik wie intestinale Helminthen oder Protozoen auslösen können¹³⁶. Eine Studie in Salvador (Kindern mit chronischer Diarrhö aus einem Armutsgebiet) konnte bei nur bei knapp der Hälfte ein Pathogen in der Stuhluntersuchung nachweisen (22% Bakterien, 19% Protozoen und bei 16% Viren)¹³⁷.

4.6 Nebenwirkungen der antihelminthischen Therapie

Die Bewohner Feliz Desertos wurden, nach Ausschluss von Kontraindikationen, mit Ivermectin, Albendazol oder Mebendazol behandelt. Die antihelminthische Therapie wurde von der der Bevölkerung ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen. Insgesamt gaben nur 15% der Behandelten Nebenwirkungen an. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Individuen, die mit Ivermectin, Mebendazol

oder Albendazol behandelt worden waren. Abdominelle Beschwerden waren signifikant häufiger als andere Nebenwirkungen (Albendazol: 24,4%, Ivermectin: 22% und Mebendazol: 12%, $p > 0,05$). Frühere Therapiestudien in Endemiegebieten berichteten ebenfalls über sehr gute Verträglichkeit sowohl von Albendazol, Mebendazol als auch von Ivermectin⁹⁹. In einem Fischerdorf in Ceara waren abdominelle Beschwerden nach Einnahme von Ivermectin ebenfalls das häufigste Symptom (5%). Ivermectin wurde in dieser Studie im Abstand von 10 Tagen 2-mal ($200\mu\text{g}/\text{KG}/\text{Kg}$) verabreicht. Insgesamt war die Nebenwirkungsrate niedriger als in Feliz Deserto, aber auch die Prävalenz intestinaler Parasiten³². Man könnte deshalb vermuten, dass die Häufigkeit, und möglicherweise auch die Intensität von Nebenwirkungen, mit der Parasitenlast korrelieren. Dafür spricht auch, dass in der Studie von Heukelbach et al.³² die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach der 2. Einnahme von Ivermectin (nach 10 Tagen) deutlich reduziert war (14% nach der Erstdosis, 4,7% nach der 2. Dosis). Auch von anderen parasitären Erkrankungen ist bekannt, dass absterbende Parasiten körperliche Reaktionen auslösen können, die medikamentösen Nebenwirkungen sehr ähnlich sind (z.B. Filariose)¹³⁸. Eine spezifische Korrelation mit unterschiedlichen Parasitenspezies wurde bislang nicht beschrieben. Auch in Feliz Deserto waren Nebenwirkungen nicht korreliert mit der Präsenz unterschiedlicher Spezies, auch nicht mit Polyparasitismus. Vermutlich ist auch hier die Schwere der Infektion relevanter als die Präsenz unterschiedlicher Spezies. Zudem waren abdominelle Beschwerden häufiger bei den Bewohnern, die vor Therapie über abdominellen Beschwerden geklagt haben, als bei Personen die vor Therapie keine abdominelle Symptomatik hatten (29 vs. 15%, OR: 2.17, $p < 0,05$). Dies spricht dafür, dass diese Nebenwirkung nicht (überwiegend) auf die Medikamentenwirkung zurückgeführt werden sollte.

Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhö, Müdigkeit, Pruritus und Übelkeit wurden von insgesamt weniger als 5% der Behandelten vermerkt. Auch in der bereits zitierten Studie aus Ceara waren diese Nebenwirkungen sehr selten ($< 5\%$)³².

Die in dieser Studie belegte hohe Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen, die hohe Morbidität und die gute Verträglichkeit der antihelminthischen Therapie machen den Nutzen und die Notwendigkeit von Präventivmaßnahmen in Endemiegebieten deutlich. Es sollten Projekte und Strategien entwickelt werden, die neben einer intensivierten Therapie von Kindern und Jugendlichen, alle Altersgruppen einbeziehen. Neben der medikamentösen

Therapie sollten vermehrt Aufklärungsprogramme zur Reduktion von Reinfektionen etabliert werden. In zukünftigen Studien sollten Stuhlproben von mehreren Tagen mit unterschiedlichen Methoden untersucht werden. Eine quantitative Analyse der Wurmlast sollte erfolgen um die Schwere der Infektion zu bestimmen. Für eine Objektivierung von Symptomen in der Studienbevölkerung sollten in zukünftigen Studien neben einer subjektiven Einschätzung auch objektive, standardisierte Testmethoden erfolgen. Interessant wären Therapiestudien, die den Vorteil einer regelmäßigen, antihelminthischen Therapie über längeren Zeitraum auf die physische und mentale Entwicklung einer Bevölkerung nachweisen könnten.

5 Zusammenfassung

Intestinale Helminthen und Protozoen sind ein bedeutendes Gesundheitsproblem in Nordostbrasilien, vor allem bei den sozial schwach gestellten Bewohnern. Es gibt allerdings nur wenige Daten über die Prävalenz intestinaler Helminthen und Protozoen im Bundesstaat Alagoas. Ebenso fehlen Informationen über die mit Helminthen und Protozoen assoziierte Morbidität und die Nebenwirkungen verschiedener Antiparasitika.

In der vorliegenden Studie wurde deshalb die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Morbidität intestinaler Helminthen und Protozoen in Feliz Deserto untersucht. Nach Durchführung einer Massenbehandlung mit antiparasitären Medikamenten wurde die Assoziation der Nebenwirkungen mit bestimmten Medikamenten und Erregern geprüft.

Insgesamt war die Prävalenz intestinaler Parasiten in der Studienbevölkerung mit 76% sehr hoch. Die Prävalenz intestinaler Helminthen lag bei 70,5%, die von Protozoen bei 27%. Kinder und Jugendliche (unter 20 Jahren) waren signifikant häufiger mit intestinalen Helminthen und Protozoen infiziert als Erwachsene, die Prävalenz betrug in dieser Altersgruppe knapp 90%. Im höheren Alter (>20 Jahre) waren immer noch ca. 60% der Bewohner von Feliz Deserto mit intestinalen Parasiten infiziert- ein für Europa unvorstellbar hoher Wert.

A. lumbricoides und *T. trichiura* hatten einen Prävalenzpeak bei den 5-9 Jährigen (63 bzw. 52%), bei Hakenwürmern wurde die maximale Prävalenz bei den 14-19 Jährigen (52%) nachgewiesen. Überraschend war die Präsenz von *S. mansoni* (9%), da Feliz Deserto bislang nicht als Endemiegebiet für Schistosomiasis bekannt war. *G. lamblia* wurde bei Kleinkindern unter 5 Jahren am häufigsten (25%) gefunden. *E. histolytica*/*E. dispar* wurde bei 13% der Bewohner nachgewiesen. Es war jedoch mit der verwendeten Methode nicht möglich, die pathogene (*E. histolytica*) von der apathogenen Form (*E. dispar*) zu unterscheiden. Die Helminthenspezies *S. stercoralis*, *H. nana*, *E. vermicularis* waren selten, Taenien wurden bei keinem Bewohner nachgewiesen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede waren vor allem bei Hakenwürmern auffällig.

Männer waren sowohl in der Gesamtbevölkerung, als auch im Alter von 10-19 Jahren signifikant häufiger mit Hakenwürmern infiziert. In der Gesamtbevölkerung konnte jedoch kein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von intestinalen Parasitosen gefunden werden.

Die Morbidität in der der Bevölkerung Feliz Deserto war hoch. Knapp 80% hatten kontinuierliche oder intermittierende Beschwerden. Am häufigsten wurden abdominelle Schmerzen beklagt (50%). Die Präsenz von abdominellen Schmerzen war signifikant mit einer Infektion mit pathogenen Protozoen assoziiert.

Vereinzelt wurden Beschwerden nach der antihelminthischen Therapie angegeben, die insgesamt mild und vorübergehend waren. Es konnte kein Unterschied – weder in der Anzahl noch in der Qualität der Nebenwirkungen - zwischen den drei Medikamentengruppen nachgewiesen werden. Da Ivermectin auch eine hervorragende Wirkung gegen Ektoparasiten hat, bietet sich diese Substanz bei Individuen oder Bevölkerungsgruppen mit Polyparasitismus an.

Die in dieser Studie nachgewiesene hohe Prävalenz von intestinalen Helminthen und Protozoen, die damit zusammenhängende Pathologie, fordern die Durchführung von regelmäßigen Entwurmungsmaßnahmen, beispielsweise im Rahmen von Massenchemotherapien.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Crompton DW. "How much human helminthiasis is there in the world?" *J Parasitol.* 1999 Jun;85(3):397-403
- 2 Savioli L, Stansfield S, Bundy DA. et al "Schistosomiasis and Soil transmitted helminth infections: forging control efforts." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Nov-2002 Dec;96(6):577-9.
- 3 Savioli L, Albonico M, Engels D, Montresor A. "Progress in the prevention and of Schistosomiasis and soil transmitted helminthiasis." *Parasitol Int.* 2004 Jun;53(2):103-13
- 4 WHO "Control of tropical disease", Geneva (1998)
- 5 Chan MS. "The global burden of intestinal nematode infections: fifty years on" *Parasitol Today.* 1997 Nov;13(11):438-43
- 6 Kurth R. "Das Auftreten alter und neuer Seuchen als Konsequenz menschlichen Handelns"; RKI Berlin Bundesgesundheitsbl- gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz; 2004; 47:611- 621
- 7 www.brazil.de
- 8 Crompton DW, Tulley JJ. "How much Ascaris is there in Africa?" *Parasitol Today.* 1987 Apr;3(4):123-7
- 9 Crompton DW, Savioli L. "Intestinal parasitic infections and urbanization" *Bull World Health Organ.* 1993;71(1):1-7
- 10 Holland CV, Tarren DL, Crompton DW. et al "Intestinal helminthiasis in relation to the socioeconomic environment of Panamanian children" *Soc Sci Med.* 1988;26(2):209-13
- 11 Haswell- Elkins M, Elkins D, Elkins D, Anderson RM. "The influence of individual, social group and household factors on the distribution of *Ascaris lumbricoides* within a community and implications for control strategies." *Parasitology.* 1989 Feb;98 (Pt 1):125-34
- 12 Reid RM. "Cultural and medical perspectives on geophagia." *Med Anthropol.* 1992 Jan;13(4):337-51
- 13 Galvani AP. "Age Age-dependent epidemiological patterns and strain diversity in helminth parasites." *J Parasitol.* 2005 Feb;91(1):24-30

-
- 14 Betony J, Brooker S, Albonico M. et al "Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm." *Lancet*. 2006 May 6;367(9521):1521-32
 - 15 Bethony J, Chen J, Lin S. et al "Emerging patterns of hookworm infection: influence of aging on the intensity of *Necator* infection in Hainan Province, People's Republic of China." *Clin Infect Dis*. 2002 Dec 1;35(11):1336-44. Epub 2002 Nov 14
 - 16 Kobayashi J, Hasegawa H, Forli AA. et al "Prevalence of intestinal parasitic infection in five farms in Holambra, Sao Paulo, Brazil" *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*.1995 Jan-Feb;37(1):13-8.
 - 17 Saldiva SR, Silveira AS, Philippi ST. et al "Ascaris-Trichuris association and malnutrition in Brazilian children" *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999 Jan;13(1):89-98
 - 18 Okazaki M, Okazaki M, Miranda P. et al "Parasitological and serological studies on amoebiasis and other intestinal parasitic infections in Recife and its suburban area, northeast Brazil" *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1988 Jul-Aug;30(4):313-21
 - 19 Alves JR, Macedo JW, Ramos AN Jr. et al "Intestinal parasite infections in a semiarid area of Northeast Brazil: preliminary findings differ from expected prevalence rates " *Cad Saude Publica*. 2003 Mar-Apr;19(2):667-70. Epub May 15
 - 20 Heukelbach J, Feldmeier H. "Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans" *Lancet Infect Dis*. 2008 May;8(5):302-9
 - 21 Oliveira MV, Silva CV, Costa-Cruz JM. et al "Intestinal parasites and commensals among individuals from a landless camping in the rural area of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil." *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003 May-Jun;45(3):173-6. Epub 2003 Jul 8
 - 22 Carneiro FF, Cifuentes E, Tellez-Rojo MM, et al "The risk of *Ascaris lumbricoides* infection in children as an environmental health indicator to guide preventive activities in Caparaó and Alto Caparaó, Brazil" *Bull World Health Organ*. 2002; 80(1):40-6.
 - 23 Picanco M. "Diagnostico da estrogiloidose pelo metodo de Baermann" *Rev. Fac. Univ*, 1963 S.105 - 112
 - 24 Grove DI. "Strongyloidiasis in Allied ex-prisoners of war in Southeast Asia" *Br Med J*. Mar 1;280 1980 (6214):598-601.

-
- 25 Machado ER, Costa-Cruz JM. "S.stercoralis and other enteroparasites in children at Uberlandia city, state of Minas Gerais " Mem Inst Oswaldo Cruz. 1998 Mar-Apr;93(2):161-4
- 26 Miranda MF, Xavier MB, Menezes RC. "Intestinal parasitism in a Parakanã indigenous community in southwestern Pará State, Brazil" Cad Saude Publica. 1996 Jul-Sep;14(3):507-11
- 27 Junior MF. et al. "Frequencia de parasitoses intestinal numa amostra da populacao infantil do Rio Grande do Norte" Rev. Bras. Anal. Clin., 1987;19 S.75 – 76
- 28 De Carvahlo TB, Carvahlo LR, Mascarini LM "Occurrence of enteroparasites in day care centers in Botucatu (São Paulo State, Brazil) with emphasis on Cryptosporidium sp., Giardia duodenalis and Enterobius vermicularis" Rev Inst Trop Sao Paulo 2006 Sep-Oct;48(5):269-73
- 29 Newman RD., Moore SR, Lima AA. et al "A longitudinal study of Giardia lamblia infection in north-east Brazilian children" Tropical Medicine and International Health 6 2001 (8) S.624 – 634
- 30 Mehlhorn H. und G. Piekarski: „Grundriss der Parasitenkunde“ Heidelberg, 6. Aufl. 2002
- 31 Zani LC, Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS. "Impact of antihelminthic treatment on infection by Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura and hookworms in Covas, a rural community of Pernambuco, Brazil." Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2004 Mar-Apr;46(2):63-71. Epub 2004 May
- 32 Heukelbach J, Winter B, Wilcke T. et al "Selective mass treatment with Ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population" Bull World Health Organ. 2004 Aug;82(8):563-71. Epub 2004 Sep 13
- 33 Brito LL, Barreto ML, Silva Rde C. et al. "Risk factors for iron-deficiency anemia in children and adolescents with intestinal helminthic infections" Rev Panam Salud Publica. 2003 Dec;14(6):422-31
- 34 Gonçalves JF, Tanabe M, Medeiros Fde P. et al. "Parasitological and serological studies on amoebiasis and other intestinal parasitic infections in the rural sector around Recife, northeast Brazil." Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1990 Nov-Dec;32(6):428-35
- 35 Junior JF "Prevalencia de entero-helminthos em pre-scolares e escolares do bairro da Vila Palmeira, Sao Luis- MA" Arquivos Brasileiros de Medicina Nov/Dez 1985 59, S-467 – 477

-
- 36 Fontes G, Oliveira KK, Oliveira AK, da Rocha EM. "Influence of specific treatment of intestinal parasites and schistosomiasis on prevalence in students in Barra de Santo Antônio, AL" *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Sep-Oct;36(5):625-8. Epub 2003 Oct 21
- 37 Ferreira CS, Camargo LM, Moitinho ML. et al "Intestinal parasites in Iaualapiti Indians from Xingu Park, Mato Grosso, Brazil" *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991; Dec;86(4):441-2
- 38 Scolari C, Torti C, Beltrame A. et al "Prevalence and distribution of soil-transmitted helminth (STH) infections in urban and indigenous schoolchildren in Ortigueira, State of Paraná, Brasil: implications for control." *Trop Med Int Health*. 2000 Apr;5(4):302-7
- 39 Morrone FB, Carneiro JA, dos Reis C, et al. "Study of enteroparasites infection frequency and chemotherapeutic agents used in pediatric patients in a community living in Porto Alegre, RS, Brazil" *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004 Mar-Apr;46(2):77-80. Epub 2004 May 5
- 40 TDR reference group of Schistosomiasis "Schistosomiasis" *Nature Reviews Microbiology* 2, 12-13 (January 2004)
- 41 WHO 1993 "The control of Schistosomiasis" Technical Report Series 83 S.86
- 42 Coura JR, Amaral RS. "Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas." *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(5 Suppl 1):13-9. Epub 2004 Oct 13 -19
- 43 Ferrari ML, Coehlo PM, Antunes CM. et al "Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial." *Bull World Health Organ*. 2003;81(3):190-6. Epub 2003 May 16
- 44 Ravdin JI. "Amebiasis" *Clin Infect Dis*. 1995 Jun;20(6):1453-64; quiz 1465-6.
- 45 Hlavsa MC, Watson JC. et al "Giardiasis surveillance-United States, 1998-2002" *MMWR Surveill Summ*. 2005 Jan 28;54(1):9-16.
- 46 Farthing MJ. "Giardiasis" *Gastroenterol Clin North Am*. 1996 Sep;25(3):493-515
- 47 Fleischer, Burchard "Giardiasis und andere intestinale Protozoeninfektionen" aus *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, Thieme Verlag, S. 86, 3. Auflage
- 48 Nimri LF. "Prevalence of Giardiasis among primary school children" *Child Care Health Dev*. 1994 Jul-Aug;20(4):231-7

-
- 49 Texeira TC, Heller L, Barreto ML. "Giardia duodenalis infection: risk factors for children living in sub standard settlements in Brazil" *Cad Saude Publica*. 2007 Jun;23(6):1489-93.
- 50 Giraldi N, Vidotto O, Navarro IT, Garcia JL. "Enteroparasites prevalence among daycare and elementary school children of municipal schools, Rolândia, PR, Brazil" *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001 Jul-Aug;34(4):385-7
- 51 Walsh JA "Problems in recognition and diagnosis of amebiasis: estimation of the global magnitude of morbidity and mortality" *Rev Infect Dis*. 1986 Mar-Apr;8(2):228-38.
- 52 Brumpt "Etude sommaire de L'Entamoeba dispar n.Sp. amibe a kystes quadrinuclees parasites de l'homme » *Bull. De l' Academie Nationale de Medicine (Paris)* 1925 94 S.943-952
- 53 Sargeant PG, William JE, Grene JD. "The differentiation of invasive and non-invasive *Entamoeba histolytica* by isoenzyme electrophoresis" *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* 72 1978 (2) S.164 – 166
- 54 Tachibana H, Ihara S, Kobayashi S. et al "Differences in genomic DNA sequences between pathogenic and nonpathogenic isolates of *Entamoeba histolytica* identified by polymerase chain reaction " *J Clin Microbiol*. 1991 Oct;29(10):2234-9
- 55 Gatti S, Swierczynski G, Robinson F. et al "Amebic infections due to the *Entamoeba histolytica*-*Entamoeba dispar* complex: a study of the incidence in a remote rural area of Ecuador" *Am J Trop Med Hyg*. 2002 Jul;67(1):123-7
- 56 Santos RV, Coimra J, Flowers NM, Silva JP. "Intestinal parasitism in the Xavante Indians, central Brazil." *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995 Apr;37(2):145-8
- 57 Ferreira CS, Ferreira MU, Nogueira MR. "The prevalence of infection by intestinal parasites in an urban slum in São Paulo, Brazil" *J Trop Med Hyg*. 1994 Apr;97(2):121-7
- 58 Anderson RM. "Infectious diseases of humans. Dynamics and control" Oxford, Oxford University press; 1991
- 59 Stephenson MS, Latham MC. "Malnutrition and parasitic helminth infections" *Parasitology*. 2000;121 Suppl:S23-38
- 60 Bundy DA, Wong MS, Lewis LL, Horton J "Control of geohelminths by delivery of targeted chemotherapy through schools" *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990 Jan-Feb;84(1):115-20

-
- 61 Khuroo MS, Zargar SA, Mahajan R "Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India" *Lancet*. 1990 Jun 23;335(8704):1503-6
- 62 Gelpi AP, Mustafa A. "Ascaris pneumonia" : *Am J Med*. 1968 Mar;44(3):377-89.
- 63 Drake L, Korchev Y, Bashford L. et al. "The major secreted product of the whipworm, trichuris, is a pore forming protein". *Proc Biol Sci*. 1994 Sep 22;257(1350):255-61
- 64 de Silva NR. "Impact of mass chemotherapy on the morbidity due to soil-transmitted nematodes" *Acta Trop*. 2003 May;86(2-3):197-214
- 65 Ramanathan R, Nutman T. "Strongyloides stercoralis Infection in the Immunocompromised Host." *Curr Infect Dis Rep*. 2008 Mar;10(2):105-110.
- 66 Utzinger J, Goran Ek, Esse Aya CM. et al "Schistosoma mansoni, intestinal parasites and perceived morbidity indicators in schoolchildren in a rural endemic area of western Côte d'Ivoire" *Trop Med Int Health*. 1998 Sep;3(9):711-20
- 67 WHO 2002, TDR Strategic Direction: Schistosomiasis;
www.who.int/tdr/diseases/schisto/direction/html
- 68 Callender JE, Crantham McGregor S, Walker SP, Cooper ES. "Trichuris infection and mental development in children" *Lancet*. 1992 Jan 18;339(8786):181
- 69 Gupta M, Arora L, Mithal S, Tandon BN. "Effect of periodic deworming on nutritional status of ascaris-infested preschool children receiving supplementary food" *Lancet*. 1977 Jul 16;2(8029):108-10
- 70 Gupta MC. "Effect of ascariasis upon nutritional status of children" *J Trop Pediatr*. 1990 Aug;36(4):189-91
- 71 Foo LC. "Hookworm infection and protein-energy malnutrition: transverse evidence from two Malaysian ecological groups" *Trop Geogr Med*. 1990 Jan;42(1):8-12
- 73 Dickson R Awasthi S, Demellweek C, Williamson P. "Effects of treatment for intestinal helminth infection on growth and cognitive performance in children: systematic review of randomised trials." *BMJ*. 2000 Jun 24;320(7251):1697-701
- 74 Rousham EK, Mascie-Taylor CG. "An 18-month study of the effect of periodic anthelmintic treatment on the growth and nutritional status of pre-school children in Bangladesh" *Ann Hum Biol*. 1994 Jul-Aug;21(4):315-24

-
- 75 Monteiro CA, Szarfarc R, Benício MH, Szarfarc SC. "Health conditions of children of the municipality of São Paulo, SP (Brazil), 1984-1985. I-Methodological aspects, socioeconomic characteristics and physical environment" Rev Saude Publica. 1986 Dec;20(6):435-45
- 76 Szarfarc "Diagnostico da deficiencia de ferro na infancia" Rev. Saude Publica 1985;19 S. 278 – 284
- 77 Migasena S, Sumetchotimaytha J, Egoramaiphol S, Migasena P. "Zinc in the pathogenesis of hookworm anemia" Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1984 Jun;15(2):206-8.
- 78 Torlesse H, Hodges M. "Anthelmintic treatment and haemoglobin concentrations during pregnancy" Lancet. 2000 Sep 23;356(9235):1083.
- 79 Ramdath DD, Simeon DT, Wong MS, Grantham-McGregor SM. "Iron status of schoolchildren with varying intensities of trichuria trichiuria infection" Parasitology. 1995 Apr;110 (Pt 3):347-51
- 80 Forrester JE, Bailar JC 3rd, Esrey SA. et al. "Randomised trial of Albendazol and pyrantel in symptomless trichiurias in children" Lancet. 1998 Oct 3;352(9134):1103-8
- 81 Bundy DA, Chan MS. "Hookworm infection in pregnancy" Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995 Sep-Oct;89(5):521-2
- 82 Nokes C, Grantham-McGregor SM, Sawyer AW. et al "Moderate to heavy infections of Trichuris trichiura affect cognitive function in Jamaican school children." Parasitology. 1992 Jun;104 (Pt 3):539-47
- 83 Boivin J, Giordani B. et al "Improvements in cognitive performance for schoolchildren in Zaire, Africa, following an iron supplement and treatment for intestinal parasites" J Pediatr Psychol. 1993 Apr;18(2):249-64.
- 84 Hadju V, Stephenson LS, Abadi K. et al "Improvements in appetite and growth in helminth-infected schoolboys three and seven weeks after a single dose of pyrantel pamoate." Parasitology. 1996 Nov;113 (Pt 5):497-504.
- 85 Romani Se, de Lira PE, Batista Filho M et al "Anemias in preschool children: diagnosis, treatment and evaluation, Recife-PE, Brazil" Arch Latinoam Nutr. 1991 Jun;41(2):159-67.
- 86 López CE, Dykes AC, Juranek DD. et al "Waterborne giardiasis: a communitywide outbreak of disease and a high rate of asymptomatic infection" Am J Epidemiol. 1980 Oct;112(4):495-507

-
- 87 Farthing MJ, Mata L, Urrutia JJ, Kronmal RA. "Natural history of Giardia infections of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth" *Am J Clin Nutr.* 1986 Mar;43(3):395-405
- 88 WHO "Guideline for Drinking Water Quality"
- 89 Hoge CW, Echeverria P, Rajah R et al "Prevalence of Cyclospora species and other enteric pathogens among children less than 5 years of age in Nepal" *J Clin Microbiol.* 1995 Nov;33(11):3058-60
- 90 Petri WA, Singh U. "Enteric Amebiasis." In: tropical Infectious diseases: principles, pathogens, and practice. Second edition, Guerrant, R, Walker, DH, Weller, PF (eds). Elsevier, Philadelphia 2006.p.967
- 91 Hadidjaja P, Bonang E, Suyardi MA. et al "The effect of intervention on nutritional status and cognitive function of primary school children infected with *A.lumbricoides*" *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Nov;59(5):791-5.
- 92 Anantaphruti MT, Waikagul J, Maipanich W. et al "School-based health education for the control of soil-transmitted helminthiasis in Kanchanaburi province, Thailand" *Ann Trop Med Parasitol.* 2008 Sep;102(6):521-8
- 93 Eziefula AC, Brown M. "Intestinal nematodes: disease burden, deworming and the potential importance of co-infection." *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Oct;21(5):516-22
- 94 Stephenson "Drug treatment of tropical Parasitic Infections". *Drugs.* 2000 Nov;60(5):985-95
- 95 Bennett H, Guyatt A. "Reducing intestinal nematode infections. Efficacy of albendazol and mebendazol" *Parasitol Today.* 2000 Feb;16(2):71-4.
- 96 WHO 1996 "Report of the WHO informal consultation on the use of chemotherapy for the control of morbidity due to soil transmitted nematodes in humans" Geneva WHO 29.04 – 01.05.1996
- 97 Datry A, Hilmarsdottir I, Mayorga-Sagastume R. et al "Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994 May-Jun;88(3):344-5
- 98 Marti et al "Estudo comperativo entre ivermectina em dose única versus tres dias de albendazol para o tratamento de *S.stercoralis* e outros helmintos transmitidos pelo solo em uma populacao pediatrica" *Amer J Trop Med* 1996; 55(5) S.477 – 481

-
- 99 Wen XY, Xan XL, Sun FH. et al "A randomized, double-blind, multicenter clinical trial on the efficacy of ivermectin against intestinal nematode infections in China." *Acta Trop.* 2008 Jun;106(3):190-4. Epub 2008 Mar 27.
- 100 Torlesse H, Hodges M. "Anthelmintic Treatment and haemoglobin concentrations during pregnancy" *Lancet.* 2000 Sep 23;356(9235):1083
- 101 de Silva NR, Sirisena JL, Gunasekera DP, Ismail MM, de Silva HJ. "Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome" *Lancet.* 1999; Apr 3;353(9159):1145-9
- 102 Feng XP, Hayashi J, Beech RN, Prichard RK. "Study of the nematode putative GABA type-A receptor subunits: evidence for modulation by ivermectin." *J Neurochem.* 2002 Nov;83(4):870-8
- 103 Caumes E. "Treatment of cutaneous larva migrans and *Toxocara* infection" *Fundam Clin Pharmacol.* 2003 Apr;17(2):213-6.
- 104 Naquira C, Jimenez G, Guerra JG. et al "Ivermectin for Human Strongyloidiasis and other intestinal Helminths" *Am J Trop Med Hyg.* 1989 Mar;40(3):304-9
- 105 Freedman DO, Zierdt WS, Lujan A, Nutman TB. "The efficacy of Ivermectin in the Chemotherapy of Gastrointestinal Helminthiasis in Humans" *The Journal of Infectious Diseases* 1989;159 (6)S.1151 – 1153
- 106 Glaziou P, Nyguyen LN, Moulia-Pelat JP, Cartel JL, Martin PM. "Efficacy of Ivermectin for the treatment of head lice" (*Pediculosis capitis*) *Trop Med Parasitol.* 1994 Sep;45(3):253-4
- 107 Buffet M, Dupin N. "Current Treatment for Skabies" *Fundam Clin Pharmacol.* 2003 Apr;17(2):217-25
- 108 Edward G. "Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity?" *Filaria journal (Online J)* 2003 Suppl 1:S88 (available <http://filariajournal.com/content/2/suppl%201/S8>)
- 109 Montresor A, Awasthi S, Crompton DW. "Use of benzimidazoles in children younger than 24 months for the treatment of soil – transmitted helminthiasis" *Acta Trop.* 2003 May;86(2-3):223-32
- 110 De Silva "Anthelmintics Drugs "1997 53 (3) S.769 – 781
- 111 WHO 2003 Essential medicines: WHO model list.13th edition Geneva: WHO

-
- 112 WHO 2002, report of WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazol and mebendazol in children under 24 months. Division of control of communicable Diseases, Genf
- 113 Escobedo AA, Cimerman S. "Giardiasis: a pharmacotherapy review." *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Aug; 8 (12):1885-902.
- 114 Guimaraes S, Sokaya AI. "Detection of anti-Giardia lamblia serum antibody among children of day care centers." *Rev Saude Publica.* 2002 Feb;36(1):63-8
- 115 Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Feldmeier H. "Prevalence and risk factors of hookworm-related cutaneous larva migrans in a rural community in Brazil" *Ann Trop Med Parasitol.* 2008 Jan;102(1):53-61
- 116 Jackson A, Heukelbach J Filho AF, Júnior Ede B, Feldmeier H. "Clinical features and associated morbidity of scabies in a rural community in Alagoas, Brazil" *Trop Med Int Health.* 2007 Apr;12(4):493-502
- 117 „Basic Laboratory methods in Medical Parasitology“ WHO 1991, S.16ff
- 118 Drake LJ, Bundy DA. "Multiple helminth infections in children: impact and control." *Parasitology.* 2001;122 Suppl:S73-81
- 119 Jardim-Botelho A, Raff S, Rodrigues Rde A. et al "Hookworm, *Ascaris lumbricoides* infection and polyparasitism associated with poor cognitive performance in Brazilian schoolchildren" *Trop Med Int Health.* 2008 Aug;13(8):994-1004. Epub 2008 Jul 9
- 120 Sidiqqi R, Berk A. et al "Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection" *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 1; 33(7):1040-7. Epub 2001 Sep 5
- 121 van der Feltz M, Slee PH, van Hees PA, Tersmette M. "Strongyloides stercoralis infection: how to diagnose best?" *Neth J Med.* 1999 Sep;55(3):128-31
- 122 de Farias LM, Resendes AP, Sabroza PC, Souza-Santos R. "Preliminary analysis of the Information System in the Brazilian Schistosomiasis Control Program, 1999-2003" *Cad Saude Publica.* 2007 Jan;23(1):235-9
- 123 Coutinho EM, Abath FG, Barbosa CS. et al "Factors involved in *Schistosoma mansoni* infection in rural areas of northeast Brazil" *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997 Sep-Oct;92(5):707-15
- 124 Smith H, Dekaminsky R, Niwas S, Soto R, Jolly P. "Prevalence and intensity of infections of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* and associated socio-demographic variables in four rural Honduran communities." *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001 Apr;96(3):303-14

-
- 125 Bradley M, Chandiwana SK, Bundy DA. "The epidemiology and control of hookworm infection in the Burma Valley area of Zimbabwe" *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993 Mar-Apr;87(2):145-7
- 126 Burlandy-Soares LC, de Souza Dias LC, Kanamura HY. et al "Schistosomiasis mansoni: follow-up of control program based on parasitologic and serologic methods in a Brazilian community of low endemicity" *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003 Sep;98 (6):853-9. Epub 2003 Oct 29
- 127 Massara CL, Peixoto SV, Barros Hda S. et al "Factors associated with Schistosomiasis mansoni in a population from the Municipality of Jaboticatubas, state of Minas Gerais, Brazil" *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99(5 Suppl 1):127-34. Epub 2004 Oct 13
- 128 Núñez FA, López JL, de la Cruz AM, Finlay CM. "Risk factors for Giardia lamblia infection in children in daycare centers in Havana, Cuba" *Cad Saude Publica* 2003 Mar-Apr;19(2):677-82. Epub 2003 May 15
- 129 Guimaraes S, Sogayar MI. "Occurrence of Giardia lamblia in children of municipal day-care centers from Botucatu, Sao Paulo State, Brazil" *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995 Nov-Dec;37(6):501-6
- 130 Pinheiro SM, Carneiro RM, Aca IS. et al. "Determination of the prevalence of Entamoeba histolytica and E. dispar in the pernambuco state of northeastern Brazil by a polymerase chain reaction." *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Feb;70(2):221-4
- 131 Braga LL, Gomes ML, Silva MW. et al "Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar infections as detected by monoclonal antibody in an urban slum in Fortaleza, Northeastern Brazil." *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001 Sep-Oct;34(5):467-71.
- 132 Araujo J, García ME, Díaz-Suárez O, Urdaneta H "Amebiasis: importance of the diagnosis and treatment. Minireview" *Invest Clin.* 2008 Jun;49(2):265-71
- 133 Tsuyuoka R, Bailey JW, Nery Guimarães AM. et al "Anemia and intestinal parasitic infections in primary school students in Aracaju, Sergipe, Brazil." *Cad Saude Publica.* 1999 Apr-Jun;15(2):413-21.
- 134 Gardner JM, Grantham-McGregor S, Baddeley A. "Trichuris trichiura infection and cognitive function in Jamaican school children" *Ann Trop Med Parasitol.* 1996 Feb;90(1):55-63
- 135 Guimarães S, Sogayar MI. "Occurrence of Giardia lamblia in children of municipal day-care centers from Botucatu, São Paulo State, Brazil." *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995 Nov-Dec;37(6):501-6

-
- 136 Reither K, Ignatius R, Weitzel T et al “Acute childhood diarrhoea in northern Ghana: epidemiological, clinical and microbiological characteristics.” *BMC Infect Dis.* 2007 Sep 6;7:104.
- 137 Barreto ML, Milroy CA, Strina A. et al “Community-based monitoring of diarrhea in urban Brazilian children: incidence and associated pathogens.” *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Mar;100(3):234-42. Epub 2005 Nov 21
- 138 Brown KR, Ricci FM, Ottesen EA. “Ivermectin: effectiveness in lymphatic filariasis.” *Parasitology.* 2000;121 Suppl:S133-46.

7 Anhang

1. Individueller Fragebogen

Name / Alter/ Familiennummer/ Individualnummer

Waschen Sie sich die Hände vor dem Essen?

Waschen Sie sich die Hände nach der Toilettenbenutzung?

Waschen Sie sich die Hände vor dem Schlafen?

Waschen Sie sich die Hände wenn Sie nach Hause kommen?

Waschen Sie sich die Hände mit Seife?

Essen Sie Wassereis aus Tüten (so genannte „Flaos“)

Streicheln Sie Hunde oder Katzen?

Leiden Sie regelmäßig unter Bauchschmerzen?

Leiden Sie regelmäßig unter Verstopfung?

Leiden Sie regelmäßig unter Durchfällen?

Leiden Sie regelmäßig unter Appetitlosigkeit?

Leiden Sie regelmäßig unter Meteorismus?

Leiden Sie regelmäßig unter Müdigkeit/ Leistungsschwäche?

Leiden Sie regelmäßig unter Konzentrationsstörungen?

Leiden Sie regelmäßig unter anderen Symptomen?

Haben Sie einen Impfausweis?

Ist ihr Impfstatus komplett?

2. Familiärer Fragebogen

Familiennummer

Essen sie regelmäßig Eier?

Trinken sie regelmäßig Milch?

Kochen Sie diese vor dem Verzehr?

Essen Sie regelmäßig Huhn?

Essen Sie regelmäßig Schwein?

Essen Sie regelmäßig Rind?

Essen Sie regelmäßig Fisch?

Essen Sie regelmäßig Obst?

Schälen Sie die Früchte vor dem Verzehr?

Essen Sie regelmäßig Gemüse?

Schälen Sie das Gemüse vor dem Verzehr?

Kochen Sie ihr Wasser ab?

Besitzen Sie einen Kühlschrank?

Gibt es bei Ihnen Kakerlaken?

Wo waschen/trocknen Sie Ihre Wäsche?

Wer kocht bei Ihnen?

Wo befindet sich die Küche?

Tabelle 18a: Bivariate Analyse des Zusammenhangs zwischen Krankheitssymptomen und parasitologischen Befunden (n=1039)

Nachweis von	Abdominelle Schmerzen				Appetitlosigkeit			
	n	(%)	OR (95% KI)	p Wert	n	(%)	OR (95% KI)	p Wert
Helminthen und Protozoen (n=748)	366	49	1,2 (0.88 - 1.65)	ns	173	23	0,9 (0.63- 1.30)	ns
Helminthen (n=690)	337	49	1.15 (0,86 – 0,53)	ns	159	23	0,91 (0.65 - 1.27)	ns
Pathogenen Protozoen (n=202)	111	55	1,24(1.03- 1.98)	0,023	49	24	1,05(0.72- 1.54)	ns
= 2 Helminthenspezies (n=422)	220	50,5	1,22 (0.94 - 1.59)	ns	90	21	0,75 (0.54- 1.02)	ns
= 4 Helminthenspezies (n=29)	11	39	0,70 (0.30 - 1.60)	ns	8	40	1,31 (0.52- 3.21)	ns
<i>A. lumbricoides</i> (n=533)	262	49	1,12 (0.86 -1.46)	ns	114	21	0,77 (0.56 - 1.05)	ns
<i>T. trichiura</i> (n=323)	166	51,5	1,24 (0,94 -1,63)	ns	75	23	0,97(0.70 - 1.35)	ns
Hakenwürmer (n=366)	183	50	1,15 (0.88 -1.50)	ns	81	22	0,88 (0.64 - 1.21)	ns
<i>G. lamblia</i> (n=91)	48	53	1,24 (0.79- 1.96)	ns	29	32	1,59 (0.97- 2.61)	ns
Keine Parasiten (n= 291)	101	44.3	1,2 (0,88 -1,62)	ns	57	25	0,90(0,63–1,30)	ns

n.s. = nicht signifikant, $p > 0,05$

Tabelle 18b: Bivariate Analyse des Zusammenhangs zwischen Krankheitssymptomen und parasitologischen Befunden (n=1039)

Nachweis von	Diarrhö				Obstipation			
	n	(%)	OR (95% KI)	p Wert	n	(%)	OR (95% KI)	p Wert
Helminthen und Protozoen (n=748)	115	15,4	1,15 (0.74 - 1.82)	ns	81	11	0,54 (0.35 - 0.83)	0,002
Helminthen (n=690)	108	15,6	1,21 (0.80 - 1.85)	ns	68	10	0,46 (0.31 - 0.69)	<0,001
Pathogenen Protozoen (n=202)	33	16,3	1,14(0.73 - 1.79)	ns	24	11,2	0,92 (0.55- 1.52)	ns
= 2 Helminthenspezies (n=422)	70	19,2	1,17 (0.81- 1.70)	ns	42	9,7	0,61 (0.40 - 0.92)	0,012
= 4 Helminthenspezies (n=29)	5	17,9	1,24 (0.40- 3.56)	ns	2	7,1	0,53 (0.08 - 2.35)	ns
<i>A. lumbricoides</i> (n=533)	84	15,7	1,15 (0.79 - 1.67)	ns	51	9,6	0,55 (0.36 - 0.82)	0,0017
<i>T. trichiura</i> (n=323)	53	16,4	1,18 (0.80- 1.74)	ns	32	10	0,68 (0.43 - 1.07)	ns
Hakenwürmer (n=366)	53	14	0,94(0.64- 1.38)	ns	35	9,6	0,63 (0.40 - 0.97)	0,026
<i>G. lamblia</i> (n=91)	19	17,6	1.24 (0.67-2.27)	ns	12	13,2	1,06 (0.53 - 2.09)	ns
Keine Parasiten (n= 291)	31	13,6	1,15 (0,74–1,82)	ns	42	18,4	0,54(0,35-0,83)	<0,05

n.s. = nicht signifikant, p>0,05

Tabelle 18c: Bivariate Analyse des Zusammenhangs zwischen Krankheitssymptomen und parasitologischen Befunden (n=1039)

Nachweis von	Meteorismus / aufgetriebenes Abdomen				verminderte Leistungsfähigkeit			
	n	(%)	OR (95% KI)	p Wert	n	(%)	OR (95% KI)	p Wert
Helminthen und Protozoen (n=748)	222	29,6	1,27(0,89-1,21)	ns	219	29,2	0,77 (0.55 - 1.07)	ns
Helminthen (n=690)	201	29,1	1,10 (0.79 - 1.51)	ns	198	28,6	0,74(0.54 - 1.00)	<0,05
Pathogenen Protozoen (n=202)	71	35,1	1,47 (1.04 - 2.08)	<0,05	59	29,2	0,92 (0.64 - 1.31)	ns
= 2 Helminthenspezies (n=422)	123	29,1	1.05 (0.78 - 1.41)	ns	122	23,8	0.87 (0.65 - 1.16)	ns
= 4 Helminthenspezies (n=29)	7	38,8	1,60 (0.55 - 4.56)	ns	4	22,2	0.64 (0.18 - 2.13)	ns
<i>A. lumbricoides</i> (n=533)	156	29,2	1,08 (0.80 - 1.44)	ns	152	28,5	0,80 (0.60 - 1.07)	ns
<i>T. trichiura</i> (n=323)	95	29,1	1,06 (0.78 - 1.44)	ns	91	27,8	0,84 (0.62 - 1.14)	ns
Hakenwürmer (n=366)	106	28,9	1,03 (0.76 - 1.39)	ns	110	30,5	0.96 (0.71 - 1.28)	ns
<i>G. lamblia</i> (n=91)	33	32,9	1,48 (0.91- 2.39)	ns	24	26,7	0.79 (0.47 - 1.33)	ns
Keine Parasiten (n= 291)	57	25.0	1,27 (0,89 – 1,81)	ns	80	35.1	0,77(0,55-1,07)	ns

Tabelle 18d: Bivariate Analyse des Zusammenhangs zwischen Krankheitssymptomen und parasitologischen Befunden (n=1039)

Nachweis von	Konzentrationsprobleme			
	n	(%)	OR (95% KI)	p Wert
Helminthen und Protozoen (n=748)	174	23,6	0,74 (0.52 - 1.06)	ns
Helminthen (n=690)	153	22,1	0.65 (0.47 - 0.90)	<0,05
Pathogenen Protozoen (n=202)	51	25,2	1,05(0.72 - 1.52)	ns
= 2 Helminthenspezies (n=422)	89	21,9	0.71 (0.52 - 0.98)	<0,05
= 4 Helminthenspezies (n=29)	7	16,5	1.98 (0.68 - 5.63)	ns
<i>A. lumbricoides</i> (n=533)	117	21,9	0,73 (0.54 - 0.99)	<0,05
<i>T. trichiura</i> (n=323)	69	21,3	0,77 (0.55 - 1.07)	ns
Hakenwürmer (n=366)	82	22,4	0,83 (0.60 - 1.14)	ns
<i>G. lamblia</i> (n=91)	21	23,0	0,91 (0.53 - 1.57)	ns
Keine Parasiten (n= 291)	66	28.9	0.74 (0,52-1,06)	ns

8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
<i>A. duodenale</i>	<i>Ancylostoma duodenale</i>
<i>A. lumbricoides</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>
<i>E. coli</i>	<i>Entamoeba coli</i>
<i>E. histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>E. dispar</i>	<i>Entamoeba dispar</i>
g	Gramm
<i>G. lamblia</i>	<i>Giardia lamblia</i>
KG	Kilogramm
Km ²	Quadratkilometer
MIF	Merthiolat-Iodeid-Formalin
OR	Odds Ratio
µl	Microliter
S.	Seite
<i>S. mansoni</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
s.o.	Siehe oben
<i>S. stercoralis</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>T. trichiura</i>	<i>Trichuris trichiura</i>
z. B.	Zum Beispiel

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Danksagung

Mein besonderen Dank möchte ich Prof. Oliver Liesenfeld aussprechen, der mir die Durchführung dieser Dissertation ermöglicht hat, sowie für seine umfassende Betreuung meiner Dissertationsarbeit. Prof. Jörg Heukelbach möchte ich für seine tatkräftige Unterstützung, vor allem während der praktischen Arbeit in Brasilien danken. Prof. Hermann Feldmeier, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, gilt mein besonderer Dank.

Außerdem danke ich meinen Mitdoktoranden Anne Jackson und Alexander Diederichs, sowie Alexander Rüter und Valeria Santos, die bei der Arbeit in Feliz Deserto mit hoher Motivation, Engagement sowie Teamfähigkeit entscheidend mitgewirkt haben. Im Labor des UFC möchte ich mich bei den Medizinisch- Technischen-Angestellten, die mich bei der mikroskopischen Stuhluntersuchung unterstützt haben, sehr herzlich bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei der Bevölkerung Feliz Desertos bedanken, ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie, meinen Freunden gilt mein Dank vor allem für ihre Geduld und Motivation während der Fertigstellung meiner Doktorarbeit.

11 Erklärung

Ich, Beate Schlosser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Prävalenz und Morbidität intestinaler Helminthen und Protozoen, sowie Nebenwirkungen nach antihelminthischer Therapie in einem Fischerdorf in Nordostbrasilien“ selbst verfasst habe und keine unzulässigen oder nicht angegebenen Hilfsmittel benutzt habe, sowie keine Kopien andere Arbeiten verwendet habe.