

Schlafkrankheit bei deutschen Tropenreisenden

Th. Löscher, H. D. Nothdurft, H. Taelman, M. Boogaerts, M. Omar und F. von Sonnenburg

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München, Institut für Tropenmedizin, Antwerpen, und Centre médico-social Kanombe, Kigali, Ruanda

Zwei deutsche Tropenreisende erkrankten nach einer zweitägigen Safari im Akagera-Nationalpark in Ruanda an ostafrikanischer Trypanosomiasis (Schlafkrankheit). Leitsymptome waren Fieber, Lymphadenopathie und eine typische Primärläsion (Trypanosomenschanke). Die Diagnose konnte durch den Nachweis von Trypanosomen im peripheren Blut gesichert werden. Das Zentralnervensystem war in beiden Fällen nicht beteiligt. Unter dem Einfluß einer Therapie mit Suramin, 1 g pro Woche intravenös über 6 Wochen, bildeten sich die Symptome und die Parasitaemie rasch zurück. Nach der Zahl der seit 1970 berichteten Fälle ergibt sich für deutsche Tropenreisende ein Infektionsrisiko von 0,3 pro 100 000. Aufgrund der teilweise erheblichen Wiederaufnahme der Schlafkrankheit in einigen afrikanischen Ländern kann mit einer Zunahme des Infektionsrisikos auch für Touristen gerechnet werden.

African trypanosomiasis in German visitors to Ruanda

A brother and sister (the latter having been resident in Ruanda for three years) fell ill with African trypanosomiasis (sleeping sickness) after a two-day safari in the Akagera National Park. Cardinal symptoms were fever, lymphadenopathy and the typical primary lesion (trypanosomal chancre). The diagnosis was confirmed by demonstrating trypanosomes in the peripheral blood. There was no CNS involvement in either case. Administration of suramin, 1 g weekly intravenously for six weeks, quickly brought about regression of the symptoms and the parasitaemia. According to the number of cases reported since 1970, the risk for German travellers to certain African areas of contracting trypanosomiasis is about 0.3 per 100 000. Since in Africa the incidence of the disease is increasing, in some parts considerably, one must reckon with an increasing risk for tourists.

Die während der letzten drei Jahrzehnte ständig zunehmenden Fernreisen in tropische und subtropische Gebiete sind mit dem erhöhten Risiko verbunden, zum Teil schwerwiegende Gesundheitsstörungen zu erleiden (14). Im Vordergrund der möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankungen steht die Malaria tropica (9), deren zunehmende Häufigkeit in vielen Ländern nicht nur auf Resistenzentwicklungen, sondern auch auf ökologischen und ökonomischen Faktoren, wie Bewässerungsprojekten, Fehlen der Mittel zur Bekämpfung, Unterbrechung von Bekämpfungsprogrammen aus politischen Gründen, beruht. Die afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit) stellt eine weitere durch Protozoen verursachte Tropenkrankheit dar,

die aufgrund ähnlicher Faktoren in den letzten Jahren ebenfalls in einigen Endemiegebieten teilweise drastisch zugenommen hat (18). Das Infektionsrisiko für Reisende aus nicht endemischen Gebieten ist im Vergleich mit der Malaria bislang jedoch äußerst gering (14, 17). Andererseits handelt es sich bei der Trypanosomiasis um eine schwerwiegende, unbehandelt mit wenigen Ausnahmen zum Tode führende Erkrankung. Im folgenden berichten wir über zwei deutsche Tropenreisende, die an ostafrikanischer Schlafkrankheit erkrankten.

Kasuistik

Anamnese. Eine 39jährige deutsche Entwicklungshelferin, die seit 3 Jahren in Kigali, Ruanda, als Lehrerin arbeitete, wurde im Dezember 1987 von ihrem 51jährigen Bruder aus Deutschland besucht. Fünf Tage nach einer gemeinsamen zweitägigen Safari im Akagera-Nationalpark entwickelte sich beim Bruder (Fall 1) eine gering dolente,



Abb. 1 Primärläsion (Trypanosomenschanker) bei Fall 1.

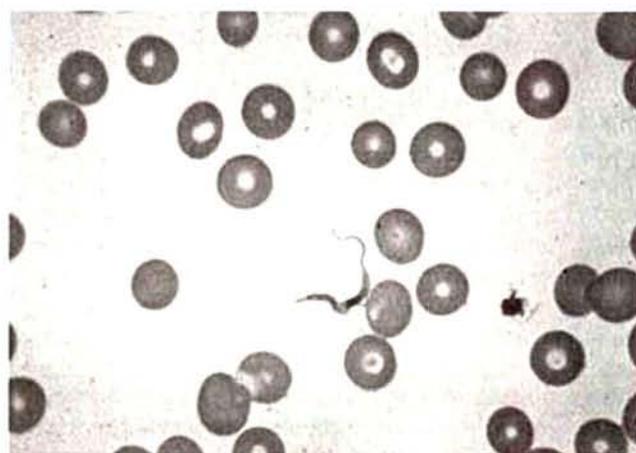


Abb. 2 Trypanosoma brucei rhodesiense im peripheren Blutaussstrich.

gerötete Schwellung über der rechten Tibia, die er zunächst nicht beachtete. Drei Tage später kam es zu Fieber bis 39,5°C ohne Schüttelfrost mit Kopfschmerzen, Myalgien, allgemeiner Schwäche und einer indolenten Lymphknotenvergrößerung in der rechten Leiste. Die prätibiale Schwellung hatte sich weiter vergrößert und zeigte zentral eine 3–4 mm große schwärzliche Nekrose (Abbildung 1). Am folgenden Tag suchte der Patient die Ambulanz des Centre médico-social Kanombe in Kigali auf. Dort wurde ein Blutaussstrich angefertigt, in dem sich vereinzelt Trypanosomen fanden (Abbildung 2).

Bei seiner Schwester (Fall 2) kam es am selben Tag erstmals zu Fieber und Allgemeinsymptomen. Am nächsten Tag wurden im »dicken Tropfen« ebenfalls vereinzelt Trypanosomen gefunden. Bei beiden Patienten wurde am Tag der Diagnose eine Therapie mit Suramin (1 g langsam intravenös nach einer Testdosis von 100 mg) begonnen. Ein und zwei Tage später erfolgte der Rückflug unter ärztlicher Überwachung zur weiteren Diagnostik und Therapie.

Befunde. Die klinischen und klinisch-chemischen Befunde bei der Aufnahme in unserer Klinik sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Auch bei Fall 2 konnte bei der klinischen Untersuchung eine Primärläsion entdeckt werden, die allerdings weit weniger ausgeprägt und von der Patientin bislang nicht bemerkt worden war: Am rechten Unterschenkel fand sich dorsal eine gering indurierte und erhabene schmerzlose Rötung von etwa 2,5 cm Durchmesser ohne Nekrosen und ohne erkennbare Stichstelle. Bei beiden Patienten waren zer-

Tab. 1 Klinische und klinisch-chemische Befunde bei zwei Patienten mit afrikanischer Trypanosomiasis (Schlafkrankheit)

Befunde	Fall 1	Fall 2
Fieber	38,8 °C	39,0 °C
Primärläsion	+++	+
Lymphadenopathie	+	++
Splenomegalie	+	-
Leukozyten/ μ l	2000	4400
IgM (g/l)	7,1	4,9
Serologie		
IFAT IgG	1 : 2048	1 : 1024
IgM	1 : 128	1 : 256
ELISA	> 100*	62*
IHA	1 : 32	1 : 16
Liquor		
Zellzahl, Gesamteiweiß, IgG	normal	normal
IFAT IgG	negativ	negativ
IgM	negativ	negativ

IFAT = Immunfluoreszenz-Antikörpertest (Antigen: *Trypanosoma brucei* brucei), ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Antigen: *Trypanosoma brucei* brucei), IHA = indirekte Hämagglutination (Celloghost Trypanosomiasis Behring, Antigen: *Trypanosoma brucei* gambiense)

* Vielfaches der Normalaktivität

vikal und inguinal vergrößerte druckdolente Lymphknoten tastbar. Bei Fall 1 bestanden zudem ein Ikterus und eine tastbare Milzvergrößerung; die Röntgenaufnahme des Thorax wies einen kleinen Pleuraerguß links auf. Im Elektrokardiogramm fielen Repolarisationsstörungen links präkordial mit muldenförmiger ST-Senkung und T-Abflachung auf.

Die Liquorbefunde bei beiden Patienten waren völlig normal; weder Trypanosomen noch autochthone Antikörper waren im Liquor nachweisbar.

Therapie und Verlauf. Die Behandlung mit Suramin wurde in einer Dosierung von 1 g einmal wöchentlich intravenös bis zu einer Gesamtdosis von 6 g fortgeführt. Bei Fall 1 waren bereits ab dem zweiten Tag, bei Fall 2 ab dem vierten Tag nach der ersten Suramin-Injektion auch mittels Konzentrationsmethoden (Mikrokapillarmethode, Ionenaustausch-Chromatographie nach Lanham) im Blut keine Trypanosomen mehr nachweisbar. Beide Patienten waren nach der zweiten Behandlungswoche beschwerdefrei. Die pathologischen Befunde bildeten sich innerhalb von drei Wochen vollständig zurück. Als mögliche Nebenwirkung von Suramin kam es bei Fall 1 zu einer reversiblen Proteinurie und Glucosurie.

Bei Kontrolluntersuchungen 1, 3 und 6 Monate nach der Therapie lagen bei beiden Patienten sämtliche Befunde im Normbereich.

Diskussion

Die afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit) wird durch zwei eng verwandte, morphologisch nicht zu unterscheidende Unterarten der *Trypanosoma-brucei*-Gruppe verursacht: *T. brucei gambiense* (Erreger der westafrikanischen Schlafkrankheit) und *T. brucei rhodesiense* (Erreger der ostafrikanischen Schlafkrankheit). Die Übertragung erfolgt durch den Stich infizierter Tsetse-Fliegen (Glossinen), selten diaplazentar, über Bluttrans-

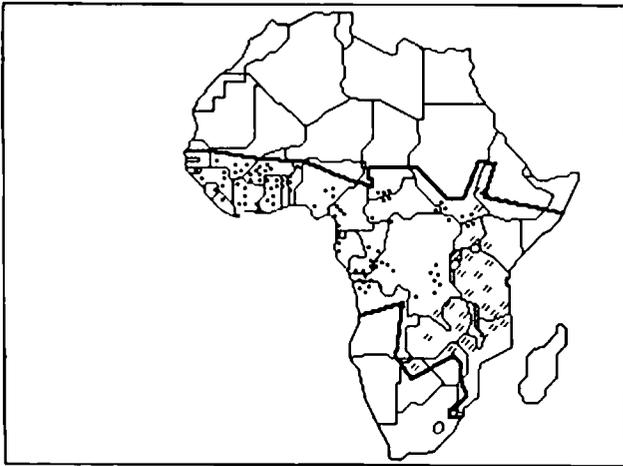


Abb. 3 Hauptendemiegebiete der afrikanischen Trypanosomiasis (Schlafkrankheit) nach Sturchler (15) • *Trypanosoma brucei gambiense*, ▨ *Trypanosoma brucei rhodesiense*, — Tsetse-Gürtel.

fusionen oder als Laborinfektion. Innerhalb des sogenannten Tsetse-Gürtels zwischen dem 15. nördlichen und dem 20. südlichen Breitengrad bestehen meist fokale Verbreitungsgebiete (Abbildung 3) mit jährlichen Inzidenzraten zwischen 1 und 30 Fällen pro 100 000 Einwohner (15, 17). Mindestens 50 Millionen Menschen in ländlichen Gebieten von 32 Staaten sind derzeit potentiell exponiert (17, 18). In neun Staaten mit regelmäßigen Meldungen ergab sich von 1976 bis 1983 eine Zunahme der gemeldeten Neuerkrankungen um über das Doppelte von etwa 5000 auf rund 12 000 pro Jahr. Die für die meisten Länder nur unvollständig verfügbaren Informationen ergaben von 1983 bis 1986 eine noch höhere Zunahmerate. Allein in Zaire wurden 1986 über 10 000 Fälle neu diagnostiziert (18).

Bei unseren beiden Patienten kommt aus epidemiologischen Gründen nur *T. brucei rhodesiense* als Erreger in Frage (1, 9, 17). Der Akagera-Nationalpark in Ruanda ist als Endemiegebiet bekannt; von 1969 bis 1979 wurden von dort jedoch lediglich 34 Neuerkrankungen gemeldet (1). Im letzten bei einem deutschen Tropenreisenden diagnostizierten Fall von Trypanosomiasis war es 1985 ebenfalls dort zu einer Infektion gekommen (Hartmann: persönliche Mitteilung). Einer Infektion mit *T. brucei rhodesiense* entspricht auch der akute klinische Verlauf mit einer in beiden Fällen extrem kurzen Inkubationszeit. Die diagnostisch zum Teil wegweisende Primärläsion (sogenannter Trypanosomenschanker) tritt bei Weißen wesentlich häufiger auf als bei Afrikanern. Sie ist bei Europäern in etwa 50% der Fälle nachweisbar oder erinnerlich (3). Fieber, Lymphadenopathie und Splenomegalie sind im Initialstadium fast regelmäßig vorhanden. Die vollständig reversiblen EKG-Veränderungen bei Fall 1 sind als Hinweis auf eine ebenfalls häufig auftretende Myokarditis zu werten (6).

Entscheidend für Therapie und Prognose ist die frühzeitige Diagnose im ersten, febril-glandulären Stadium, möglichst vor Beginn einer Invasion der Erreger ins Zentralnervensystem. Ziel der Diagnostik ist der direkte Parasitennachweis in Blut, Liquor, Primärläsion und (oder) Lymphknotenpunktat sowie eventuell auch im Knochenmark. Häufig sind hierzu Anreicherungsverfahren erforderlich (dicker Tropfen, Mikrokapillarmethode, Ionenaustausch-Chromatographie nach Lanham). Der Nachweis spezifischer Antikörper und der meist stark erhöhten Gesamt-IgM-Serumkonzentration sollte Anlaß für eine Intensivierung der parasitologischen Diagnostik sein. Mittel der Wahl im ersten Stadium der ostafrikanischen Trypanosomiasis ist Suramin. Resistenzen sind nicht gesichert. Es kann jedoch innerhalb von 1–2 Jahren zu Rezidiven kommen, die meist wohl auf einer bereits erfolgten, aber nicht erfaßten Invasion des Zentralnervensystems beruhen.

Möglicherweise spielen auch intrazellulär gelegene Trypanosomen eine Rolle, die in ependymalen Zellen entlang der Gefäße des Plexus choroideus gefunden wurden (10). Zum Ausschluß einer ZNS-Beteiligung sollte in jedem Fall 3–4 Tage nach Therapiebeginn eine Liquoruntersuchung erfolgen. Im zweiten enzephalitischen Stadium standen bisher nur hochtoxische Substanzen wie Arsenpräparate (Melarsoprol) für eine wirksame Therapie zur Verfügung. Neuerdings zeigte das relativ atoxische Difluormethylornithin (DFMO, Eflornithin) eine gute Wirksamkeit auch im enzephalitischen Stadium von *Trypanosoma-brucei-gambiense*-Infektionen (12). Eine Chemoprophylaxe mit Suramin oder dem nur gegen *T. brucei gambiense* wirksamen Pentamidin ist zwar möglich, sie wird heute aber abgelehnt wegen ihrer potentiellen Toxizität und der Möglichkeit, daß bei subkurativen Spiegeln und (oder) reduzierter Empfindlichkeit einiger Trypanosomenstämme aktuelle klinische Symptome unterdrückt werden und die unbemerkte Entwicklung von Spätstadien begünstigt wird (17). Zur individuellen Prophylaxe bleibt im wesentlichen die Meidung der meist bekannten Tsetse-Gebiete. Insektenschutzmittel und das Tragen möglichst weitgehend hautbedeckender Kleidung sind nur teilweise wirksam gegen die Stiche der tagaktiven Glossinen.

Das Risiko für Reisende ist im Vergleich mit anderen Tropenkrankheiten wie der Malaria als sehr gering einzuschätzen (14). Von Duggan und Hutchinson (3) wurden bis 1963 insgesamt 109 Fälle bei Europäern aus der Literatur zusammengestellt. Bei amerikanischen Tropenreisenden traten von 1967 bis 1987 14 Fälle ostafrikanischer Schlafkrankheit auf (2). Bereits zwei Jahre nach der Erstbeschreibung der afrikanischen Trypanosomiasis durch Dutton wurde 1904 der erste bei einem deutschen Tropenreisenden diagnostizierte Fall von Günther und Weber (4) mitgeteilt. Eine Auswertung

Tab. 2 Trypanosomiasis bei deutschen Tropenreisenden seit 1958 durch *Trypanosoma brucei rhodesiense* (R), *Trypanosoma brucei gambiense* (G) und ohne parasitologische Sicherung (S, klinisch und serologisch wahrscheinlich)

Jahr	Aufenthaltsort	Erreger	Bemerkungen	Literatur
1958	Liberia	G	Bauarbeiter	Mohr (8)
1970	Zaire	R	Safaristourist	Seitz, Hofler, persönliche Mitteilung
1974	Kamerun	S	Safaristourist	Werner, Stickl (16)
1976	Botswana	R	Zoologe	Recht et al. (11)
1976	Sambia	S	Touristin	Eichenlaub, Pohle, persönliche Mitteilung
1978	Sudan	R	Jäger	Knüttgen (7)
1983	Tansania	R	Jäger	Hartmann, Racz (5)
1985	Ruanda	R	Safaristouristin	Hartmann, persönliche Mitteilung

der Literatur sowie eine Umfrage bei allen deutschsprachigen Einrichtungen, welche die parasitologische und (oder) serologische Diagnostik der Schlafkrankheit durchführen, ergab insgesamt sechs parasitologisch gesicherte Fälle bei deutschen Afrikareisenden während der letzten 30 Jahre (Tabelle 2). In zwei weiteren Fällen wurde die Diagnose aufgrund der klinischen und serologischen Befunde gestellt, ohne daß ein direkter Nachweis der Trypanosomen gelang.

Unter Berücksichtigung der Reisefrequenz in Länder mit Endemiegebieten (13) ergibt sich für deutsche Tropenreisende ein rechnerisches Risiko von 0,3 pro 100 000 in der Zeit von 1970 bis 1988. Das Risiko einer Malariaerkrankung, unabhängig von Art und Durchführung einer Chemoprophylaxe, liegt bei Reisen in diese Länder derzeit bei 50–300 auf 100 000 (9, 13). Allerdings ist anzunehmen, daß das Risiko einer Schlafkrankheit bei Aufenthalt in den fokalen Endemiegebieten und bei besonderer Exposition (Jäger, Safaris, Entwicklungshelfer, Missionare) deutlich höher ist. Zudem besteht die Möglichkeit einer Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fälle. Aufgrund der teilweise erheblichen Wiederrücknahme der Schlafkrankheit in einigen afrikanischen Ländern muß mit einer Zunahme des Infektionsrisikos auch bei Touristen gerechnet werden.

Literatur

- Burke, J.: Trypanosomiasis. In Meheus, A., S. Butera, W. Eylesbosch, G. Gotera, M. Kinitis, I. Musofili (Hrsg.): Santé et Maladies au Rwanda (Administration Générale de la Coopération au Développement: Bruxelles, 1982), 448.
- Bryan, R. T., H. Waskin, F. Richards, T. Bailey, D. Juraneck: African trypanosomiasis in American travelers. A 20 year review. Conference of International Travel Medicine, Zürich (1988).
- Duggan, A. J., M. P. Hutchinson: Sleeping sickness in Europeans. A review of 109 cases. *J. trop. Med. Hyg.* 69 (1966), 124.
- Günther, H., R. Weber: Ein Fall von Trypanosomenkrankheit beim Menschen. *Münch. med. Wschr.* 51 (1904), 1044.
- Hartmann, G., P. Racz: Infektion mit *Trypanosoma rhodesiense* nach Tansania-Aufenthalt. 11. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, Schloß Reinsburg (1984).
- Jones, I. G., M. N. Lowenthal, H. Buyst: Electrocardiographic changes in African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* 69 (1975), 388.
- Knüttgen, H. J.: Zur Diagnostik und Therapie der perakuten *Trypanosoma rhodesiense*-Infektionen mit hohen Parasitämien. In Gsell, O. (Hrsg.): Importierte Infektionskrankheiten. Epidemiologie und Therapie (Thieme: Stuttgart-New York 1980), 134.
- Mohr, W.: Zur Differentialdiagnose und Therapie eines Falles von Schlafkrankheit (Trypanosomiasis). *Ther. d. Gegenw.* 4 (1961), 227.
- Pöhn, H.-P., R. Großmann: Malariaeinschleppungen 1980–1986 in die Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin (West). *Bundesgesundheitsblatt* 31 (1988), 2.
- Poltera, A. A.: Pathology of human African trypanosomiasis with reference to experimental African trypanosomiasis and infections of the central nervous system. *Brit. med. Bull.* 41 (1985), 169.
- Recht, K., I. Pfürtner-Bloos, R. Gross: Importierte ostafrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit). *Med. Welt* 28 (1977), 1378.
- Schechter, P. J., J. L. R. Barlow, A. Sjoerdsma: Clinical aspects of inhibition of ornithin decarboxylase with emphasis on therapeutic trials of eflornithin (DFMO) in cancer and protozoan diseases. In McCann, P. P. (Ed.): Inhibition of Polyamine Metabolism (Academic Press: San Diego 1987), 345.
- Statistisches Bundesamt: Fachserie 8, Reihe 6. Luftverkehr (Wiesbaden 1970–1987).
- Steffen, B.: Reisemedizin. Epidemiologie der Gesundheitsstörungen bei Interkontinentalreisenden und präventivmedizinische Konsequenzen (Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo 1984).
- Stürchler, D.: Endemic Areas of Tropical Infections (Hans Huber: Toronto-Bern-Stuttgart 1988).
- Werner, G. T., H. Stickl: Tropenkrankheiten bei Auslandsreisenden. *Fortschr. Med.* 93 (1975), 561.
- WHO: Epidemiology and control of African trypanosomiasis. *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.* 739 (1986).
- WHO: The primary health care approach to the control and prevention of sleeping sickness. *Wkly epidem. Rec.* 62 (1987), 197.

Dr. Th. Löscher, Dr. H. D. Nothdurft, Dr. F. von Sonnenburg
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität
Leopoldstr. 5
8000 München 40

Prof. Dr. H. Taelman
Institute of Tropical Medicine Leopold II
Kronenburgstraat 43/3
B-2000 Antwerpen

Dr. M. Boogaerts, Dr. M. Omar
Centre médico-social Kanombe
Kigali, Ruanda