

Aus dem Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. J. Knobloch

Sektion Humanparasitologie

Leiter: Professor Dr. P. G. Kremsner

**Flüssigkeitsvolumenveränderungen bei
afrikanischen Kindern mit Malaria**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Katja Engel

aus

Schorndorf

2004

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Professor Dr. P. Kremsner

2. Berichterstatter:

Professor Dr. W. Grodd

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	5
1. Epidemiologie der Malaria	5
2. Malariaparasiten und ihr Entwicklungszyklus	6
2.1 Malariaparasiten	6
2.2 Entwicklungszyklus.....	7
2.2.1 Entwicklung im Mensch.....	7
2.2.1.1 Exoerythrozytäre Entwicklung.....	7
2.2.1.2 Erythrozytäre Entwicklung	8
2.2.1.3 Besonderheiten bei <i>Plasmodium falciparum</i>	9
2.2.2 Entwicklung in der Stechmücke	10
2.2.3 Inkubationszeiten.....	11
3. Klinisches Bild einer <i>Plasmodium falciparum</i> – Malaria	12
3.1 Schwere/Komplizierte Malaria.....	12
3.1.1 Zerebrale Malaria.....	13
3.1.2 Koma – Skalen.....	15
3.1.3 Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bei schwerer Malaria.....	17
3.1.3.1 Wasser- und Elektrolythaushalt.....	17
3.1.3.2 Störungen im Wasser- und Natriumhaushalt.....	18
3.1.3.3 Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bei Malaria.....	19
3.1.4 Metabolische Veränderungen bei schwerer Malaria.....	21
3.1.5 Anämie, Ikterus und Hämolyse bei schwerer Malaria.....	22
3.2 Moderate und unkomplizierte Malaria	23
3.2.1 Moderate Malaria.....	23
3.2.2 Unkomplizierte Malaria	24
4. Fragestellung und Ziele der Studie.....	25

Patienten und Methoden	27
1. Ort der Untersuchung	27
2. Patienten	30
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.1.1 Einschlusskriterien	30
2.1.2 Ausschlusskriterien	31
2.2 Studienprotokoll	32
2.2.1 Screening – Untersuchung	32
2.2.2 Patientenaufnahme	32
2.2.3 Entlassung	33
2.2.4 Nachuntersuchung	34
2.2 Therapie	35
2.3.1 Therapie der komplizierten Malaria	35
2.3.2 Bromid/ ² H ₂ O	36
2.3.3 Flüssigkeitstherapie	36
2.3.4 Behandlung von Komplikationen	36
2.3.4.1 Hypoglykämie	36
2.3.4.2 Anämie	37
2.3.4.3 Zerebrale Malaria	37
2.3.4.4 Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes	38
2.3.4.5 Krampfanfälle	40
2.3.4.6 Begleitinfektionen	40
3. Methoden	41
3.1 Blutabnahme und Blutprobenverarbeitung	41
3.2 Bioelektrische Impedanzanalyse	43
3.2.1 Einleitung	43
3.2.2 Grundlagen der bioelektrischen Impedanzanalyse	43
3.2.3 Anwendung	47

3.3 Messung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärvolumens.....	49
3.3.1 Messung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärvolumens mit den Isotopenmessmethoden.....	49
3.3.2 Messung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärvolumens mit der Bioimpedanzanalyse.....	50
3.3.3 Messung der Plasmaelektrolytkonzentrationen	51
4. Statistische Auswertung	52
Ergebnisse	53
1. Klinische Daten	53
1.1 Patientenkollektiv	53
1.2 Altersverteilung	53
1.3 Klinische und laborchemische Parameter.....	54
2. Ergebnisse der Flüssigkeitsvolumenmessungen über die klassischen Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid	58
3. Auswertung der Bioimpedanzanalyse und Korrelationsprüfung mit den klassischen Isotopenmessmethoden	62
4. Ergebnisse der Flüssigkeitsvolumenermittlung über die Bioimpedanzanalyse.....	66
5. Ergebnisse der Elektrolytmessungen.....	70

Diskussion.....	72
1. Flüssigkeitsvolumenveränderungen bei Malaria	72
2. Flüssigkeitsvolumenveränderungen und klinische/laborchemische Veränderungen bei Malaria	73
3. Flüssigkeitsvolumenveränderungen beim septischen Schock im Vergleich zu schwerer Malaria.....	73
4. Osmotische Veränderungen bei Malaria	74
5. Konsequenzen bezüglich einer Volumensubstitutionstherapie bei Malaria....	75
6. Risiken einer zu forcierten Flüssigkeitssubstitution bei Malaria.....	76
7. Schlussfolgerung aus der Arbeit.....	76
 Zusammenfassung	 78
 Abkürzungsverzeichnis.....	 80
 Literaturverzeichnis	 82
 Danksagung.....	 89
 Lebenslauf	 90

EINLEITUNG

1. Epidemiologie der Malaria

Malaria gilt als eine der häufigsten und bedeutendsten Infektionskrankheiten des Menschen weltweit. Ungefähr 40 % der Weltbevölkerung lebt in Endemiegebieten (75). Jährlich sterben bis zu 2,7 Millionen Menschen (85). Die jährliche Inzidenz wird auf 300 - 500 Millionen infizierte Personen geschätzt.

Plasmodium falciparum ist die bedeutendste Spezies der humanpathogenen Malariaerreger. Mehr als die Hälfte aller Erkrankungen und fast alle Todesfälle sind auf sie zurückzuführen. *Plasmodium falciparum* kann den Menschen jederzeit infizieren, vom Fetus im Mutterleib bis ins Erwachsenenalter.

Kinder in Endemiegebieten sind oft einer Infektion ausgesetzt. Vor allem in Afrika, südlich der Sahara, stellt eine Malaria einen wichtigen, die Mortalität und Morbidität beeinflussenden Faktor dar. Entweder sterben die Kinder durch Komplikationen einer Malaria oder machen häufig die Krankheit durch, bis zur langsamen Entwicklung einer Semiimmunität (14).

Seit der ersten Beschreibung der Malariaparasiten durch Laveran in Constantine/Algerien 1880 wurden beachtliche Fortschritte im Verständnis der Pathomechanismen bei Malaria erzielt. Trotz der rasanten wissenschaftlichen Fortschritte hat sich jedoch das Vorgehen und die Behandlung bei schwerer Malaria erstaunlich wenig verändert (56).

Um die hohe Mortalitätsrate senken zu können, muss man die pathophysiologischen Prozesse besser verstehen lernen. Es bestehen stark abweichende Meinungen über das Ausmaß, das eine Dehydrierung bei Kindern mit schwerer Malaria annehmen kann. Die Grundlage einer optimierten und standardisierten Flüssigkeitstherapie ist die Volumenbestimmung der Flüssigkeitskompartimente, die mit dieser Studie bei Kindern erstmalig durchgeführt wurde.

2. Malariaparasiten und ihr Entwicklungszyklus

2.1 Malariaparasiten

Malaria ist eine akute tropentypische, durch Protozoen der Gattung *Plasmodium* hervorgerufene Infektionskrankheit.

Beim Menschen kommen vier Plasmodienarten vor: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* und *Plasmodium falciparum*. In Afrika südlich der Sahara ist *Plasmodium falciparum* der häufigste Erreger.

Der wichtigste Vektor (Krankheitsüberträger) der Malariaparasiten in diesem Gebiet sind weibliche Stechmücken der Gattung *Anopheles gambiae*. Von den annähernd 400 Arten dieser Gattung sind ungefähr 60 als Malariaüberträger von Bedeutung. Die Larven- und Puppenstadien von Anophelen entwickeln sich in stehenden, sauerstoffreichen Gewässern. Die Anophelen sind während der Dämmerung und der Nacht zu bestimmten Zeiten aktiv. Die Weibchen stechen sowohl im Freiland (exophil), als auch innerhalb von Gebäuden (endophil). Oft tritt Malaria abhängig von der Regenzeit auf, die den Mücken gute Entwicklungsmöglichkeiten bietet (35).

Die Plasmodienübertragung wird beeinflusst durch die Anzahl der infektiösen Stiche, die Moskitodichte, die Anzahl der infizierten Moskitos, den Grad der Anthropophilie der Moskitos, dem Intervall zwischen den Blutmahlzeiten, die Lebensdauer der Moskitos, die Sporozoiten - Infektionsdosis und die Prävalenz der menschlichen Gametozytenträger. Malariaparasiten können auch diaplazentar, sowie durch Blutkonserven übertragen werden (35).

Die klinischen Erscheinungen der Malaria werden durch asexuelle Stadien der erythrozytären Entwicklung ausgelöst (43). Symptome treten daher frühestens kurz nach Beginn der Parasitämie auf. Leberstadien und Gametozyten verursachen keine Symptome. Die pathogenste Plasmodienart ist *Plasmodium falciparum*. Die Ursache der Virulenz von *P. falciparum* im Gegensatz zu anderen Humanparasiten ist unbekannt, aber die Fähigkeit sich rasch zu multiplizieren und im tiefen Gefäßbett zu sequestrieren (d. h. die Fähigkeit zur Adhäsion parasitenbesetzter Erythrozyten an postkapilläre Venolen), scheinen dabei eine Rolle zu spielen (56).

2.2 Entwicklungszyklus

Der Entwicklungszyklus der Malariaparasiten ist mit einem Generationswechsel (ungeschlechtliche/geschlechtliche Vermehrung) und einem obligaten Wirtswechsel verbunden, der sich zwischen Mensch und Anophelesmücke abspielt.

2.2.1 Entwicklung im Mensch

2.2.1.1 Exoerythrozytäre Entwicklung

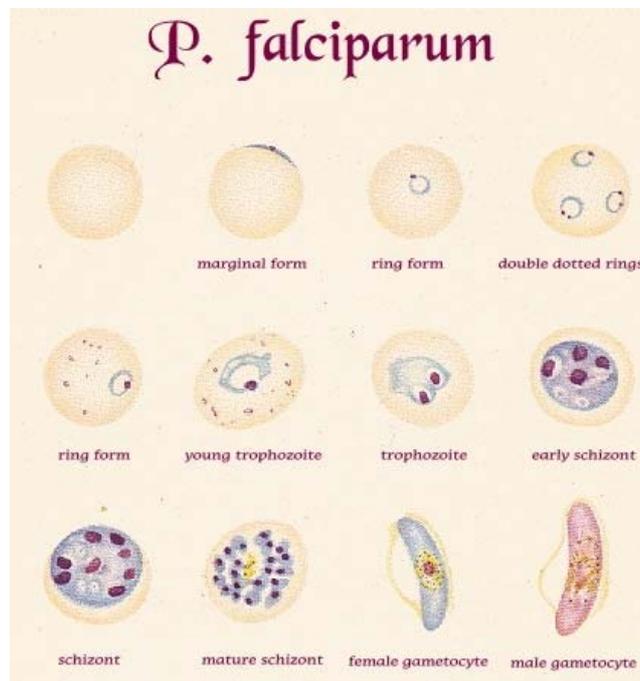
Die Ansteckung erfolgt durch den Stich weiblicher Anophelesmücken, die sich zuvor an einem Plasmodienträger infiziert haben und bei einer erneuten Blutmahlzeit am Menschen mit ihrem Speichel die als Sporozoiten bezeichneten, spindelförmigen infektiösen Stadien in die Blutbahn oder in Lymphspalten inokulieren. Zur Infektion reichen sehr wenige Sporozoiten aus (etwa zehn bei *Plasmodium falciparum*). Innerhalb von 15 - 45 Minuten gelangen die Sporozoiten aller Plasmodiumarten auf dem Blutweg zur Leber und dringen in Hepatozyten ein, in denen eine asexuelle Vermehrung stattfindet. Dabei entwickeln sich die Sporozoiten zu vielkernigen, recht großen (30 – 70 µm) Schizonten, aus denen nach zytoplasmatischer Teilung Merozoiten (bei *Plasmodium falciparum* je bis zu 30 000) hervorgehen. Diese Entwicklung dauert bei *Plasmodium falciparum* etwa sechs Tage. Kurz danach werden durch Platzen der Gewebeschizonten die Merozoiten freigesetzt, die anschließend Erythrozyten befallen (33).

2.2.1.2 Erythrozytäre Entwicklung

Die aus der Leberinfektion hervorgegangenen Merozoiten befallen in der Blutbahn Erythrozyten, in denen zunächst eine asexuelle Vermehrung erfolgt. Die Merozoiten sind kleine, ovoide, etwa 1,5 µm lange, bewegliche Gebilde, die sich offenbar durch Vermittlung eines Rezeptors an der Erythrozytenoberfläche anheften und danach die Zelle invadieren. Dabei werden die Plasmodien im Zytoplasma in eine membranbegrenzte parasitophore Vakuole eingeschlossen. Von *Plasmodium malariae* werden vorwiegend ältere Erythrozyten befallen, von *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae* Retikulozyten und von *Plasmodium falciparum* junge und ältere Erythrozyten (33).

Der frisch in den Erythrozyten eingedrungene Erreger (< 12 Stunden) erscheint lichtmikroskopisch im Giemsa - gefärbten Blutausschlag ringförmig mit dünnem Zytoplasmasaum, einer zentralen Nahrungsvakuole und randständig gelegenen, dunkel gefärbten Kern. Die Ringformen wachsen zu Schizonten heran, die als Nahrung Glucose und Hämoglobin aufnehmen. Das Hämoglobin wird nach Abtrennung der durch die Plasmodien genutzten Aminosäuren zu einem braunschwarzen Pigment (Hämozoin) abgebaut und in der Nahrungsvakuole des Parasiten abgelagert (47, 57). Laktat entsteht als Hauptabfallprodukt der anaeroben Glykolyse des Parasiten. Nach Vervielfachung zerfällt der Schizont in eine je nach Plasmodienart unterschiedliche Anzahl von Merozoiten, die nach Zerstörung des Erythrozyten in das Blutplasma gelangen und, nach Infektion anderer Erythrozyten, den asexuellen Zyklus erneut beginnen. Beim Platzen der Schizonten und beim Massenerfall der Erythrozyten wird Fieber ausgelöst. Nach einer oder mehrerer Schizogoniegenerationen entwickeln sich jeweils einige Plasmodien zu Geschlechtsformen, und zwar zu männlichen Mikrogametozyten und zu weiblichen Makrogametozyten. Diese Geschlechtsformen existieren eine zeitlang im Blut (bei *Plasmodium falciparum* bis zu 22 Tage) und sterben ab, wenn sie nicht von blutsaugenden Anophelesweibchen aufgenommen werden (33).

Abbildung 1: *Plasmodium falciparum* – Stadien der erythrozytären Entwicklung



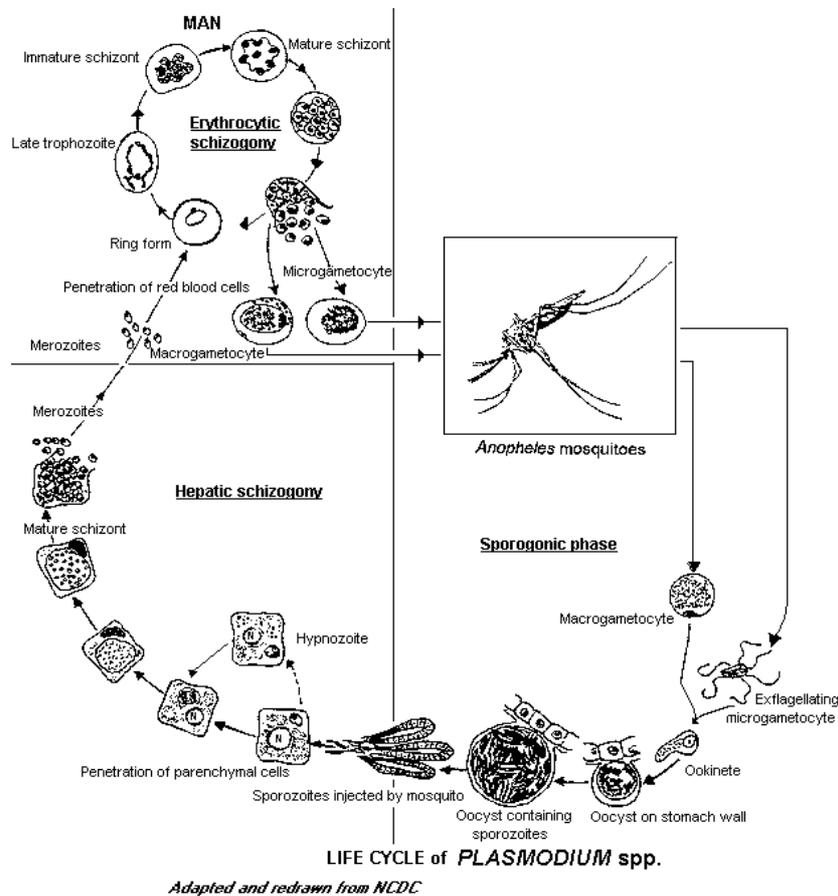
2.2.1.3 Besonderheiten bei *Plasmodium falciparum*

Im Vergleich zu anderen Malariaparasiten hat *Plasmodium falciparum* ein kürzeres Präerythrozytenstadium, eine kürzere präpatente Periode (Intervall zwischen Infektion und Erscheinen von Parasiten in den Erythrozyten) und eine kürzere Inkubationszeit (Intervall zwischen Infektion und Einsetzen von Symptomen). Außerdem produziert *Plasmodium falciparum* mehr Merozoiten von Leberschizonten und nach Erythrozytenmerogonie. Aufgrund der Fähigkeit zur Sequestrierung, d.h. der Fähigkeit der parasitenbesetzten Erythrozyten zur Adhäsion an postkapilläre Venolen, repräsentiert die zirkulierende Parasitenzahl nicht die Gesamtparasitenlast und korreliert nicht mit den Symptomen (82). Ein Überwiegen von reiferen Stadien (beispielsweise > 20 % Trophozoiten und Schizonten) im peripheren Blut ist prognostisch ungünstig (68).

2.2.2 Entwicklung in der Stechmücke

Im Mitteldarm der Mücke verschmelzen Mikrogametozyt und Makrogametozyt zu einer beweglichen Zygote (= Ookinet), die die peritrophische Membran im Mitteldarm passiert und sich zwischen Epithelschicht und Basalmembran ansiedelt. Hier entwickelt sie sich zur Oozyste (bis 500 μm groß). Es kommt zur Kernvermehrung und zur Bildung Tausender von Sporozoiten. Die Sporozoiten wandern in der Hämolymphe durch die Leibeshöhle zu den Speicheldrüsen. Von dort aus können sie auf einen neuen Wirt übertragen werden. Die Dauer des Zyklus in der Mücke ist von der Plasmodienart, sowie von der Außentemperatur abhängig und beträgt bei 20 - 28 $^{\circ}\text{C}$ etwa 8 - 14 Tage (33).

Abbildung 2: *Entwicklungszyklus von Plasmodium falciparum in Mensch und Stechmücke*



2.2.3 Inkubationszeiten

Die Inkubationszeiten variieren je nach Plasmodienart zwischen 7 und 35 Tagen. Diese Zeiten können aber um Wochen bis Monate verlängert sein, besonders bei Unterdrückung der Infektion durch medikamentöse Prophylaxe (33).

3. Klinisches Bild einer *Plasmodium falciparum* - Malaria

3.1 Schwere/Komplizierte Malaria

Schwere Malaria stellt ein Spektrum von klinischen Syndromen dar - verursacht durch eine Spezies innerhalb der vier Plasmodienarten: *Plasmodium falciparum*.

Sie ist auch bei rasch einsetzender, adäquater Behandlung mit hoher Mortalität (bei Nicht - Immunen 10 – 20 %) assoziiert. Die klinische Manifestation einer schweren Malaria wird vom Immunitätsgrad des Infizierten und der genotypischen Prädisposition bestimmt. Anfangs sind Kinder durch mütterliche Antikörper und intrinsische Faktoren (beispielsweise fetales Hämoglobin) geschützt. Der protektive Effekt dieser Faktoren schwindet während der ersten sechs Lebensmonate, so dass eine schwere Malaria meistens zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr auftritt, also typischerweise bei jüngeren Kindern. Des weiteren erwerben Kinder im Verlauf ihres Lebens eine Semiimmunität, so dass Erwachsene, die durchgehend in Endemiegebieten lebten, nur selten eine schwere Malaria entwickeln. Dagegen können Kinder und Erwachsene, die nicht ständig einer Malaria exponiert waren, schnell eine schwere Malaria, nach Exposition, entwickeln (56). Das klinische Spektrum bei afrikanischen Kindern, die in Malariaendemiegebieten aufwachsen, unterscheidet sich vom klinischen Spektrum nichtimmuner Erwachsener. Die Gründe für diese Unterschiede sind nicht klar, obwohl sie eher in Zusammenhang mit der Exposition stehen als mit dem Alter, da nichtimmune Kinder dieselben Erscheinungen zeigen wie nichtimmune Erwachsene (37). Weiterhin variiert die Manifestation mit der Region (72).

Nach den Kriterien der WHO spricht man von einer komplizierten Malaria tropica, wenn eines oder mehrere der nachfolgenden Symptome auftreten (84): Bewusstseinstörung bis zum Koma (zerebrale Malaria), oft verbunden mit anderen zentralnervösen Erscheinungen wie Krampfanfälle; schwere normochrome Anämie (Hämoglobin < 5 g/dl); akutes Nierenversagen (Serumkreatinin > 3,0 mg/dl), Lungenödem und ARDS, Hypoglykämie (< 40 mg/dl), Hypovolämie und Dehydratation bis zum Kreislaufchock; Spontanblutungen und disseminierte intravasale Gerinnung; wiederholt Konvulsionen; Laktatazidose (≥ 5 mmol/l); Hämoglobinurie; schwere gastroenterologische Verlaufsform und schweres Erbrechen.

Weiterhin können auftreten: Somnolenz, aber erweckbar; Erschöpfung, extreme Schwäche (Unfähigkeit zu stehen oder zu sitzen, entsprechend der Altersstufe); Hyperparasitämie (> 5 % infizierte Erythrozyten); Ikterus (Gesamtbilirubin > 3 mg/dl), Hyperpyrexie > 40 °C. Nicht selten treten, besonders bei Kindern (39), Fundusblutungen auf, die einer zerebralen Malaria unmittelbar vorausgehen (34). Meist handelt es sich um flächige präretinale Blutungen, die oft im Makulabereich auftreten und damit das zentrale Sehen gefährden können. Bei afrikanischen Kindern sind die am häufigsten beobachteten Syndrome, die mit signifikanter Mortalität assoziiert sind: zerebrale Malaria, wiederholt Konvulsionen, metabolische Störungen in Form von Hypoglykämie und/oder Laktatazidose, schwere Anämie bei Hyperparasitämie. Multiorganbeteiligung ist relativ unüblich bei Kindern, verglichen mit Erwachsenen mit schwerer Malaria.

Die Altersverteilung dieser Syndrome ist unterschiedlich: Jüngere Kinder haben häufiger eine schwere Anämie als eine zerebrale Malaria (30, 71). Kinder mit zerebraler Malaria haben oft eine relativ kurze Anamnese. Eltern, die ihre Kinder ins Krankenhaus begleiten, berichten typischerweise über Fieber seit einem bis drei Tagen und über neurologische Auffälligkeiten, die meistens innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme erstmalig auftreten (24, 49, 50, 66, 78).

Kinder mit schwerer Anämie präsentieren sich mit längerer Anamnese, obwohl eine akute Dekompensation in Form einer Ateminsuffizienz die Aufnahme ins Krankenhaus beschleunigen kann.

Die meisten Todesfälle durch schwere Malaria treten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn auf (36, 44, 48, 52, 77, 78), und die meisten Kinder, die überleben, sind 48 Stunden nach Behandlungsbeginn wieder gesund (24, 36, 49, 78).

3.1.1 Zerebrale Malaria

Zerebrale Malaria ist eine der häufigsten Manifestationen von schwerer Malaria, wobei schwere und zerebrale Malaria nicht gleichzusetzen sind. Der Grad der Bewusstseinstörung bis zum Koma kann sehr unterschiedlich sein. Die

Bewusstlosigkeit kann sehr abrupt eintreten. Andere neurologische Zeichen sind ein akutes hirnorganisches Psychosyndrom und epileptische Krampfanfälle. Auch neurologische Herdsymptome können in seltenen Fällen auftreten (31). Mehr als ein Krampfanfall bei einem Kind mit *Plasmodium falciparum* - Infektion ist ein Indikator für zerebrale Beteiligung (8). Da kein pathognomonisch - pathologisches Korrelat existiert, das zerebrale von nicht zerebraler Malaria unterscheidet, und, da es eine Vielzahl pathologischer Prozesse gibt, die die Bewusstseinslage beeinträchtigen können [Krämpfe und postiktisches Stadium (8, 52), metabolische Störungen wie Azidose (3), systemische Auswirkungen einer Infektion wie Hyponatriämie (4)], wurde von Warrell und Kollegen eine strenge Definition von zerebraler Malaria vorgeschlagen: Zerebrale Malaria wird definiert (79), als die Unfähigkeit, einen Schmerzreiz zu lokalisieren, bei peripherer asexueller *Plasmodium falciparum* - Parasitämie, wobei andere Ursachen einer Enzephalopathie ausgeschlossen wurden.

Die Unfähigkeit, einen Schmerzreiz zu lokalisieren, wurde als Kriterium gewählt, weil es mit genügend tiefem Koma assoziiert und zuverlässig ist (53). Asexuelle *Plasmodium falciparum* - Parasitämie ist bei einer schweren Infektion obligat, da Leberstadien und Gametozyten nicht zu den Symptomen beitragen. Die Definition der zerebralen Malaria beinhaltet allerdings keine Fälle „parasitennegativer“ zerebraler Malaria (15, 23, 77), deren häufigste Ursache eine Vorbehandlung mit Antimalariamitteln ist (83). Auch ist zu beachten, dass eine niedrige periphere Parasitämie nicht die sequestrierten Parasiten im tiefen Gefäßbett repräsentiert.

Wichtige Parameter, um die Schwere der Krankheit einzuschätzen, scheinen zum einen die Stadien der Parasitenentwicklung im peripheren Blutaussstrich, zum anderen die Anzahl pigmenthaltiger neutrophiler Granulozyten und Monozyten zu sein. Ein Überwiegen reiferer Stadien wie > 20 % Trophozoiten und Schizonten (68), ebenso wie ein hoher Anteil an pigmenthaltigen neutrophilen Granulozyten und Monozyten (47, 57) sind prognostisch ungünstig.

Da ein beachtlicher Anteil (bis zu 90 %) der Kinder, die in Endemiegebieten leben, mit *Plasmodium falciparum* infiziert, aber asymptomatisch bleiben, können Kinder, die mit anderen Enzephalopathien aufgenommen werden (beispielsweise mit Enzephalitis oder Reye - Syndrom) und eine begleitende periphere Parasitämie haben, falsch als zerebrale Malaria diagnostiziert werden.

Durch Liquoruntersuchungen müssen im Zweifelsfall zusätzliche entzündliche Erkrankungen des ZNS ausgeschlossen werden, da eine bakterielle Meningitis sich klinisch nicht von einer zerebralen Malaria unterscheidet (87).

3.1.2 Koma - Skalen

Als zusätzlicher Teil der Definition von zerebraler Malaria wurde eine Glasgow – Koma - Skala von weniger als acht vorgeschlagen (38). Da Kinder jedoch nicht dieselben Punkte wie Erwachsene erreichen können (51), entwickelten Molyneux und Taylor die Blantyre - Koma - Skala (BCS) zur Einschätzung von jungen malawischen Kindern mit zerebraler Malaria (49). Die BCS wird von vielen Forschern dazu benutzt, zerebrale Malaria bei Kindern als eine Summe von zwei oder weniger zu definieren. Jedoch muss die Blantyre – Koma – Skala als Diagnosekriterium mit Vorsicht betrachtet werden. Beispielsweise wird nicht die Tatsache beachtet, dass sehr junge Kinder noch nicht die Fähigkeit erworben haben, Schmerzreize zu lokalisieren. Weiterhin können direkte Augenbewegungen durch primitive subkortikale Reflexe (63) oder durch Krämpfe (8) ausgelöst werden. Gleichmaßen kann eine Reaktion auf einen Schmerzreiz ein Spinalreflex und somit kein sinnvolles Zeichen für die Komatiefe sein. Des weiteren gibt es beträchtliche Unterschiede in der Beurteilung dieser Blantyre – Koma – Skala durch Kliniker, besonders hinsichtlich der verbalen Komponente (53). Trotz dieser Einschränkungen kann diese Skala dennoch als allgemeiner Kompromiss bei Malaria tropica benutzt werden, um die Mortalität vorauszusagen (53).

Tabelle 1: *Blantyre - Koma - Skala und Glasgow - Koma - Skala*

	<u>Blantyre - Koma - Skala</u>	<u>Glasgow - Koma - Skala</u>
<u>verbal</u>	2 Angemessene verbale Äußerung auf Schmerzreiz 1 unangemessene verbale Äußerung oder Jammern auf Schmerzreiz 0 Keine Äußerung auf Schmerzreiz	5 Gut orientiert 4 Verwirrt 3 Inadäquate verbale Äußerung 2 Unverständliche Äußerung 1 Keine Äußerung
<u>motorisch</u>	2 Lokalisiert Schmerz 1 Unlokalisierte Bewegung auf Schmerzreiz 0 Keine spezifische oder keine Antwort auf Schmerz	6 Normale Antwort auf Befehle 5 Gezielte Reaktion auf Schmerzreize 4 Wegziehen der Extremitäten 3 Abnorme Flexion 2 Streckbewegungen 1 Keine Reaktion
<u>Augenbewegung</u>	1 Gerichtete Augenbewegung 0 Keine gerichtete Augenbewegung	4 Spontane Augenbewegung 3 Auf Ansprache 2 Auf Schmerzreiz 1 Keine gerichtete Augenbewegung

3.1.3 Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bei Malaria

3.1.3.1 Wasser- und Elektrolythaushalt

Der Wassergehalt des menschlichen Körpers ist alters- und geschlechtsabhängig: in der Säuglingszeit nimmt der Wassergehalt von 75 % auf 60 % des Körpergewichtes ab (59). Das Körperwasser verteilt sich zu 2/3 intrazellulär, zu 1/3 extrazellulär. Die extrazelluläre Flüssigkeit umfasst die interstitielle und die intravasale Flüssigkeit. In der extrazellulären Flüssigkeit überwiegen unter den Kationen Natrium, unter den Anionen Chlorid und Bikarbonat, während in der intrazellulären Flüssigkeit Kalium und Phosphatester vorherrschen (28).

Bei Kindern, vor allem bei Säuglingen ist, das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen im Verhältnis zum Wasserumsatz wesentlich kleiner als bei Erwachsenen. Sie sind daher bei Störungen im Wasserhaushalt (Durchfall, Erbrechen...) sehr rasch gefährdet. Unter pathologischen Bedingungen können die Wasserverluste beträchtlich ansteigen. Der Wasserverlust durch Haut und Lunge (Perspiratio insensibilis) beträgt bei normaler Körper- und Außentemperatur 1 L/24h. Bei Fieber ist der Wasserverlust erhöht: für jedes Grad über 37 °C zusätzlich 0,5 - 1 L Wasserverlust. Während hierbei durch die Lunge elektrolytfreies Wasser in Form von Dampf verloren geht, muss man bei starkem Schwitzen trotz relativer Hypotonie des Schweißes, mit Verlust von Wasser und Elektrolyten (NaCl) rechnen. Bei Flüssigkeitsverlusten aus dem Magen - Darm - Trakt (Durchfall, Erbrechen) ist der Verlust an bestimmten Elektrolyten zu beachten: bei Verlust von Magensaft besonders Chlorid Cl^- und H^+ (metabolische Alkalose), bei Verlust von Galle und Pankreassaft besonders Bikarbonat HCO_3^- (metabolische Azidose). Außerdem kommt es zum Kaliumverlust (28).

Ziel der Regulation des Natrium- und Wasserhaushaltes ist die Aufrechterhaltung von Isotonie (Gleichheit zweier Flüssigkeiten hinsichtlich des wirksamen osmotischen Drucks) und Isovolumie (Konstanz des Blutvolumens, im weiteren Sinne auch der Extrazellulärflüssigkeit) im Intravasalraum. Das antidiuretische Hormon (ADH) steuert die Wasserbilanz des Körpers: Erhöhung der Plasmaosmolalität (Menge der gelösten Teilchen pro kg Wasser) und/oder Volumenmangel führen über eine ADH - Sekretion der Neurohypophyse zu Antidiurese (Wasserretention) und Durst (orale

Wasseraufnahme). Weitere hormonale Signale (Renin - Angiotensin - Aldosteron - System, ANP und BNP) modifizieren die Natrium- und Wasserausscheidung über die Nieren (28).

3.1.3.2 Störungen im Wasser- und Natriumhaushalt

Abweichungen von der Isovolämie (Konstanz des Blutvolumens, im weiteren Sinne auch der Extrazellulärflüssigkeit) und Isotonie (Gleichheit zweier Flüssigkeiten hinsichtlich des wirksamen osmotischen Drucks) sind eng miteinander verknüpft. Dabei sind Abweichungen von der Isotonie am häufigsten durch Konzentrationsänderungen des Serumnatriums verursacht (Serumosmolalität hauptsächlich von der Natriumkonzentration abhängig); aber auch starke Hyperglykämie und Harnstoffanstiege können die Osmolalität empfindlich steigern, was zu einer hypertonen Dehydratation führen kann (wie bei Niereninsuffizienz und Coma diabeticum).

Die Volumenregulation läuft vorrangig und schneller ab als die Osmoregulation (Funktionskreis zur Regulation des Wasserhaushalts über hypothalamische Osmorezeptoren mit Beeinflussung der ADH - Freisetzung). Man differenziert zwischen Volumenänderungen, die vorzugsweise den Intravasalraum betreffen - wie Hypovolämie und Hypervolämie - und Volumenänderungen des Extrazellulärtraumes. Bei Volumenänderungen des Extrazellulärtraumes, die sekundär auch den Intrazellulärtraum betreffen, ergeben sich unter Betrachtung des Hydratationszustandes und der Osmolalität sechs verschiedene Möglichkeiten: isotone, hypotone und hypertone Hyperhydratation und isotone, hypotone und hypertone Dehydratation (28).

Unter isotoner Dehydratation (70 % der Fälle) versteht man einen extrazellulären Natrium- und Wasserverlust in isotonem Verhältnis (Serum – Natrium 130 – 150 mmol/l). Ätiologisch kann diesem zugrunde liegen: Renale und extrarenale Verluste. Unter den renalen Verlusten unterscheidet man zwischen primär renalen Verlusten, wie bei der Polyurischen Phase des akuten und chronischen Nierenversagens, und dem sekundär renalen Verlust, wie bei Diuretikatherapie und bei M. Addison. Extrarenale Verluste entstehen durch enterale Verluste, wie Erbrechen, Diarrhoe, Fisteln, durch

Verluste über den dritten Flüssigkeitsraum (wie bei Pankreatitis, Peritonitis, Ileus) und durch Verluste über die Haut (wie bei Verbrennungen). Es liegen Hypovolämiesymptome wie Durst, Tachykardie, Kollapsneigung und Oligurie vor.

Bei hypotoner Dehydratation (10 % d. F.) überwiegt der Salzverlust (Serum – Natrium < 130 mmol/l). Die Verminderung des extrazellulären Volumens führt via ADH-Sekretion zu renaler Wasserretention. Die Hyponatriämie bewirkt eine intrazelluläre Volumenzunahme mit zerebralen Symptomen, wie Benommenheit, deliröse Zustände, und zerebrale Krämpfe (28).

Bei der hypertonen Dehydratation (20 % d. F.) liegt ein Defizit an freiem Wasser mit Verminderung des extra- und intrazellulären Volumens vor (Serum – Natrium > 150 mmol/l). Ätiopathogenetisch kann dem zugrundeliegen: mangelnde Wasserzufuhr (Durst), Wasserverluste über die Haut (Schwitzen), Lungen (Hyperventilation), Nieren (diabetisches Koma, Diabetes insipidus), Magen - Darm - Trakt und iatrogen (übermäßige Zufuhr osmotisch wirksamer Flüssigkeiten). Infolge des osmotischen Gradienten kommt es vorzugsweise zu einem intrazellulären Wassermangel mit relativ geringen Hypovolämiesymptomen. Symptome sind starker Durst, trockene Haut und Schleimhäute, stehende Hautfalten, Fieber, Benommenheit, Verwirrtheit und Oligurie. Der Kreislauf bleibt relativ lange stabil (28).

3.1.3.3 Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bei Malaria

Das Ausmaß der Dehydratation und die Veränderungen der Flüssigkeitsvolumina bei schwerer Malaria sind nicht bekannt. Es liegen weder Daten bezüglich des Elektrolythaushaltes, noch hinsichtlich einer hormonellen Gegenregulation als Antwort auf Volumenveränderungen vor.

Kinder mit schwerer Malaria sind unfähig zu trinken, schwitzen, weisen Fieber, Erbrechen und Durchfall auf und leiden oft unter einem Atemnotsyndrom. Eine Erhöhung des Blutlaktatspiegels ist eine wichtige metabolische Abnormalität und der wichtigste Parameter hinsichtlich Mortalität bei schwerer Malaria. Eine Erhöhung des Blutlaktats kann wiederum mit Hypovolämie assoziiert sein, da bei Hypovolämie der Sauerstofftransport vermindert ist (anaerobe Glykolyse mit Endprodukt Laktat).

Die Volumina der Flüssigkeitskompartimente wurden bei schwerer Malaria nie gemessen. Die bestehende Flüssigkeitstherapie wurde empirisch erhoben und differiert von Krankenhaus zu Krankenhaus.

3.1.4 Metabolische Veränderungen bei schwerer Malaria

Zu den Komplikationen einer schweren Malaria zählen Hypoglykämie und Laktatazidose, die häufig zeitgleich vorkommen (36). Hypoglykämie wird definiert als Blut- oder Plasmaglukose $\leq 2,2$ mmol/l. Symptome einer Hypoglykämie sind klinisch schwer von denen einer zerebralen Malaria abzugrenzen, da beispielsweise eine eingeschränkte Bewusstseinslage, Schwitzen, Pupillendilatation (Mydriasis) und Krämpfe, sowohl bei Hypoglykämie, als auch bei zerebraler Malaria vorkommen können. Eine Hypoglykämie sollte daher immer ausgeschlossen werden. Der Zustand der meisten Patienten mit schwerer Malaria bessert sich jedoch nicht dramatisch nach Korrektur der Hypoglykämie, was nahe legt, dass dies nicht die Hauptursache der Symptome ausmacht.

Laktatazidose wird definiert als Blut- oder Plasmalaktat von ≥ 5 mmol/l. Der Blutlaktatspiegel sollte bei jedem schwer kranken Patienten kontrolliert werden, der abnorme Atmungsmuster zeigt, wie Tachypnoe (> 50 Atemzüge/Minute bei Kindern), Nasenflügelatmung, tiefe Schnappatmung, Gebrauch der Atemhilfsmuskulatur, Brustwandeinziehungen (36, 44). Wenn alle klinischen und Laborvariablen zusammen in einem Regressionsmodell untersucht werden, dann ist eine Erhöhung des Blutlaktatspiegels (> 5 mmol/l vier Stunden nach Aufnahme) der empfindlichste Parameter für einen ungünstigen Verlauf, gefolgt von der BCS nach vier Stunden und dem Vorhandensein einer Hypoglykämie (36).

3.1.5 Anämie, Ikterus und Hämolyse bei schwerer Malaria

Malaria ist die häufigste Ursache einer schweren Anämie bei afrikanischen Kindern und verantwortlich für viele Bluttransfusionen (25, 55, 70). Die meisten Kinder mit schwerer *Plasmodium falciparum* - Malaria haben einen Blutvolumenmangel und sprechen gut auf Bluttransfusionen an (18). Die Hauptursache der Anämie ist eine Hämolyse durch Ruptur der parasitenbesetzten Erythrozyten. Eine zweite Ursache ist die Autoimmunhämolyse, wobei Autoantikörper gegen die erythrozytäre Triosephosphatisomerase eine Rolle spielen. Weitere Ursachen sind die zeitgleich zur Hämolyse bestehende verminderte Erythrozytopoese, Erythrozytenphagozytose und Dyserythrozytopoese, die durch TNF (Tumornekrosefaktor) reguliert wird.

Die WHO definiert eine schwere, durch Malaria verursachte Anämie als Hämoglobinkonzentration < 50 g/l (Hämatokrit < 15 %) bei einem Patienten mit einer *Plasmodium falciparum* - Parasitämie von $> 10\,000$ Trophozoiten/mm³ bei Normozytose (79). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine Anämie in Malariaendemiegebieten häufig auch durch Eisen- oder Folsäuremangel oder durch Hämoglobinopathien verursacht wird (55). Kinder mit chronischer Anämie passen sich physiologisch an die niedrige Hämoglobinkonzentration an. Eine lebensbedrohliche Anämie wird daher eher durch die Rate des Hämoglobinabfalls bestimmt und weniger durch den absoluten Hämoglobingehalt. Jedoch können Kinder mit chronischer Anämie schneller dekompensieren, wenn eine Erkrankung hinzukommt. Symptome und Klinik einer schweren, durch Malaria bedingten Anämie entsprechen denen einer Ateminsuffizienz und/oder einer hyperdynamen Kreislaufzirkulation, was durch inadäquate Oxygenierung (18) und/oder durch eine eingeschränkte kardiale Auswurfleistung verursacht sein kann.

3.2 Moderate und unkomplizierte Malaria

3.2.1 Moderate Malaria

Moderate Malaria ist eine Krankheitskategorie, zu deren Kinder gehören, die eine parenterale Behandlung benötigen, aber wahrscheinlich keine (nur zu 10 %) eine schwere Malaria entwickeln, wenn frühzeitig eine angemessene Antimalariatherapie begonnen wird. Patienten mit moderater Malaria haben keine der definierenden Parameter einer schweren Malaria (Hypoglykämie, Laktatazidose, Koma, rezidivierende Krampfanfälle), weisen jedoch andere Symptome auf, die eine parenterale Behandlung erforderlich werden lassen. Dazu gehören in der Anamnese gehäuftes und/oder kürzliches Erbrechen, Somnolenz, wie eine apathische Antwort auf einen Schmerzreiz, Erschöpfung, wie beispielsweise dem Kindesalter entsprechende Schwierigkeiten oder Unfähigkeit zu saugen, zu sitzen, aufzustehen oder ohne Hilfe zu laufen (56). Moderate, ebenso wie schwere Malaria korreliert nicht mit der peripheren asexuellen Parasitämie (73). Während sich der Zustand der meisten Kinder mit moderater Malaria schnell auf Behandlung bessert und sie meist innerhalb von zwei bis drei Tagen entlassen werden können, kann eine Verschlechterung des Krankheitsbildes innerhalb von Stunden auftreten. Deshalb sollte dieses Patientengut, neben der parenteralen Therapie, hospitalisiert und engmaschig überwacht werden. Die Krankenhaussterblichkeit dieser Patientengruppe ist niedrig (< 3 %).

3.2.2 Unkomplizierte Malaria

Unkomplizierte Malaria bei Kindern ist eine Infektion, die mit keiner der Erscheinungen für schwere oder moderate Malaria einhergeht. Im allgemeinen tritt Fieber auf und, das Kind ist in der Lage eine orale Antimalariamedikation einzunehmen. Die Mortalität kann nicht abgeschätzt werden, sofern angemessen mit Antimalariamitteln behandelt wird.

Erste Anzeichen einer unkomplizierten Malaria tropica sind unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Rücken- und Kopfschmerzen sowie subfebrile, unregelmäßige Temperaturen. Nach kurzer Zeit werden die Temperaturen höher. Nur selten zeigen sie eine Rhythmizität, viel häufiger bleiben sie unregelmäßig vom septischen Typ bis zur Continua. Bis zu 10 % der Fälle verlaufen subfebril oder sogar afebril (56). Die Milz ist vergrößert und kann nach leichtem Trauma oder spontan rupturieren (56). Häufig findet sich eine mäßiggradige Hepatomegalie. Durch Hämolyse und Hemmung der Knochenmarksfunktion kommt es zum Auftreten einer normochromen Anämie. Die Leukozytenzahl bleibt zunächst normal, bei unauffälligem Differentialblutbild. Eine Leukozytopenie tritt häufiger auf als eine Leukozytose und ist meist ein Hinweis auf einen schweren Verlauf. Nicht selten kommt es als Komplikation zu einer bakteriellen Superinfektion (6, 64). Im Differentialblutbild findet sich eine Eosinopenie (11) und eine mäßiggradige Monozytose (56). Durch peripheren Verbrauch der Thrombozyten und verminderte Neubildung im Knochenmark tritt meist eine deutliche Thrombozytopenie auf, die jedoch nur selten Ursache von Blutungen ist. Hämolysezeichen wie die Erhöhung des Laktatdehydrogenase - Wertes (56) und eine Verminderung des Haptoglobins im Serum (56) sind regelmäßig nachweisbar, ebenso wie verminderte Triglycerid- und erhöhte Cholesterinwerte.

4. Fragestellung und Ziele der Studie

An Malaria sterben jährlich bis zu 2,7 Millionen Menschen - hauptsächlich Kinder in Afrika, südlich der Sahara (85). Trotz der rasanten wissenschaftlichen Fortschritte hat sich jedoch das Management von schwerer Malaria erstaunlich wenig geändert. Um die hohe Mortalitätsrate zu senken, muss man die pathophysiologischen Grundlagen einer Malaria besser kennen lernen. Über das Ausmaß einer Exsikkose bei Kindern mit schwerer Malaria liegen wenig Erkenntnisse vor. Die Grundlage einer optimierten und standardisierten Flüssigkeitstherapie ist die Volumenbestimmung der Flüssigkeitskompartimente, die mit dieser Studie bei Kindern erstmalig durchgeführt wurde. Diese Messungen sind besonders wichtig, da die klinische Einschätzung des Flüssigkeitshaushaltes schwierig und ungenau ist.

Studien - meistens vor 1970 - über den Flüssigkeitsvolumenhaushalt bei Erwachsenen mit schwerer, moderater und zum Teil unkomplizierter Malaria wurden mit radioaktiven Markersubstanzen durchgeführt. Die Ergebnisse waren kontrovers - manche zeigten einen Flüssigkeitsverlust, andere einen Flüssigkeitsgewinn während einer akuten Malaria (12, 19, 42, 61, 69).

Ziel unserer Studie war es, das Gesamtkörper- und Extrazellulärwasser mit klassischen, nicht radioaktiven Markersubstanzen zu messen, und daraus das Volumen des Intrazellulärwassers abzuleiten. Als Markersubstanzen wurden Bromid und Deuterium verwendet. Bromid verteilt sich im Extrazellulärraum, so dass man über die Bromidverteilung nach 4 Stunden auf das Volumen des Extrazellulärwassers rückschließen kann. Deuterium ($^2\text{H}_2\text{O}$) hingegen verteilt sich gleichmäßig in Intra- und Extrazellulärraum und lässt daher Rückschlüsse auf das Gesamtkörperwasser zu. Diese Methode ist aufgrund des Einsatzes der Markersubstanzen teuer und invasiv. Daher war ein weiteres Ziel dieser Studie, diese etablierte Methode mit der nicht invasiven Technik der Bioimpedanzanalyse (BIA) zur Bestimmung der Flüssigkeitsvolumina zu vergleichen.

Unsere Hypothese war, dass ein Volumenmangel in den Kompartimenten vorliegt, der mit der Schwere der Malaria korreliert und, dass diese Volumenveränderungen mit den übrigen Parametern für schwere Malaria, wie beispielsweise erhöhtem Blutlaktat, in Zusammenhang stehen.

Weiterhin wurde der Nutzen der Bioimpedanzanalyse hinsichtlich der Bestimmung des Flüssigkeitshaushaltes bei Kindern mit schwerer und moderater Malaria untersucht.

PATIENTEN UND METHODEN

1. Ort der Untersuchung

Die Studie wurde am Albert - Schweitzer - Krankenhaus in Lambaréné/Gabun und am Centre Hospitalier in Libreville/Gabun in der Zeit zwischen September 1999 und März 2000 durchgeführt. Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Albert - Schweitzer – Krankenhauses und vom gabunesischen Gesundheitsministerium genehmigt.

Gabun liegt im westlichen Teil Zentralafrikas, angrenzend an Kamerun und Äquatorial Guinea im Norden, sowie Kongo im Südwesten. Im Westen des Landes verläuft eine lange Küstenstrecke entlang des südlichen Atlantischen Ozeans. Auf 269 000 km² leben eine Million Menschen (80). Offizielle Landessprache ist Französisch.

Abbildung 3: Landkarte von Gabun



Lambaréné liegt 50 km südlich des Äquators und 180 km landeinwärts von der Landeshauptstadt Libreville entfernt. Lambaréné ist Hauptstadt der Provinz Moyen Ogooué. Nach offiziellen Angaben leben hier rund 24 000 Menschen (80). Der Ort Lambaréné befindet sich auf einer Insel inmitten des Flusses Ogooué. Am gegenüberliegenden Ufer liegt das Albert - Schweitzer - Hospital.

Es wurde 1913 von Albert Schweitzer und seiner Frau Helene gegründet. Heute wird es von der Internationalen Albert – Schweitzer – Stiftung, mit Unterstützung durch das gabunesische Gesundheitsministerium, finanziert und verwaltet. Es ist aufgeteilt in Abteilungen für Pädiatrie, Chirurgie (inklusive Orthopädie und Traumatologie), Gynäkologie und Geburtshilfe, Psychiatrie, und in eine Zahnklinik. 1981 wurde ein Forschungslabor errichtet, das erst vor kurzem in eine größere medizinische Forschungseinrichtung umgebaut wurde. Seit März 1992 leitet sie Professor P. G. Kreamsner.

Die Vegetation besteht hauptsächlich aus tropischem Regenwald, sowie kleinen Ackerflächen. Das Klima ist tropisch feucht, charakterisiert durch Temperaturen um 27 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit um 80 - 90 % ohne wesentliche saisonale Schwankungen. Die Regenfälle während der „langen“ Regenzeit von Januar bis Mai und der „kurzen“ Regenzeit von Oktober bis Dezember führen zu durchschnittlichen Niederschlägen von 380 mm / Monat. Trockenzeit ist von Juni bis September (durchschnittlicher Niederschlag 35 mm / Monat). Der jährliche Niederschlag liegt somit über 3000 mm (86).

Die wichtigsten Malariavektoren in der Umgebung sind *Anopheles gambiae* - Mücken. Der Ort Lambaréné und seine Umgebung sind hyperendemisch für *Plasmodium falciparum*. In epidemiologischen Untersuchungen wurden Prävalenzen zwischen 30 und 60 %, ohne saisonale Schwankungen, ermittelt („stabile Malaria“), wobei *Plasmodium falciparum* 92 % aller Plasmodieninfektionen und die restlichen 8 % Misch- und Monoinfektionen von *Plasmodium malariae* und *Plasmodium ovale* darstellen (86). Die Anzahl infektiöser Stiche liegt bei etwa 50 pro Jahr (76).

Bei jedem Patienten, der sich mit Symptomen einer Malaria präsentiert, wird im Forschungslabor ein Dicker Tropfen angefertigt, so dass sich dies auf 12 000

angefertigte Dicke Tropfen im Jahr beläuft. Bei bis zu 5000 Patienten, vor allem bei Kindern, lassen sich Plasmodien nachweisen. Davon haben etwa 300 eine schwere Malaria. Dies sind typischerweise Kinder zwischen einem und sechs Jahren, die meistens eine schwere Anämie und Hyperparasitämie haben.

2. Patienten

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die prospektive Studie zur Bestimmung des Flüssigkeitshaushaltes kamen Kinder mit schwerer oder moderater Malaria im Alter zwischen 1 und 10 Jahren in Frage.

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt lag zwischen drei und fünf Tagen.

Dieselben Kinder mit schwerer oder moderater Malaria wurden ungefähr 28 Tage nach Aufnahme in die Studie als interne Kontrollgruppe wiederholt untersucht.

Ein Patient, der bereits einmal in die Studie aufgenommen wurde, konnte nicht zweimal daran teilnehmen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Schwere Malaria wurde definiert durch den Nachweis asexueller Stadien von *Plasmodium falciparum* - Malaria (> 2 Parasiten / 200 Leukozyten oder > 40 Parasiten / μl) und bei Vorhandensein mindestens einem der folgenden Kriterien:

1. Blutlaktat ≥ 5 mmol/l
2. Blutglukose $\leq 2,2$ mmol/l
3. Blantyre – Koma – Skala ≤ 2
4. mehrfach beobachtete Krampfanfälle.

Moderate Malaria wurde definiert durch den Nachweis asexueller Stadien von *Plasmodium falciparum* (> 2 Parasiten / 200 Leukozyten oder > 40 Parasiten / μl) und bei Vorhandensein mindestens einem der folgenden Kriterien:

Wenn die Notwendigkeit einer parenteralen Behandlung bestand wegen:

1. anamnestisch mehrfachem ($> 1x$) und/oder kürzlichem Erbrechen
2. bei Schläfrigkeit, Verwirrtheit (z. B. eine apathische Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus wie Kapillarblutentnahme oder Venenpunktion)

3. bei Erschöpfung (z. B. Schwierigkeiten oder Unfähigkeit zu sitzen, aufzustehen oder herumzulaufen, entsprechend der Altersstufe der Kinder)
4. bei Blutlaktat < 5 mmol/l
5. Blutglukose $> 2,2$ mmol/l
6. Blantyre – Koma – Skala > 2 .

Außerdem

7. durften keine wiederholt auftretenden Krampfanfälle vorliegen.

Eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern musste unterschrieben sein.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Differentialdiagnosen wie z. B. Pneumonie, Meningitis, Sichelzellenanämie wurden klinisch ausgeschlossen.

2.2 Studienprotokoll

2.2.1 Screening- Untersuchung

Patienten mit Verdacht auf schwere oder moderate *Plasmodium falciparum* - Malaria wurden untersucht, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen. Wir erhoben Anamnese, führten eine klinische Untersuchung durch, füllten den Aufnahmebogen aus und nahmen Blut ab, um Hämatokrit, Parasitenzahl, Laktat und Glukose zu bestimmen. Bei jedem Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein überprüften wir sofort den Blutzucker mit einem Glukoseschnelltest (Böhringer), um eine eventuell vorliegende Hypoglykämie rasch zu diagnostizieren.

Jegliche sofort notwendige Behandlung begann man gleich, z. B. intravenöse Glukosegabe bei Hypoglykämie, intravenöse Flüssigkeitsgabe bei Blutdruckabfall und Antibiotika bei Verdacht auf Meningitis.

2.2.2 Patientenaufnahme

Wenn das Kind die Aufnahmekriterien erfüllte, erklärte man das Vorgehen und die Ziele der Studie den Eltern, Betreuern oder Erziehungsberechtigten und dem Patienten (wenn möglich). Falls die Bezugspersonen mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren, wurde die Einverständniserklärung von selbigen (wenn möglich) gelesen und unterzeichnet.

Anschließend vervollständigte man bei jedem Patienten Anamnese und körperliche Untersuchung, inklusive kompletter körperlicher und neurologischer Untersuchung, sowie Medikamentenanamnese. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf Symptome der Dehydratation gelegt, wie kapilläre Füllungszeit, Hautturgor, halonierte Augen, trockene Schleimhäute und das Fehlen von Tränen.

Den Patienten wurden folgende Nummern zugewiesen:

Patienten mit moderater Malaria - FSM 01 bis FSM 20

Patienten mit schwerer Malaria - FSS 01 bis FSS 20

Das Gewicht des Kindes bestimmten wir mit einer Waage, die auf 100g genau misst (SECA, UK). Eine Bioimpedanzanalyse als Ausgangsmessung zur Ermittlung des Gesamtkörper- und Extrazellulärwassers bei Aufnahme wurde durchgeführt.

Man legte zwei venöse Zugänge - einer für die Blutprobenentnahme und $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid - Gabe, der andere für die intravenöse Medikamentengabe. Der Patient konnte erst in die Studie aufgenommen werden, wenn ein separater venöser Zugang erfolgreich gelegt worden ist, was allerdings die Behandlung mit Chinin, Diazepam oder Glukose nicht verzögern durfte.

Die Standardtherapie mit Chinin (Dosierung siehe 2.3.1) begann man unmittelbar nach der initialen Bioimpedanzmessung. Gleichzeitig bestehende Komplikationen wurden sofort therapiert (siehe Kapitel 2.3 Therapie).

Anschließend verabreichten wir über den zweiten Zugang die klassischen Markersubstanzen $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid als 2,315 % Natriumbromid (1,5 normale Lösung, 450 mOsm/L in $^2\text{H}_2\text{O}$; 2,8 ml/kg/KG) zur Bestimmung des Gesamtkörper- und Extrazellulärwassers bei Aufnahme als Vergleichsmessung zur Bioimpedanzanalyse.

Nach vier Stunden entnahmen wir eine Blutprobe zur Bestimmung der $^2\text{H}_2\text{O}$ - und Bromid - Konzentration. Gleichzeitig wurde eine Bioimpedanzmessung vorgenommen.

Anschließend untersuchte man die Patienten alle 4 Stunden (Rang der Blantyre – Koma – Skala und Vitalparameter wie Puls, Blutdruck, Atmung) und entnahm Kapillarblut zur Verlaufskontrolle bezüglich Hämatokrit, Parasitenzahl, Laktat und Glucose. Nach 24 Stunden wurde dies alle sechs Stunden fortgesetzt. Bioimpedanzmessungen ermittelten wir alle 12 Stunden bis zur Entlassung.

2.2.3 Entlassung

Wenn das Kind bei Bewusstsein war und entsprechend der Altersstufe essen, sitzen, laufen konnte, weiterhin der Blutzucker im Normbereich lag und keine Parasiten mehr auf zwei aufeinanderfolgenden Blutaussstrichen nachweisbar waren, wurde es entlassen. Falls neurologische Ausfälle persistierten, blieben die Kinder der Notwendigkeit entsprechend länger.

Vor Entlassung wurde eine komplette neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf fokale oder globale neurologische Ausfallserscheinungen (bezüglich Hirnnerven, inklusive Seh- und Hörvermögen, Reflexstatus, Motorik, Sensibilität und Koordination) durchgeführt. Die Eltern wurden gebeten nach 28 Tagen zur Nachuntersuchung wiederzukommen.

2.2.4 Nachuntersuchung

Am Tag 28 nach Entlassung untersuchten wir dieselben Patienten als interne Kontrollgruppe. Ein besonderes Augenmerk wurde auf eine Reinfektion mit *Plasmodium falciparum*, späte Medikamentennebenwirkungen oder persistierende neurologische Ausfälle gelegt. Eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung führte man durch mit Schwerpunkt auf folgende Klinik: Fieber, Anämie, fokale oder globale neurologische Symptome inklusive Seh- und Hörvermögen, Motorik und Kleinhirnfunktion (Koordinationsprüfung entsprechend der Altersstufe Kinder) und Hepatosplenomegalie.

Wir entnahmen Blut zur Anfertigung eines Blutausstrichs und zur Bestimmung von Hämatokrit, Glukose und Laktat. Eine Bioimpedanzmessung wurde vorgenommen. Anschließend verabreichte man $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid als 2,315 % Natriumbromid intravenös über 20 Minuten in der Dosierung 2,8 ml/kg/KG.

Nach vier Stunden erfolgte die zweite Entnahme von Blut zur Bestimmung der $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid - Konzentration.

Zu diesem Zeitpunkt führten wir ebenfalls zur Bestimmung des Gesamtkörper- und Extrazellulärwassers eine Bioimpedanzanalyse als Vergleichsmessung zu den klassischen Isotopenmessmethoden durch.

Anschließend wurde der Patient aus der Studie entlassen.

2.3 Therapie

2.3.1 Therapie der komplizierten Malaria

Chinin, als die von der WHO empfohlene Therapie komplizierter Malaria (79), wurde intravenös in der initialen Dosierung 20 mg/kg/KG (Quinimax[®], Sanofi, Frankreich) verabreicht, anschließend 10 mg/kg/KG alle 12 Stunden bis die Medikation oral in der Dosierung 10 mg/kg/KG dreimal täglich eingenommen werden konnte.

Patienten, die bereits Chinin in den letzten 24 Stunden erhalten hatten, behandelten wir gleich mit 10 mg/kg/KG.

Chinin infundierte man in 100 ml 5 %iger Dextrose über vier Stunden. Anschließend wurden 10 mg/kg/KG in 50 ml 5 %er Dextrose gelöst und alle 12 Stunden verabreicht, bis eine orale Medikation eingenommen werden konnte.

Falls der Patient den Wirkstoff nicht tolerierte, wurde alternativ Amodiaquin (10 mg/kg/KG per os oder nasal zu Beginn und nach 24 Stunden, und 5 mg/kg/KG per os oder nasal nach 48 Stunden) verabreicht.

Chinin ist in antiinfektiv wirksamen Dosierungen relativ schlecht verträglich. Es kann zu Nebenwirkungen im Bereich des Magen - Darm - Trakts kommen, wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Ferner können neurotoxische, also durch Nervenschädigung bedingte Nebenwirkungen auftreten. Hierbei kann es sich um Seh- und Hörstörungen handeln oder um Kopfschmerzen und Verwirrheitszustände. Weiterhin kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich in Form von Hautexanthenen, Leberfunktionsstörungen oder Verkrampfungen der Bronchialmuskulatur äußern können. Zusätzliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind Blutbildveränderungen, wie Abnahme der Anzahl an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten.

In seltenen Fällen kann es zu Nierenschädigungen und Herzrhythmusstörungen kommen (32).

2.3.2 Bromid/²H₂O

Bromid/²H₂O als 2,315 % Natriumbromid (1,5 normale Lösung, 450 mOsm/L in ²H₂O) wurden als isolierte Infusion über einen separaten Zugang über genau 20 Minuten in der Dosierung 2,8 ml/kg/KG verabreicht.

2.3.3 Flüssigkeitstherapie

Die Patienten bekamen eine 5 %ige Glucoselösung mit einer Infusionsrate von 3 mg Glucose/kg/KG/min. Falls klinische Symptome einer Hypovolämie vorlagen, infundierten wir eine zusätzliche Dextrose- oder Kochsalzlösung. Die Menge und Art an zusätzlicher Flüssigkeit wurde genau in das Studienprotokoll eingetragen.

2.3.4 Behandlung von Komplikationen

2.3.4.1 Hypoglykämie

Hypoglykämie in Zusammenhang mit schwerer Malaria ist definiert als Blutglucose $\leq 2,2$ mmol/L.

Die adrenergen Hypoglykämie - Symptome, wie Schwitzen, Palpitationen, Tremor, Ängstlichkeit und Hunger, treten in der Regel bei Kindern bei Plasmaglukose - Konzentrationen unter 40 mg/dl (2,2 mmol/l) auf. Die neuroglykopenischen Symptome (Verwirrtheit, Benommenheit, Sprachstörungen, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Paresen, atypisches Verhalten, psychotische oder delirante Zustände, Krampfanfälle und Koma) hingegen sind bei stoffwechselgesunden Kindern in der Regel erst bei Plasmaglukose - Konzentrationen unter 30 - 35 mg/dl (1,7 – 2,0 mmol/l) zu beobachten. Mit dem weiteren Abfall der Plasmaglukose - Konzentrationen unter 25 - 30 mg/dl (1,4 – 1,7 mmol/l) treten schwere neurologische Symptome, wie Lethargie, teilweise aber auch Aggression auf. Bei Plasmaglukose - Konzentrationen unter 30 mg/dl (1,7 mmol/l) droht das hypoglykämische Koma.

Mit Krampfanfällen ist bei Werten unter etwa 20 mg/dl (1,1 mmol/l) zu rechnen (5).

Eine Hypoglykämie behandelten wir mit einem Bolus 25 %iger oder 50 %iger Glucose, die langsam intravenös in einer Dosierung 1 - 2 ml/kg/KG verabreicht wurde.

Wenn klinisch Symptome einer Hypoglykämie vorlagen und der Blutzucker grenzwertig niedrig war (2,2 bis 3,0 mmol/L), wurde zunächst 25 %ige oder 50 %ige Glukose verabreicht und nach Kontrolle des Blutglukosespiegels über die weitere Vorgehensweise entschieden.

2.3.4.2 Anämie

Ab einem Hämatokrit von $< 15 \%$, wurden die Kinder mit einer blutgruppenidentischen Blutspende transfundiert, die zuvor auf HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, Lues, Filarien und Plasmodien überprüft wurde.

Wenn die Transfusion nicht dringlich war, wurde das Blut erst nach der (für die Studie wichtigen) vier Stunden - Blutentnahme transfundiert.

2.3.4.3 Zerebrale Malaria

Für diese Studie definierte man zerebrale Malaria als Blantyre Coma Skala (BCS) ≤ 2 , unabhängig von der Anzahl der Krampfanfälle. Eine nasogastrische Sonde legten wir bei allen Fällen an zerebraler Malaria.

Bei allen Patienten mit einer BCS ≤ 2 nahm man eine Lumbalpunktion vor, um eine Meningitis oder Enzephalitis auszuschließen. Der Liquor wurde im Labor mikroskopiert und eine Bakterienkultur angelegt. Der restliche Liquor fror man bei $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ ein. Patienten mit einer Leukozytenzahl > 100 Zellen/mm², erhielten Ceftriaxon (Rocephin®). Dieses Antibiotikum gehört zur Wirkstoffgruppe der β - Laktam - Antibiotika (Cephalosporin der 3. Generation). Die Substanz wird unter anderem bei Meningitis eingesetzt.

2.3.4.4. Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes

Kinder mit schwerer Malaria können, vor allem wenn eine Erhöhung der Blutlaktatkonzentration vorliegt, dehydriert oder hypovolämisch sein.

Klinische Zeichen einer leichten (Gewichtsverlust bis 5 – 8 %), mittelschweren (Gewichtsverlust bis ca. 10 %) und schweren Exsikkose/Dehydratation (Gewichtsverlust > 10 %) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: *Klinische Symptomatik bei Exsikkose [erstellt nach (29)]*

Klinische Zeichen	Leichte Dehydratation	Mittelschwere Dehydratation	Schwere Dehydratation
Allgemeinverhalten	unruhig, durstig	apathisch oder unruhig, durstig	somnolent, komatös
Atmung	normal	vertieft, leicht beschleunigt	vertieft und beschleunigt
Haut			
Verstreichen der angehobenen Hautfalte über der Clavicula	sofort	langsam	sehr langsam (> 2 Sekunden)
Farbe	blass	grau - blass	grau - blass - zyanotisch marmoriert
Augen	normal	leicht eingesunken	stark eingesunken
Große Fontanelle	normal	leicht eingesunken	stark eingesunken
Tränen	vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden
Radialispuls	normal	schnell, schwach	schnell, kaum tastbar
Systolischer Blutdruck	normal	normal bis leicht erniedrigt	< 90 mm Hg, evtl. nicht messbar
Schleimhaut	trocken	spröde	brüchig
Urinproduktion	normal	vermindert, dunkler Urin	seit einigen Std. nicht, leere Harnblase
Gewichtsverlust (%)			
Kinder	< 5 - 8	bis etwa 10	> 10
Geschätztes Flüssigkeitsdefizit			
Kinder	< 50 - 80 ml/kg/KG	100 ml/kg/KG	> 100 ml/kg/KG

Leicht exsikkierte Patienten bekamen eine 0,9 %ige Kochsalzlösung. Wenn klinisch eine moderate Dehydratation oder Hypovolämie vorlag, bekam das Kind eine 5 %ige Dextroselösung. Sofern der Patient schwer dehydriert oder hypovolämisch war, wurde ein Bolus von 10 ml/kg/KG Kochsalzlösung (zusätzlich zur normalen 5 %igen Dextroselösung) verabreicht.

Bei moderat oder stark exsikkierten oder hypovolämischen Kindern wurde, falls möglich, das Flüssigkeitsvolumen über einen zentralen Venenkatheter verabreicht und der ZVD bei 0 - 5 cm H₂O gehalten.

Nierenversagen ist sehr ungewöhnlich bei Kindern. Wenn jedoch die Urinproduktion (Bilanzierung der Ausfuhr über Klebebeutel, sofern möglich), trotz adäquater Hydrierung, nicht über 4 ml/kg/KG in den ersten 8 Stunden lag, bekamen die Patienten Furosemid (1 mg/kg/KG/min intravenös alle 12 Stunden). Furosemid gehört zu den Schleifendiuretika und führt über eine Blockade des Na⁺K⁺2Cl⁻ - Co - Transporters im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife der Niere zu einer Diuresesteigerung von 30 – 40 % des Glomerulumfiltrats (32).

Resultierte hieraus nach einer Stunde keine positiv veränderte Urinproduktion, wurde Dopamin (1 – 2 µg/kg/KG/min intravenös) infundiert. Dopamin ist ein Katecholamin mit dosisabhängiger Wirkung auf Alpha-, β- Adreno- und Dopaminrezeptoren. Bei niedriger Dosierung (1 – 2 µg/kg/KG/Minute) kommt es zu einer weitgehend selektiven Erregung renaler und mesenterialer Dopaminrezeptoren und damit zur renalen und mesenterialen Vasodilatation. Dies führt zu einer Steigerung der Nierendurchblutung (sog. Nierendosis) und findet Anwendung beim drohenden/akuten Nierenversagen (32).

Spätestens ab diesem Zeitpunkt legten wir einen Blasenkatheter, um die Urinausscheidung genau zu messen.

Die Menge an zusätzlich verabreichter Flüssigkeit und auch die klinische Symptomatik wurden im Studienprotokoll schriftlich festgehalten.

2.3.4.5. Krampfanfälle

Krampfanfälle kommen bei Kindern mit schwerer Malaria sehr häufig vor. Sie können tonisch/klonisch, einfach/partiell oder komplex/partiell sein. Die Atemwege wurden freigehalten und Sauerstoff verabreicht. Krampfanfälle behandelten wir mit Diazepam (0,3 mg/kg/KG i. v. oder 0,5 mg/kg/KG rektal; Valium[®], Roche, UK). Diazepam gehört zu den langwirkenden Benzodiazepinen und besitzt neben anxiolytischen (angstlösenden) und sedativen Eigenschaften eine antikonvulsive, d. h. krampflösende Wirkkomponente (32).

Der Blutzucker wurde mit einem Glukoseteststreifen (Böhringer) überprüft und, falls eine Hypoglykämie vorlag, diese behandelt.

Falls die Krampfanfälle persistierten, injizierte man zwei weitere Diazepam - Dosen im drei oder vier Minuten - Intervall. Die Atemüberwachung ist hierbei von großer Bedeutung, da Diazepam eine Atemdepression induzieren kann.

Bei Diazepamüberdosierung verabreichte man Flumazenil (0,2 mg intravenös, Anexate[®]), während der Patient mit Maske beatmet wurde. Symptome leichter Überdosierung können z. B. Verwirrtheit, Somnolenz, Ataxie, Dysarthrie, Hypotonie, Muskelschwäche sein. In Fällen hochgradiger Intoxikation kann es zu einer zentralen Depression der Herz - Kreislauf - und Atemfunktionen (Zyanose, Bewusstlosigkeit bis hin zum Atemstillstand, Herzstillstand) kommen. In der Abklingphase können hochgradige Erregungszustände vorkommen (32).

2.3.4.6. Begleitinfektionen

Falls eine schwere bakterielle Begleitinfektion wie Aspirationspneumonie, Typhus, Pneumonie, Meningitis, gramnegative Sepsis (oft Salmonella species) vorlag, bekam der Patient Ampicillin (250 mg i. v. alle 6 Stunden), ein Aminopenicillin, in Kombination mit Gentamycin (6 mg/kg/KG i. v. täglich), einem Aminoglykosid - Antibiotika.

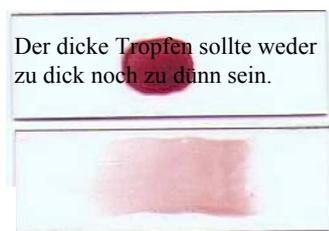
Bestand der Verdacht auf eine Aspirationspneumonie, wurde zusätzlich Metronidazol (125 - 250 mg alle 8 Stunden rektal), ein Nitroimidazol – Antibiotikum mit zusätzlichem Wirkspektrum im gramnegativen Bereich, verabreicht.

3. Methoden

3.1 Blutabnahme und Blutprobenverarbeitung

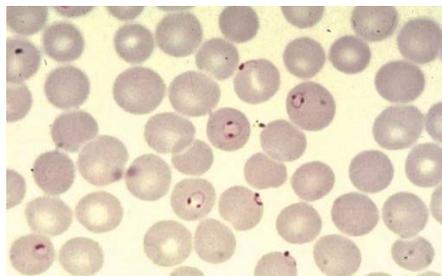
Bei der initialen Screening - Untersuchung wurde Blut zur Bestimmung von Parasitenzahl, Hämatokrit, Laktat und Glukose abgenommen. Am Patientenbett fertigte man zwei Dicke Tropfen und Blutausstriche zur Färbung und Mikroskopie an.

Abbildung 4: *Dicker Tropfen und dünner Blutausstrich*



Bei korrekter Dicke sollte eine Schrift unter dem Dicken Tropfen lesbar sein.

Abbildung 5: *Plasmodium falciparum – Plasmodien im dünnen Blutausstrich*



Ein Tropfen Blut platzierte man am mattierten Ende des Objektträgers für den Dicken Tropfen nach der „Lambaréné“- Methode (62). Ein weiterer Tropfen Blut setzte man in die Mitte und strich mit der Kante eines weiteren Objektträgers einen dünnen Blutausstrich aus. Die Objektträger wurden mit dem Patientennamen, der Screening - Nummer, dem Datum, der Uhrzeit beschriftet und in einem Objektträgerbehälter ins Labor zur Färbung transportiert.

Der dicke Blutausstrich, der sog. Dicke Tropfen, ist eine Plasmodien - Anreicherungs-methode mit einer 6- bis 10fachen Empfindlichkeit, im Vergleich zum dünnen Ausstrich.

Da er nicht fixiert wird, hämolysieren parasitierte Erythrozyten bei der Färbung, was die Speziesbestimmung erschwert oder gar unmöglich macht. Der dünne Ausstrich erlaubt fast immer eine sichere Plasmodien - Differenzierung (35). Der Dicke Tropfen wurde mit Giemsa - Lösung gefärbt, der dünne Blutausstrich wurde zuerst mit 100 % Methanol fixiert und dann mit Field's - Lösung gefärbt.

Nach vier Stunden wurde venöses Blut entnommen, zum einen zur Verlaufskontrolle bezüglich Hämatokrit, Parasitenzahl, Laktat, Glukose, zum anderen für die Analysenproben zur Bestimmung der $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid - Konzentration. Dafür wurden 2,5 ml Blut, in zwei 2 ml Röhrchen (Eppendorfs TM heparinisiert mit 30 μl einer 1:1000 Lithiumheparinlösung) verteilt und sofort in einer Kühlbox ins Labor transportiert.

Zur Verlaufskontrolle bezüglich Parasitenzahl, Hämatokrit, Laktat und Glukose wurde das Blut aus der intravenösen Kanüle abgenommen, um für den Patienten die Unannehmlichkeiten gering zu halten. Ansonsten wurde das Blut kapillär abgenommen. In den ersten 24 Stunden wurde alle vier Stunden Blut abgenommen, anschließend alle sechs Stunden bis zum Wiedererlangen des Bewusstseins (falls der Patient komatös war), Fiebrückgang und Parasiten - Clearance. Anschließend wurde nur noch Blut abgenommen, falls es klinisch erforderlich war.

Das Blut entnahm man aus einem dafür bestimmten peripheren Zugang. Zuerst wurde mit einer 1 ml Spritze 0,5 bis 1 ml abgezogen, dann mit einer 2 bis 5 ml Spritze die Probe entnommen und anschließend mit 2 ml Kochsalz nachgespült.

3.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

3.2.1 Einleitung

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) erscheint als weitverbreitetes Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung wie Gesamtkörperwasser (TBW), extrazelluläres (ECW) und intrazelluläres Wasser (ICW), (65).

Durch Umwandlungsfaktoren besteht die Möglichkeit, Größe und Gewicht zu berücksichtigen, so dass die BIA auf jede Patientengruppe angepasst werden kann.

Die Bioimpedanzanalyse lässt sich relativ einfach durchzuführen, benötigt knapp 10 Minuten und, sie ist nicht invasiv.

Es wird ein Wechselstrom von 200 μ Amp verwendet, der über ein tetrapolares Fuß- und Handgelenkselektrodensystem geleitet wird. Die extrazelluläre Flüssigkeit fungiert als Stromleiter und, der Widerstand ist proportional zur extrazellulären Flüssigkeit. Die Zellmembranen agieren als Kondensatoren. Die Kapazität (bzw. die Reaktivität des Wechselstroms) ist proportional zur intrazellulären Flüssigkeit.

Mit dieser Studie wollen wir feststellen, ob die Bioimpedanzanalyse mit den klassischen Isotopenmessmethoden unter Verwendung von Deuterium ($^2\text{H}_2\text{O}$) und Bromid zur Bestimmung von TBW, ECW, ICW korreliert, was bereits in früheren Studien der Fall war (16).

3.2.2 Grundlagen der bioelektrischen Impedanzanalyse

Was die BIA genau misst - im Sinne von biologischen und physikalischen Parametern - ist nicht genau bekannt.

Die Vorhersage von TBW und ECW durch die BIA beruht auf der elektrischen Leitfähigkeit der wasserhaltigen Körperkompartimente.

Ladungsträger sind Ionen (z. B. Na^+ , K^+), die sich in den Flüssigkeiten bewegen. Die elektrische Leitfähigkeit von Blut und Urin ist hoch, mittelmäßig von Muskelgewebe und gering von Fett, Knochen und Luft. Je höher die elektrische Leitfähigkeit, desto geringer ist der Widerstand.

Der Widerstand ist geringer in Arealen mit hohem Gesamtquerschnitt (z. B. Rumpf) und höher in Arealen mit geringerem Gesamtquerschnitt (z. B. Unterarm).

Schlussendlich zeigt sich der Widerstand dort geringer, wo es weniger Hindernisse wie Zellmembranen, als Barrieren der Ladungsbewegungen, gibt (67).

In dieser Studie wurde die bioelektrische Impedanzanalyse mit zwei verschiedenen Verfahren durchgeführt - als monofrequente BIA mit einer Wechselstromfrequenz von 50 KHz und als bioelektrische Impedanzspektrometrie mit 496 verschiedenen Frequenzen. Der eigentliche Parameter, der durch die Bioimpedanzanalyse gemessen wird, ist die Spannung V , die zwischen zwei Elektroden erzeugt wird, die nah beieinander platziert sind, jedoch an anderer Stelle, wo der Strom einfließt.

Die Messung wird normalerweise als Ratio V/I ausgedrückt, die auch als Impedanz Z bezeichnet wird. Das Messinstrument wird deshalb Bioimpedanzanalysierer genannt.

Die Impedanz Z ist der frequenzabhängige Widerstand eines Leiters im Wechselstromkreis. Dieser Widerstand besteht aus zwei Komponenten, dem Widerstand R , ungefähr 250Ω (Ohm) und der Reaktanz X , ungefähr 10% davon, so dass Z ungefähr R entspricht. Z und R gelten jedoch als nicht austauschbar, obwohl gilt (58):

$$Z^2 = R^2 + X^2$$

Der Widerstand R ist der reine Ohm'sche Widerstand und damit der Quotient aus der Spannung U und der Stromstärke I , gemessen in Ohm.

Die Reaktanz X ist der Wechselstromwiderstand und entspricht der Kondensator - Eigenschaft des durchflossenen Gewebes, deren biologisches Korrelat die Zellmembranen darstellen. Die frequenzabhängige Ladung und Entladung an den Zellmembranen führt zur Phasenverschiebung zwischen sinusoidalen Spannungssignal und dem Stromfluss.

Die Größe der Phasenverschiebung wird durch den Phasenwinkel α ausgedrückt:

$$\alpha = \arctan \frac{X}{R}$$

Der Phasenwinkel α steht proportional zur Relation zwischen Körperzellmasse und Extrazellulärmasse. Bei dieser Modellvorstellung wird vereinfachend angenommen, dass der Körper sich wie ein Zylinder verhält, bei dem der Widerstand R direkt proportional zu seiner Länge L und umgekehrt proportional zu seiner Querschnittsfläche A liegt:

$$R = \rho \times \frac{L}{A}$$

Da das Volumen V eines Zylinders dem Produkt aus Länge L und Querschnittsfläche A entspricht, lässt sich diese Gleichung umformen in:

$$V = \rho \times \frac{L^2}{R}$$

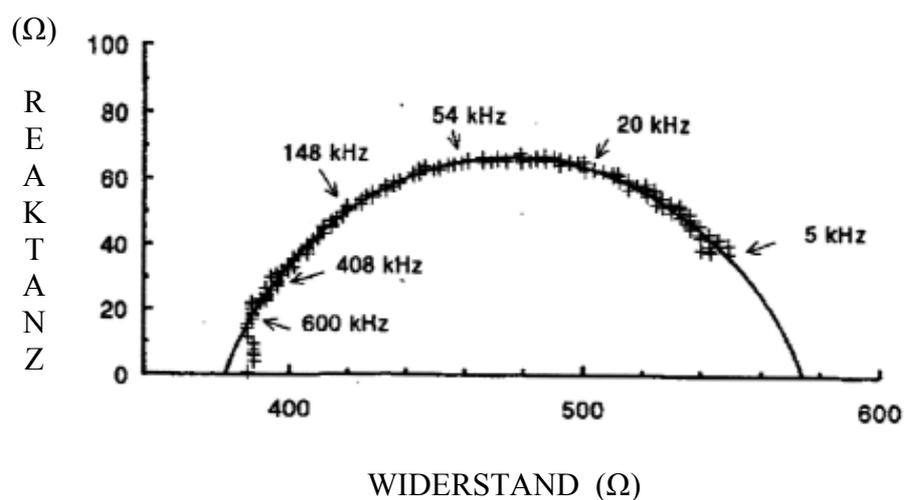
und ermöglicht damit die Berechnung des Leitervolumens (z. B. das Gesamtkörperwasser) aus Größe und Widerstand.

Offensichtlich sind einige Bedingungen dieser Modellvorstellung nicht erfüllt; so ist der menschliche Körper weder zylindrisch, noch besteht er aus homogenen Leitermaterial. Bei der Messung der Ganzkörper - Impedanz über Elektroden an Armen und Beinen machen Arme 40 % und Beine 45 % des Widerstandes R aus, aber nur 7 % und 22 % des Gesamtkörperwassers (60). Dies wird durch Eichung des Verfahrens anhand von Referenzmethoden kompensiert. Es resultieren populationsspezifische Regressionsgleichungen, welche TBW anhand von $\text{Größe}^2/R$, Alter und Geschlecht und anderen Faktoren berechnen.

Die Frequenz des Wechselstroms hat einen großen Einfluss auf die gemessene Impedanz. Darauf beruht die Bioimpedanz - Spektrometrie (BIS), eine Modifikation der BIA. Theoretisch sind die Zellmembranen für Gleich- oder Wechselstrom mit sehr niedriger Frequenz überhaupt nicht durchlässig, so dass das durchflossene Leitervolumen dem ECW entsprechen sollte. Bei sehr hohen Frequenzen dagegen geht die Kapazität der Zellmembranen gegen Null und, das Leitervolumen sollte dem TBW entsprechen. Allerdings werden die Widerstandswerte bei eben diesen Frequenzen durch elektrische Phänomene in der Haut überlagert.

Da aber in biologischen Geweben die frequenzabhängige Relation von Widerstand und Reaktanz anhand einer Formel vorhersagbar ist, deren Ergebnis sich grafisch als Halbkreis (Cole - Cole - Plot) darstellt, kann man durch nichtlineare Regression die Resistenz, also den Widerstand R , bei sehr niedrigen und sehr hohen Werten extrapolieren (67).

Abbildung 6: Werden für verschiedene Wechselstromfrequenzen der Widerstand gegen die Reaktanz aufgetragen, ergibt sich in biologischen Geweben ein Halbkreis (Cole – Cole – Plot), der bei sehr hohen und sehr niedrigen Frequenzen allerdings durch Artefakte überlagert ist. Mit nichtlinearer Regression werden daher Widerstandswerte für sehr hohe und sehr niedrige Frequenzen extrapoliert (67).



Die in der Praxis benutzte Stromstärke ist klein genug, um vom Patienten nicht wahrgenommen zu werden, aber hoch genug, um Spannungen zu erzeugen, die über einer Schwelle „Geräusche“ erzeugen.

In BIA - Messungen scheinen diese “Geräusche” auch durch myoelektrische Quellen, wie Beinmuskeln, oder von außengelegenen Interferenzen, wie Heizungen, zu entstehen.

Hier sollte erwähnt sein, dass die BIA nur die End - zu - End- Spannung zwischen den spannungsdetektierenden Elektroden misst. Spannung steht für Energie, die pro Einheit Ladung für den gesamten Stromweg (z. B. Gesamtweg vom Handgelenk zum Handrücken) verbraucht wird. Die Spannungs- und Widerstandsmessungen geben keine direkte Information über die Höhe des Stroms, der durch Intrazellulär- versus Extrazellulär- raum, in Blut versus Muskel, in Fett versus fettfreie Masse fließt. In ähnlicher Weise erhält man auch keine direkte Information über Länge, Areal oder Volumen der Segmente, durch die der Strom fließt.

Beziehungen zwischen Impedanz und anderen Variablen wie Gesamtkörperwasser, fettfreie Masse und Körperfett werden als statistische Korrelationen in der Impedanz für eine bestimmte Bevölkerung miteinbezogen (67).

3.2.3 Anwendung

Die Patienten sollten am Tag vor der Untersuchung keine Infusionen (> 500 ml) erhalten. Sie legen sich mit leicht abduzierten Armen und Beinen in Rückenlage und sollen während der Untersuchung möglichst still und entspannt liegen. Auf Berührungspunkte irgendwelcher Gegenstände im Umkreis des Patienten ist zu achten. Die Stromkabel dürfen zwischen Messgerät und Person nicht parallel verlaufen. Eine längere Wartezeit im Liegen (> 2 Minuten) vor der Messung sollte möglichst vermieden werden, da dies zur Umlagerung von Körperwasser führt.

Es werden handelsübliche Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl) - Hautelektroden verwendet. Die Empfängerelektroden sind rot und schwarz, die Wanderelektroden sind weiß und blau.

Die Elektrodenkleber werden an die dorsale Oberfläche des rechten und linken Handgelenks angebracht, zwischen Caput ulnaris und Processus styloideus radii, am rechten Handrücken an der dorsalen Oberfläche des Os metacarpale III, auf der anterioren Oberfläche des rechten und linken Fußrückens zwischen Malleolus medialis tibiae und Malleolus lateralis fibulae und am rechten Fußrücken auf der dorsalen Oberfläche des Os metatarsale III.

Tabelle 3: Lokalisation der Elektroden und gemessene Segmente:

Die distalen Wanderelektroden bleiben bei allen Messungen an derselben Stelle: die rote Elektrode am Fuß, die schwarze Elektrode an der Hand.

Die Empfängerelektroden wandern folgendermaßen:

BLAU	WEISS	gemessenes Segment
1) rechtes Handgelenk	rechtes Fußgelenk	gesamter Körper
2) rechtes Handgelenk	linkes Handgelenk	Arm
3) rechtes Handgelenk	linkes Fußgelenk	Arm + Rumpf
4) rechtes Handgelenk	linkes Fußgelenk	Rumpf
5) linkes Handgelenk	rechtes Handgelenk	Rumpf + Bein
6) linkes Fußgelenk	rechtes Handgelenk	Bein

Danach werden Größe und Gewicht des Patienten auf einer elektronischen Waage bestimmt (auf 100 g genau).

Zur Auswertung der segmentalen BIS werden folgende Messungen benötigt: Körpergröße im Stehen, Beinlänge (im Liegen bei ausgestrecktem Bein vom Innenknöchel bis zur Spina iliaca anterior superior), Armlänge (im Liegen bei ausgestrecktem Arm vom radialen Handgelenksfortsatz bis zum Acromion) und Rumpflänge (vom Acromion zur Spina iliaca anterior superior).

Die erste Messung ist die direkte Messung der Frequenz und des Phasenwinkels α bei 50 KHz, die handschriftlich ins Protokoll eingetragen werden.

Die folgenden Multifrequenzmessungen werden im SEAC - Gerät gespeichert, das bis zu 16 Einzelmessungen speichert. Mit einem seriellen Kabel werden sie auf den PC überspielt (67).

3.3 Messung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärvolumens

3.3.1 Messung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärvolumens mit den Isotopenmessmethoden

Als Basiswert nahm man eine Blutprobe (3 ml) zur Bestimmung von Hämatokrit, Parasitenzahl, Laktat und Glukose ab. Das Plasma wurde bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ für die Bromid- und $^2\text{H}_2\text{O}$ - (Deuterium-) Analyse eingefroren. Zu Beginn der Messreihe injizierte man eine $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid-Lösung intravenös (2,315% Natriumbromid und $^2\text{H}_2\text{O}$ 119 ml/l; 2,8 ml/kg/KG über 20 min). Die Spritze wurde vor und nach Verabreichung der Lösung genau gewogen, um die verabreichte Menge exakt zu ermitteln. Vier Stunden nach der Injektion wurde eine zweite Blutprobe (1,5 ml) zur Messung der Blutbromid- und Deuteriumkonzentrationen abgenommen.

Das Extrazellulärwasser (ECW) in Liter (L) wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{ECW(L)} = \frac{\text{Bromiddosis (mmol)}}{[\text{Br}]_{t4} - [\text{Br}]_{t0} \text{ (mmol/L)}} \times 0,90 \times 0,937 \times 0,95$$

$[\text{Br}]_t$ stellt die Konzentration von Bromid im Plasma zum jeweiligen Zeitpunkt t (in Stunden) dar;

0,90 entspricht dem extrazellulären Anteil an Bromid;

0,95 ist der Donnan-Gleichgewichtsfaktor für Bromid;

0,937 repräsentiert den Anteil Wasser im Plasma.

Das Gesamtkörperwasser (TBW) in Liter (L) wurde über folgende Formel berechnet:

$$\text{TBW (L)} = \frac{\text{Menge an verabreichtem } ^2\text{H}_2\text{O (g)}}{[^2\text{H}_2\text{O}]_{t4} - [^2\text{H}_2\text{O}]_{t0} \text{ (g/L)}} \div 1,04$$

Deuterium $[^2\text{H}_2\text{O}]_t$ entspricht der Konzentration von $^2\text{H}_2\text{O}$ im Plasma zum Zeitpunkt t (in Stunden);

1,04 ist der Umrechnungsfaktor, um von der $^2\text{H}_2\text{O}$ - Verteilung auf das Gesamtkörperwasser rückzuschließen (10, 81).

Die Volumina des Gesamtkörperwassers wurde über Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr des Kindes während der vierstündigen Messperiode korrigiert.

Das intrazelluläre Wasser (ICW) wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{ICW} = \text{TBW} - \text{ECW}.$$

Die Eltern kamen am Tag 28 nach Aufnahme mit ihrem Kind wieder. Nach der Untersuchung wiederholte man die Messung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärwassers. Man legte die Messung des Flüssigkeitskompartimentvolumens zu diesem Zeitpunkt erneut fest, da die Halbwertszeit von Bromid acht Tage beträgt und, wir die Plasmabromidkonzentrationen der Kinder unter 20% der minimalen toxischen Bromid - Konzentrationen halten wollten.

3.3.2 Messung des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärvolumens mit der Bioimpedanzanalyse

Für die bioelektrische Impedanzanalyse wurde ein SEAC Multiple Frequency Bioimpedance Meter (Modell SFB 3, Version 1.0, UniQuest, Impedimed Inc, St. Lucia, Queensland, Australien) benutzt. Dieses Gerät misst die Impedanz bei 496 logarithmisch gestaffelten Wechselstromfrequenzen zwischen 4 und 1024 KHz sowie einer Stromstärke von 200µAmp.

Den Wechselstrom von 200 µAmp leitete man zwischen 2 Ag/AgCl - Elektroden zwischen rechter Hand und rechtem Fuß. Wir erzielten eine Messung der Gesamtkörperimpedanz und der segmentale Impedanz, indem man die Sensorelektroden zwischen vier Positionen rotierend verschob. Jede Messung wurde bei Frequenzen zwischen 4 und 1012 KHz durchgeführt. Messungen erfolgten zum Zeitpunkt Null, nach vier, 12, 24 Stunden und bei Entlassung. Die Daten wurden auf dem Computer gespeichert und auf Übereinstimmung mit einem Cole - Cole - Plot überprüft. Die Analysen wurden mit einer Software (Bioimp v 1.1.0, Impedimed Inc, Brisbane,

Australien) durchgeführt, die eine nichtlineare Regressionsgleichung verwendet und die semizirkulären Cole - Cole - Plots erzeugt.

Der Widerstand und die Reaktanz extrapolierten wir paarweise mit Hilfe des Cole - Cole - Plots für die Frequenzen 0 KHz, 4 KHz, 100 KHz. Weitere charakteristische und unendliche Frequenzen wurden in weiteren Analysen verwendet.

3.3.3 Messung der Plasmaelektrolytkonzentrationen

Die Plasmaelektrolytkonzentrationen wurden mit einem Multikanal - Messgerät gemessen und die Osmolalität über die „freezing point depression“ berechnet. Die osmolare Lücke berechnete man über folgende Formel:

$$OL = O - \frac{(1,86 \times [Na^+] + [Glukose] + [Harnstoff])}{0,93}$$

OL = Osmolare Lücke [Differenz zwischen gemessener und errechneter Osmolalität (mOsm)];

O = gemessene Osmolalität (osm/kg);

[Na⁺] = Natriumkonzentration im Plasma (mmol/l);

[Glukose] = Glukosekonzentration im Plasma (mmol/l);

[Harnstoff] = Harnstoffkonzentration im Plasma (mmol/l);

1,86 entspricht dem Umrechnungsfaktor, da Natriumchlorid nur zu 93 % dissoziiert vorliegt (22);

0,93 repräsentiert den Anteil Wasser im Plasma.

4. Statische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Stata Statistical Software (Release 8.0, College Station, TX, USA) durchgeführt. Nach Überprüfung der Verteilung mit dem Shapiro – Wilks - Test und nach logarithmischer Umformung der Daten, analysierten wir die angenommen normal verteilten Daten mit dem zweiseitigen Student 's t-Test (gepaart, wenn angemessen) und die nichtparametrischen Daten mit dem Wilcoxon - Vorzeichen - Rang - Test (gepaart, wenn angemessen). Die Proportionen wurden mit dem Fisher 's Exakttest verglichen und, Korrelationen wurden mit der linearen Regressionsanalyse von Pearson oder Spearman vorgenommen. Die Parameter für die multivariate Analyse mit der höchsten Korrelation (gemessen mit r^2) wurden in ein multivariantes lineares Regressionsmodell eingefügt. Zusätzliche unabhängige Variablen wurden in einem retrograden Eliminationsprozess ausgewählt, mit $p < 0,05$ für Einschluss und $p < 0,10$ für Ausschluss, bestätigt durch einen antegraden Eliminationsprozess. Die Probengröße wurde durch zuvor veröffentlichte Daten {Flynn, 1967 #55} ermittelt, mit der Voraussetzung, dass das durchschnittliche (Standardabweichung) Gesamtkörperwasser bei Genesung bei 586 (13) ml/kg/KG liegt und, dass wir einen 5 %en Abfall im Gesamtkörperwasser mit 90 % verifizieren möchten.

ERGEBNISSE

1. Klinische Daten

1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Oktober 1999 bis März 2000 untersuchte unser Forscherteam 205 Kinder. Davon hatten 132 Patienten eine Malaria tropica, d. h. eine *Plasmodium falciparum* – Malaria. Darunter waren 20 schwere, 35 moderate und 77 unkomplizierte Fälle.

1.2 Altersverteilung

Acht Kinder mit moderater Malaria waren zu jung (< 12 Lebensmonate), um in die Studie aufgenommen werden zu können und zwei waren zu alt (≥ 11 . Lebensjahr). Bei sechs weiteren Patienten bekamen wir keine Einverständniserklärung, was meistens daran lag, dass das Kind von keinem Elternteil oder Verwandten begleitet wurde. Bei Kindern mit schwerem Verlauf waren zwei zu jung (< 12 Lebensmonate). Von einem Kind erhielten wir keine Einverständniserklärung und, ein Kind starb, bevor es in die Studie aufgenommen werden konnte.

Insgesamt wurden 35 Kinder in die Studie aufgenommen, 19 Kinder mit moderater und 16 Kinder mit schwerer Malaria. Das durchschnittliche Alter hinsichtlich schwerer und moderater Krankheit unterschied sich nicht signifikant [Mittelwert in Monaten 34 (IQR 21 – 63), versus 32 (IQR 21 – 46)].

1.3 Klinische und laborchemische Parameter

Die mediane Zeit von der Aufnahme in die Studie bis zur Verabreichung der Markersubstanzen ($^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid) lag bei 54 Minuten. Der Interquartile Bereich (IQR) reichte von 37 bis 84 Minuten. Dies berücksichtigte die Zeit, die man benötigte, um venöse Zugänge zu legen und Komplikationen, wie Krampfanfälle und Hypoglykämie, zu therapieren. Die Ausgangsdaten dieser Kinder sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Legende der Tabelle 4:

Arithmetische Mittelwerte für Alter, Gewicht, Größe, Puls, Temperatur, Mittlerer Arterieller Blutdruck, Atmungszyklen, Laktat, Glukose, Parasitenzahl;

In runden Klammern (...): Interquartiler Bereich (IQR);

In eckigen Klammern [...]: Standardabweichung [SD];

p: p - Wert (Wahrscheinlichkeit für das Zustandekommen eines bestimmten Resultates); p - Wert < 0,05 entspricht der Signifikanz im gepaarten t - Test zwischen moderater und schwerer Malaria;

NS: „nicht signifikant“ (In unserer Studie gilt ein p - Wert von mehr als 0,05 als „statistisch nicht signifikant“, d. h. die Wahrscheinlichkeit der „Null - Hypothese“, also dass es sich um eine zufällige Beobachtung bei fehlendem Effekt handelt, liegt bei > 5 %.)

Tabelle 4: *Klinische und laborchemische Daten der Kinder mit schwerer und moderater Malaria*

	Schwere Malaria	p	Moderate Malaria
Anzahl der Kinder	16		19
Alter (Monate)	34 (IQR 21 - 63)	NS (> 0,05)	32 (IQR 21 - 46)
Anzahl BCS \leq 2	10/16		0/19
Puls (/min)	156 [SD 22]	< 0,0001	135 [SD 19]
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	73 [SD 10]	< 0,0001	65 [SD 10]
Atmungszyklen (/min)	42 (IQR 34 - 51)	NS (> 0,05)	38 (IQR 32 - 44)
Anzahl der Kinder mit verlängerter kapillärer Füllungszeit (also \geq 2s)	10/16	< 0,0001	1/17
Laktat \geq 5 mmol/L	9/16	< 0,0001	0/19
Laktat (mmol/L)	5,5 (IQR 2,8 - 6,6)	NS (> 0,05)	2,3 (IQR 1,8 - 3,1)
Glukose (mmol/L)	8,1 [SD 4,4]	NS (> 0,05)	5,4 [SD 1,5]
Hämatokrit (%)	23 [SD 8]	NS (> 0,05)	26 [SD 7]
Parasitämie (/μg)	78410 (IQR 480 - 1341410)	NS (> 0,05)	55140 (IQR 3450 - 555152)
Gewicht (kg)	12,8 (IQR 9,7 - 16,4)	NS (> 0,05)	11,1 (IQR 10,1 - 14,7)

Im Hinblick auf die klinischen Daten erwiesen sich bei Kindern mit schwerer Malaria, im Vergleich mit moderaten Fällen, als signifikant erhöht: Puls ($p < 0,0001$; 156/min versus 135/min), mittlerer arterieller Blutdruck ($p < 0,0001$; 73 mmHg versus 65 mmHg), Blutlaktatkonzentrationen ($p < 0,0001$; 5,5 mmol/L versus 2,3 mmol/L) und längere kapilläre Füllungszeit ($p < 0,0001$; bei 10/17 Fällen an schwerer Malaria versus 1/17 Fällen bei moderater Malaria).

Im Bezug auf Parasitämie hatten Kinder mit schwerer Malaria eine höhere mediane Parasitämie, im Vergleich zu den moderaten Fällen (78410 versus 55140 Parasiten/ μ l), was sich aber aufgrund der Streuung als nicht signifikant erwies. Ebenfalls lag der Glukosewert bei schwerem Verlauf deutlich über moderaten Verläufen (8,1 mmol/L versus 5,4 mmol/L), was allerdings auch hier aufgrund der Streuung nicht signifikant war. Der Hämatokrit erwies sich bei schwerer Krankheit als geringfügig, jedoch nicht signifikant niedriger (23 % versus 26 %).

Die Blantyre - Koma - Skala war bei 10 der 16 Fälle an schwerer Malaria unter oder gleich zwei, was als eine der definierenden Einschlusskriterien für schwere Malaria für unsere Studie festgelegt worden ist.

Bei beiden Verläufen (schwer und moderat) waren Körpergewicht der Kinder, Körpergröße und Temperaturerhöhung ähnlich (siehe Tabelle 4).

Das Flüssigkeitsvolumen (inklusive Bluttransfusionen), das die Kinder in den ersten vier Stunden der Studie bekamen, war bei schweren Malariafällen geringfügig höher. Das mediane Flüssigkeitsvolumen lag bei schweren Fällen bei 3,7 (IQR 2,2 – 5,8) ml/kg/KG/h versus 3,3 (IQR 2,2 – 4,2) ml/kg/KG/h bei moderaten Fällen.

Die Vitalparameter wie Herzfrequenz (Puls) und Atmung, ebenso wie die Blutlaktatkonzentration besserten sich bei beiden Verläufen rasch (Abbildung 7) und näherten sich nach acht Stunden deutlich an. Insgesamt waren mittlerer arterieller Blutdruck, Atmung und Puls (Vitalparameter) bei schwerer Malaria deutlich schlechter als bei moderaten Fällen (siehe Tabelle 4 und Abbildung 7). Der mittlere arterielle Blutdruck (Abbildung 7) besserte sich im Verlauf der ersten 24 Stunden nur geringfügig.

Legende der Abbildung 7:

Vitalparameter der Malariafälle in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme.

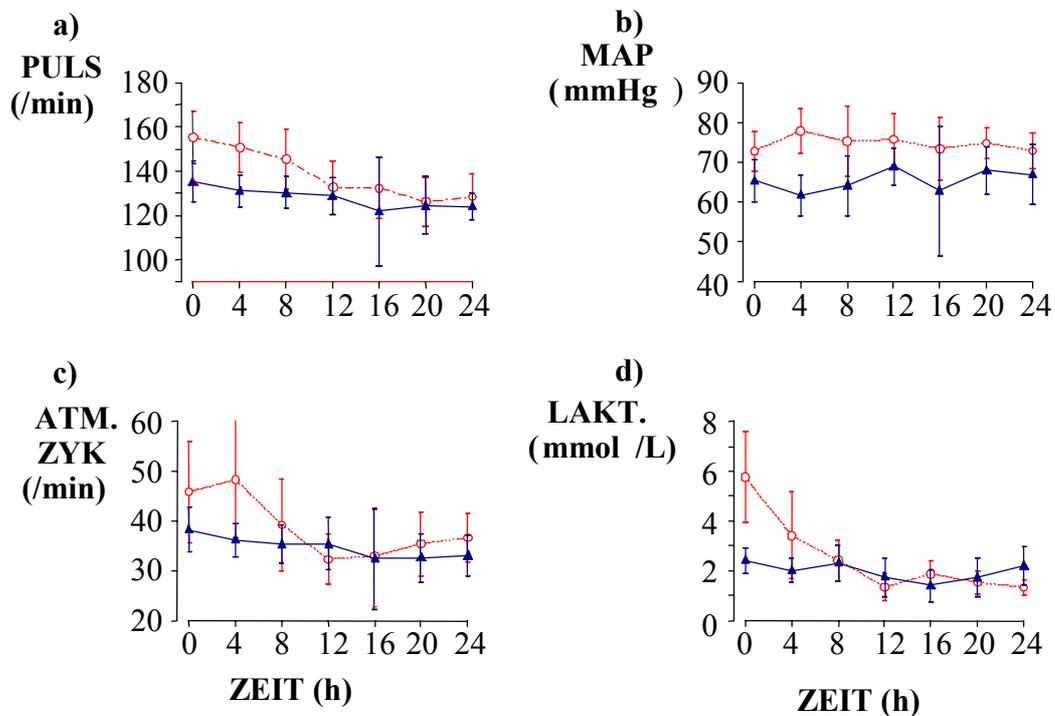
Aufgeführt sind Durchschnittswert und 95 % Konfidenzintervall.

● - schwere Fälle

▲ - moderate Fälle

- a) PULS = Herzfrequenz (/Minute)
- b) MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)
- c) ATM.ZYK = Atmungszyklen (/Minute)
- d) LAKT. = Blutlaktatkonzentration (mmol/L)

Abbildung 7: Vitalparameter (Puls, Mittlerer arterieller Blutdruck, Atmung) und Blutlaktatkonzentration im Verlauf der ersten 24 Stunden bei Kindern mit schwerer und moderater Malaria.



Zwei Kinder mit schwerer Malaria starben (4,5 und 6 Stunden nach Aufnahme). Zwei Patienten mit schwerer Krankheit hatten persistierende neurologische Ausfälle (4/16 Malariafällen, also 25 %, mit schlechtem Verlauf).

Der zentrale Venendruck (ZVD) wurde bei 6 Kindern mit schwerer Malaria gemessen. Der mediane ZVD war bei Aufnahme +6,5 cmH₂O, mit einem Interquartilen Bereich (IQR) zwischen 3 und 7,5 cmH₂O. Nach 24 Stunden lag der mediane zentrale Venendruck bei +2 cmH₂O (IQR 1 – 3 cmH₂O), d. h. er stieg in den ersten 24 Stunden nicht an.

2. Ergebnisse der Flüssigkeitsvolumenmessungen über die klassischen Isotopenmessmethoden mit ²H₂O/Bromid

Die Ermittlung des Gesamtkörperwassers (TBW) über die Isotopenlösung ²H₂O (Deuterium) ließ sich zum Aufnahmezeitpunkt immer durchführen, außer bei einem der schweren Fälle (also insgesamt bei 15 Kindern mit SM und 19 Kindern mit MM). Bei den Nachuntersuchungen konnten wir die Flüssigkeitsmessung aufgrund mangelnder Compliance (Patienten erschienen nicht zur Nachuntersuchung) nur in 12 von 19 Fällen mit moderater und in 6 von 12 Fällen mit schwerer Malaria durchführen.

Die Werte von Gesamtkörperwasser (TBW), Extrazellulärwasser (ECW) und Intrazellulärwasser (ICW) sind in Tabelle 5 und in Abbildung 8 aufgeführt.

Das Volumen des Gesamtkörperwassers lag bei Aufnahme als auch am Tag 28 bei den schweren Fällen signifikant niedriger ($p = 0,028$), nicht jedoch bei den moderaten Fällen ($p = 0,109$). Der p - Wert wurde mit dem gepaarten t – Test berechnet.

Das durchschnittliche Gesamtkörperwasservolumen bei Aufnahme erwies sich bei schwerer Krankheit signifikant niedriger ($p = 0,052$) als bei moderater:

524 ml/kg/KG (Standardabweichung SD 44 ml/kg/KG) bei schwerer versus 555 (SD 50) ml/kg/KG bei moderater Malaria. Der durchschnittliche Unterschied im Gesamtkörperwasser zwischen Aufnahme und Nachuntersuchung lag bei 48 (SD 42) ml/kg/KG für die schweren bzw. 12 (SD 37) ml/kg/KG für die moderaten Verläufe, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,10$) zwischen den beiden Gruppen.

Die Bromidmessungen waren zum Aufnahmezeitpunkt bei allen, außer bei zweien der schweren Fälle (also bei 14 mit SM) und einem der moderaten Fälle (also bei 18 mit MM), anwendbar. Bei der Nachuntersuchung konnten wir die Bromidmessungen bei 11 Patienten (anstatt 12) mit moderater und bei 4 Patienten (anstatt 6) mit schwerer Krankheit durchführen. Die Diskrepanz in Bezug auf die Messungen des Gesamtkörperwasser resultiert aus den Schwierigkeiten, ausreichende Blutprobenmengen zu gewinnen. Die übrigen Studienkinder sind zur Nachuntersuchung nicht erschienen.

Bei der Ausgangsmessung erwies sich das durchschnittliche Extrazellulärwasser signifikant deutlich niedriger bei Patienten mit moderater Malaria ($p = 0,045$), verglichen mit den Fällen schwerer Malaria: 236 ml/kg/KG (SD 48 ml/kg/KG) bei moderater versus 266 ml/kg/KG (SD 36 ml/kg/KG) bei schwerer Krankheit.

Das Intrazellulärwassers (ICW = TBW – ECW) bei Aufnahme lag bei den schweren Fällen signifikant niedriger als bei den moderaten Fällen :

267 (35) ml/kg/KG versus 332 (44) ml/kg/KG ($p < 0,001$).

Legende de Tabelle 5:

TBW = Gesamtkörperwasser (in ml/kg/KG)

ECW = Extrazellulärwasser (in ml/kg/KG)

ICW = Intrazellulärwasser (in ml/kg/KG)

SM = schwere Malaria

MM = moderate Malaria

Differenz : Differenz der jeweiligen Flüssigkeitsvolumina (TBW, ECW, ICW)
zwischen Tag 0 und Tag 28

n : Anzahl der Patienten am Tag 0 (n_0) und Tag 28 (n_{28}), bei schwerer und moderater Malaria, bei denen TBW und ECW gemessen wurde.

Der p - Wert wurde mit dem t – Test für gepaarte Gruppen berechnet.

Arithmetische Mittelwerte für TBW, ECW, ICW.

Tabelle 5: *Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid: Volumenwerte (in ml/kg/KG) bzgl. Gesamtkörper- (TBW), Extrazellulär- (ECW) und Intrazellulärwasser am Tag 0 und Tag 28; Differenz der Flüssigkeitsvolumina zwischen Tag 0 und Tag 28; Anzahl der Patienten, bei denen TBW und ECW gemessen wurde.*

	TBW (ml/kg/KG)		p	ECW (ml/kg/KG)		p	ICW (ml/kg/KG)		p
	SM	MM		SM	MM		SM	MM	
Tag 0	524	555	0,052	266	236	0,045	267	332	<0,001
Tag 28	555	563	NS	231	256	NS	333	330	NS
Differenz	48	12	0,10	NS	NS		NS	NS	
p - Wert	0,02	0,02		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	
	TBW (Anzahl n)			ECW (Anzahl n)			ICW (Anzahl n)		
n ₀	15	19		14	18		14	18	
n ₂₈	6	12		4	11		4	11	

Legende der Abbildung 8:

● - Patienten mit schwerer Malaria

▲ - Patienten mit moderater Malaria

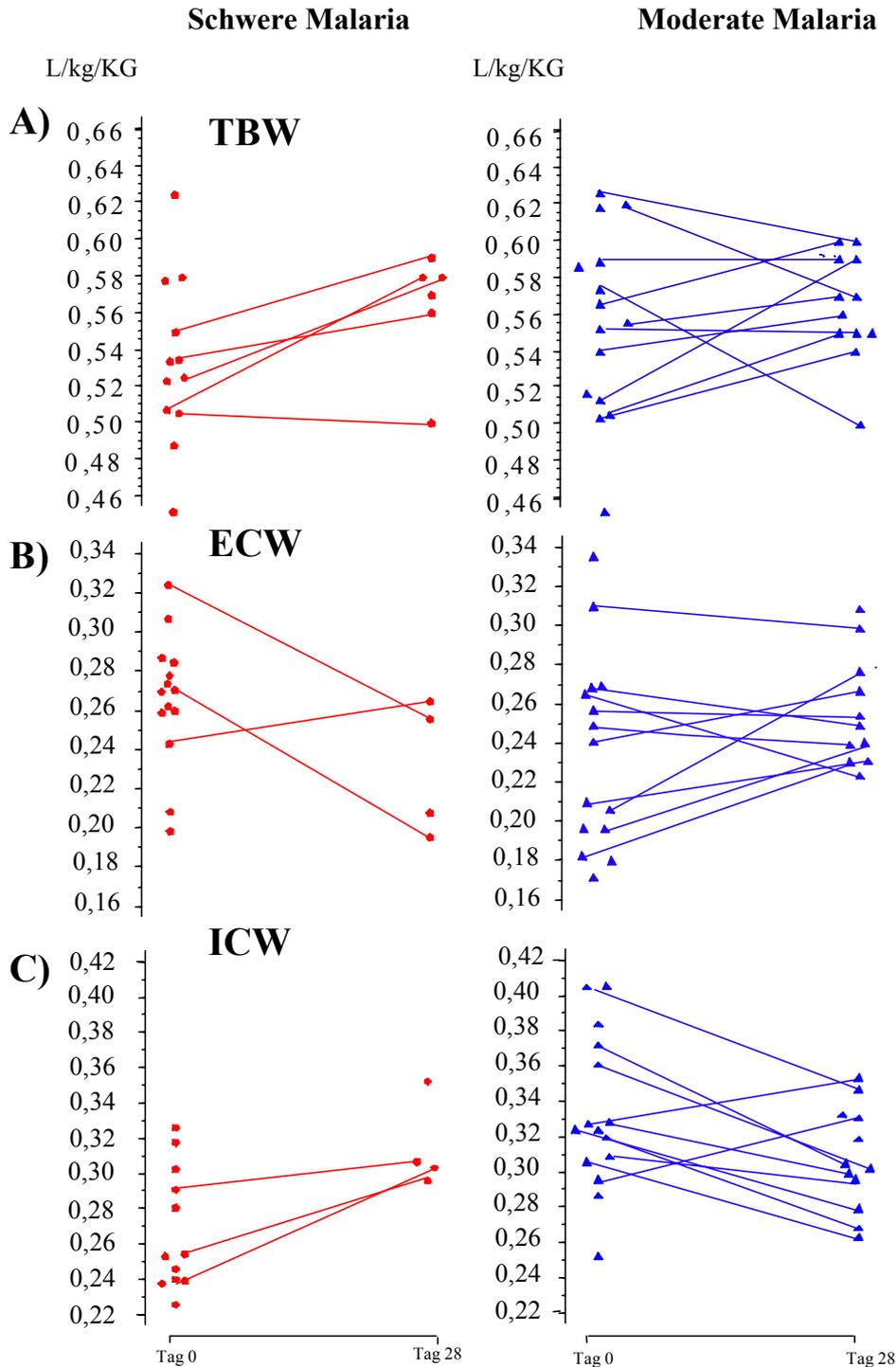
a) TBW = Gesamtkörperwasser (L/kg/KG).

b) ECW = Extrazellulärwasser (L/kg/KG).

c) ICW = Intrazellulärwasser (L/kg/KG).

Arithmetische Mittelwerte für TBW, ECW, ICW

Abbildung 8: Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid Messwerte des Gesamtkörperwassers (TBW) und Extrazellulärwassers (ECW) und Berechnungen des Intrazellulärwassers (ICW) in L/kg/KG für Tag 0 (Aufnahme) und Tag 28 (Nachuntersuchung)



3. Auswertung der Bioimpedanzanalyse und Korrelationsprüfung mit den klassischen Isotopenmessmethoden

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Beziehung Widerstand [= Körpergröße zum Quadrat, geteilt durch die Impedanz Z bei 50 kHz (H^2/Z_{50})] und Gesamtkörperwasser zwischen den beiden Gruppen mit schwerer bzw. moderater Malaria, und auch nicht zwischen den beiden Messzeitpunkten, während der akuten Erkrankung und bei der Nachuntersuchung nach 28 Tagen. Folglich konnten die ermittelten Daten der BIA beider Gruppen und beider Zeitpunkte zusammengefasst betrachtet werden, und mit den Messungen über die klassischen Isotopentechniken in Korrelation gebracht werden.

Die Bioimpedanzanalyse im gesamten Frequenzbereich (4 - 1012 kHz) zeigte keine Vorteile bei einer bestimmten Frequenz, so dass wir alle Daten für das Gesamtkörperwasser bei einer Frequenz von 50 kHz gemessen haben.

Daraus resultiert als geeignetste Regressionsgleichung, um das Gesamtkörperwasser (TBW) durch die Bioimpedanzanalyse vorhersagen zu können:

$$TBW = 0,7891 + (0,3454 \times KG) + (0,0283 \times A) + \left(0,0851 \times \frac{H^2}{Z_{50}}\right)$$

(Standardfehler der Schätzung = 0,435; angeglichen $r^2 = 0,975$)

TBW = Gesamtkörperwasser (L);

A = Lebensalter des Kindes (Monate);

H = Körpergröße (cm);

KG = Körpergewicht (kg);

Z_{50} = Impedanz bei einer Frequenz von 50 kHz (Ω)

Die prozentuale Höhe des Verlusts an Gesamtkörperwasser war nicht signifikant assoziiert mit dem Alter ($p > 0,05$).

Aus errechneter Regression erwies sich die Körpergröße zum Quadrat, geteilt durch den Widerstand (H^2/R_0) als der am besten voraussagende Wert für das Extrazellulärwasser (ECW):

$$ECW = 0,8735 + \left(0,2285 \times \frac{H^2}{R_0} \right)$$

(Standardfehler der Schätzung = 0,584; angeglichen $r^2 = 0,753$)

ECW = Extrazellulärwasser (L);

H = Körpergröße (cm)

R_0 = Widerstand bei einer Frequenz von 0 (Ω).

Die segmentale Bioimpedanzanalyse (BIS), eine Modifikation der BIA mit zusätzlichen Elektroden am Becken und Schultergürtel, bietet keinen Vorteil gegenüber der Gesamtkörperbioimpedanzanalyse hinsichtlich exakterer Ergebnisse. Auch Alter und Geschlecht scheinen keinen signifikanten Einfluss zu haben, ob man die BIA oder die BIS besser anwenden sollte.

Methoden wie die Bland – Altman – Analyse zielen darauf ab, die Übereinstimmung der durch zwei Messverfahren bestimmten Werte zu beschreiben.

Die Bland - Altman - Analyse, die die Messungen des Gesamtkörperwassers (Abbildung 9a) und des Extrazellulärwassers (Abbildung 9b) über die Bioimpedanzanalyse mit den Ergebnissen der klassischen Isotopenmessmethoden mit 2H_2O /Bromid vergleicht, zeigt, eine 95 %ige Übereinstimmung der beiden Messverfahren.

Legende der Abbildung 9:

Bland - Altman - Plots zeigen den Vergleich der Isotopenmessmethode und der Bioimpedanzanalyse (BIA) zur Bestimmung von (a) TBW (Gesamtkörperwasser) und (b) ECW (Extrazellulärwasser).

● - Aufnahmewert eines Kindes

○ - Tag 28 - Wert eines Kindes

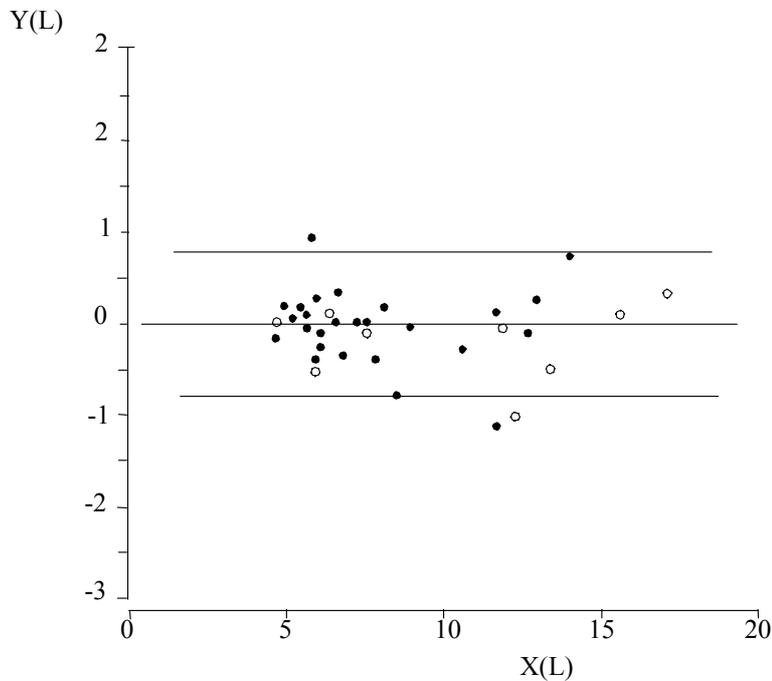
— Durchschnittlicher Unterschied der beiden Messverfahren (z. B. Nulllinie
entspricht einer Korrelation von 100 %)

— 95% Übereinstimmung (obere und untere Linie)

Abbildung 9a: Die Bland - Altman - Analyse vergleicht die beiden Methoden (Isotopenmessmethoden und Bioimpedanzanalyse) zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers (TBW).

BIA - Werte

– TBW



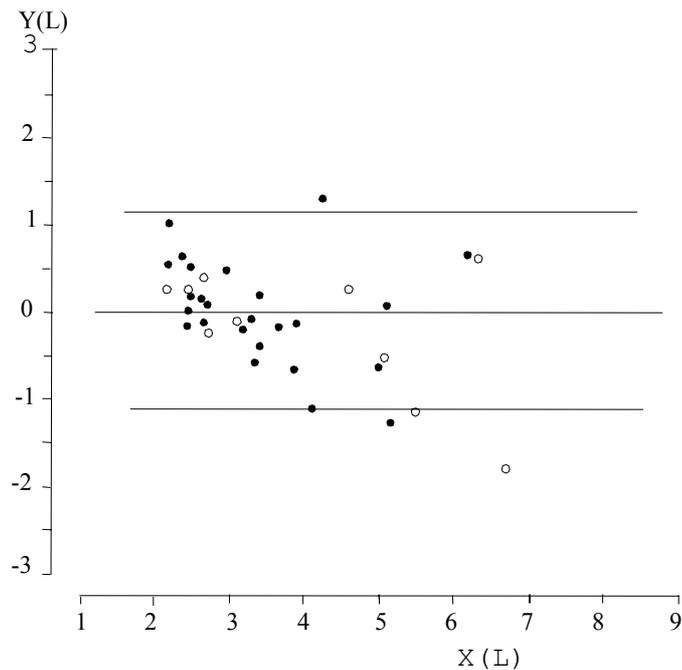
BIA - Werte + TBW - Volumen

Der Grad der Übereinstimmung der zwei Messverfahren (Bioimpedanzanalyse und klassische Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid) bzgl. der gemessenen/ermittelten Werte des TBW liegt bei durchschnittlich 0,00 (IQR -0,77 bis 0,78) L. Unter Berücksichtigung der Streuung, korrelieren die beiden Messverfahren somit sehr gut, sowohl bei den Messungen am Aufnahmetag, als auch am Tag 28.

Abbildung 9b: Die Bland - Altman - Analyse vergleicht die beiden Methoden (Isotopenmessmethoden und Bioimpedanzanalyse) zur Bestimmungen des Extrazellulärwassers (ECW).

BIA - Werte

– ECW



BIA - Werte + TBW - Volumen

Der Grad der Übereinstimmung der zwei Messverfahren (Bioimpedanzanalyse und klassische Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid) bzgl. der gemessenen/ermittelten Werte des ECW liegt bei durchschnittlich 0,01 (-1,10 bis 1,14) L. Die beiden Messverfahren korrelieren somit gut. Zu beiden Zeitpunkten, d. h. sowohl bei den Messungen am Aufnahmetag, als auch am Tag 28 zeigen die Werte eine ähnliche Streuung

Als Fazit konnten wir feststellen, dass die Bioimpedanzanalyse bei dieser Bevölkerungsgruppe mit den klassischen Isotopenmessmethoden unter Verwendung von $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid zur Bestimmung von TBW und ECW sehr gut korreliert.

4. Ergebnisse der Flüssigkeitsvolumenermittlung über die Bioimpedanzanalyse

Die Flüssigkeitsvolumenbestimmung über die Bioimpedanzanalyse konnten wir bei 14 Patienten mit moderater Malaria und bei 11 mit schwerer Malaria ermitteln. Die Werte für Gesamtkörperwasser, Extrazellulärwasser und Intrazellulärwasser sind in Tabelle 6 und Abbildung 10 aufgeführt.

Die Werte für das Gesamtkörperwasser, ermittelt durch die BIA, waren signifikant niedriger bei den schweren Malariafällen, verglichen mit den moderaten Fällen: durchschnittlich 539 (SD 32) versus 562 (SD 30) ml/kg/KG ($p = 0,034$). Die p – Werte wurden berechnet mit dem gepaarten t – Test.

Die durchschnittliche Änderung des Gesamtkörperwassers zwischen Aufnahme und Entlassung am Tag 28 lag bei den schweren Fällen bei 37 (SD 33) ml/kg/KG oder 6,7 % (SD 6,0%), (gepaarter t - test, $p = 0,012$), so dass zwar ein Trend in Richtung vermindertem TBW zum Aufnahmezeitpunkt, jedoch keine signifikanten Veränderungen des Gesamtkörperwassers zwischen Aufnahme und Entlassung vorlagen.

Bezüglich des Extrazellulärwassers gab es keine Unterschiede zwischen schwerer und moderater Malariagruppe. Zwischen Aufnahme und Entlassung am Tag 28 änderte sich das Volumen an Extrazellulärwasser nicht. Serienmessungen des Extrazellulärwassers zeigten in den ersten vier Tagen bei Aufnahme und bei der Nachuntersuchung am Tag 28 keinen Anstieg. Das Intrazellulärwasser bei Aufnahme war signifikant niedriger bei schwerer Malaria, verglichen mit moderater Malaria.: durchschnittlich 293 (SD 17) ml/kg/KG versus 325 (SD 28) ml/kg/KG (gepaarter t – Test; $p = 0,002$). Es gab keine Veränderung im Intrazellulärwasser bei Kindern mit moderater Malaria zwischen Aufnahme und am Tag 28. In der Gruppe mit schwerer Malaria war das durchschnittliche Intrazellulärwasservolumen bei Aufnahme 40 (SD 22) ml/kg oder 11,7 (SD 11) % niedriger verglichen mit den Werten am Entlassungstag ($p = 0,002$). Es gab keine Unterschiede in den Flüssigkeitsvolumenmessungen bei den vier Kindern mit schlechtem Verlauf (vier Kinder mit schwerer Malaria, davon starben zwei, zwei hatten persistierende neurologische Ausfälle), verglichen mit den Kindern, die genesen sind.

Legende der Tabelle 6:

TBW = Gesamtkörperwasser (in ml/kg/KG)

ECW = Extrazellulärwasser (in ml/kg/KG)

ICW = Intrazellulärwasser (in ml/kg/KG)

SM = schwere Malaria

MM = moderate Malaria

Differenz: Differenz der jeweiligen Flüssigkeitsvolumina (TBW, ECW, ICW)
zwischen Tag 0 und Tag 28

Der p - Wert wurde mit dem t – Test für gepaarte Gruppen berechnet.

NS : nicht signifikant, also $p > 0,05$

Arithmetischer Mittelwert für TBW, ECW, ICW.

Tabelle 6: *Bioimpedanzanalyse: Volumenwerte (in ml/kg/KG) bzgl. Gesamtkörper- (TBW), Extrazellulär- (ECW) und Intrazellulärwasser (ICW) am Tag 0 und Tag 28; Differenz der Flüssigkeitsvolumina zwischen Tag 0 und Tag 28,*

	TBW		p	ECW		p	ICW		p
	(ml/kg/KG)			(ml/kg/KG)			(ml/kg/KG)		
	SM	MM		SM	MM		SM	MM	
Tag 0	539	562	0,034	255	248	NS	293	325	0,002
Tag 28	565	562	NS	257	239	NS	320	336	NS
Differenz	37	NS		NS	NS		40	NS	
p - Wert	0,012	>0,05		>0,05	>0,05		0,002	>0,05	
	TBW			ECW			ICW		
	(Anzahl n)			(Anzahl n)			(Anzahl n)		
n ₀	11	14		11	14		11	14	
n ₂₈	12	16		12	16		12	16	

Es ergab sich aus den Mittelwerten aller Patienten weder ein Zusammenhang zwischen Gesamtkörperwasser, Extrazellulärwasser oder Intrazellulärwasser, noch lagen Unterschiede vor im Gesamtkörperwasser, Extrazellulärwasser oder Intrazellulärwasser zwischen Aufnahme und Tag 28. Es ergab sich kein Zusammenhang mit den gemessenen Parametern, die als Kennzeichen für eine schwere Malaria gelten, wie Parasitämie, Blutlaktatkonzentration, Blutzucker, Plasmakreatininspiegel, Komaskala, Aufwachzeit aus dem Koma, Zeitraum bis das Kind wieder laufen, essen, trinken konnte oder Zeitdauer des Krankenhausaufenthaltes.

Das Körpergewicht war bei Aufnahme im Vergleich zum Entlassungsgewicht bei den schweren Fällen um -4,3 (4,4) % signifikant niedriger ($p = 0,002$). Bei moderater Malaria war der Unterschied nicht signifikant : -0,3 (4,6) % ($p = 0,41$). Wie erwartet korrelierte die Veränderung im Körpergewicht eng mit der Veränderung des Gesamtkörperwassers (angegeben $r^2 = 0,67$; $p < 0,001$).

Legende der Abbildung 10:

● - schwere Fälle

▲ - moderate Fälle

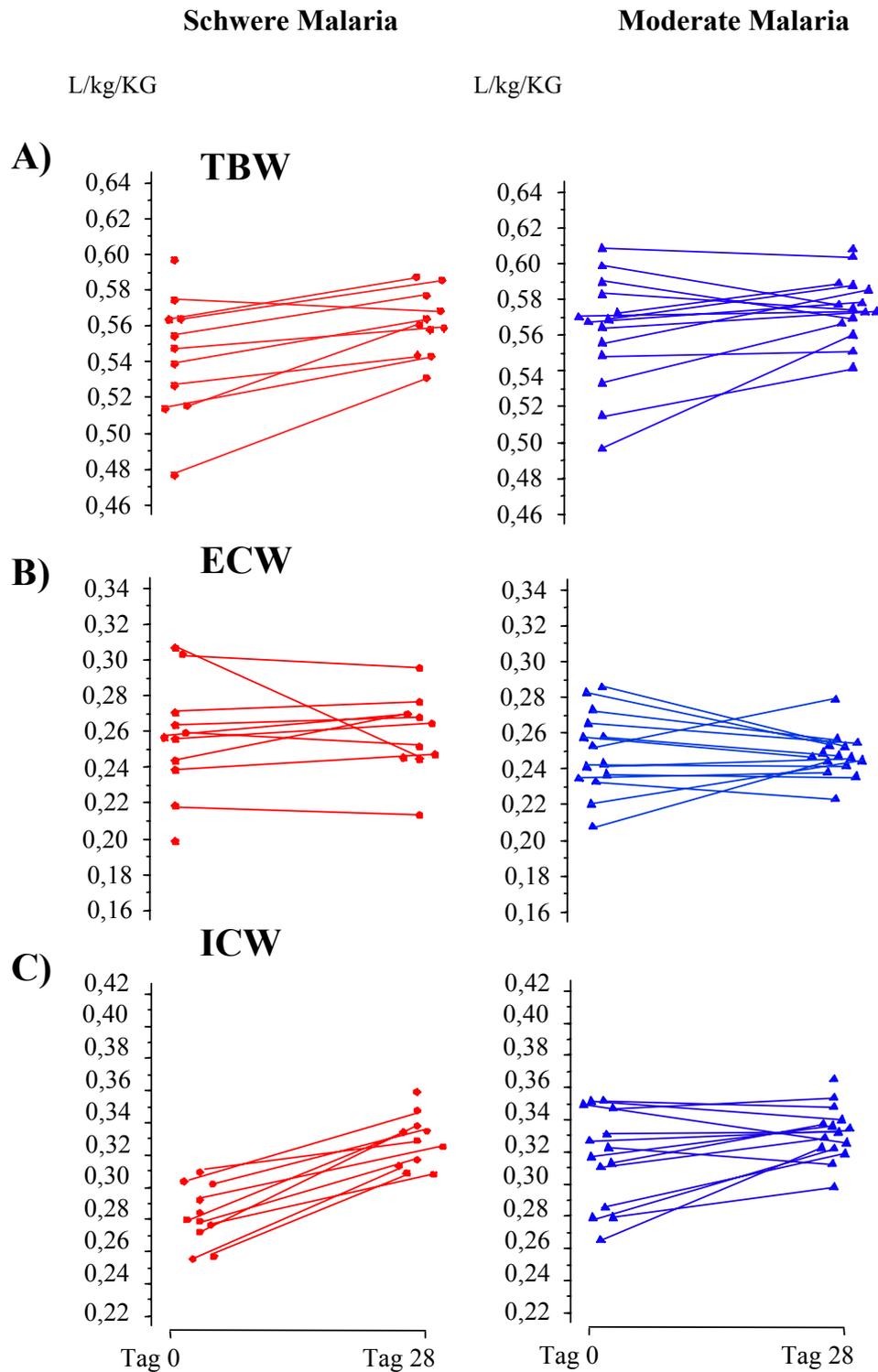
a) TBW = Gesamtkörperwasser (L/kg/KG)

b) ECW = Extrazellulärwasser (L/kg/KG)

c) ICW = Intrazellulärwasser(L/kg/KG)

Arithmetische Mittelwerte für TBW, ECW, ICW.

Abbildung 10: *Bioimpedanzanalyse: Messwerte des Gesamtkörperwassers (TBW) und Extrazellulärwassers (ECW) und Berechnungen des Intrazellulärwassers (ICW) in L/kg/KG für Tag 0 (Aufnahme) und Tag 28 (Nachuntersuchung).*



5. Ergebnisse der Elektrolytmessungen

Die Werte der gemessenen Elektrolytkonzentrationen im Plasma sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Die durchschnittliche Plasmakonzentration von Natrium erwies sich bei schwerer Malaria signifikant niedriger, verglichen mit den moderaten Fällen ($p = 0,02$). Die Plasmakonzentration von Kalium und die Osmolarität lagen bei Fällen mit schwerer Malaria höher, verglichen mit moderaten Fällen ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,01$). Harnstoff und Kreatinin im Plasma sah man bei schwerer Krankheit signifikant höher. Die osmolare Lücke, d. h. die Differenz zwischen gemessener und berechneter Osmolalität, war signifikant höher bei schweren Fällen, verglichen mit moderater Malaria ($p = 0,0001$): 15 von 16 Kindern mit schwerer Malaria hatten einen osmolare Lücke > 10 mOsm, was als große osmolare Lücke (normal < 10 mOsm) bezeichnet wird.

Die Laktatkonzentration war bei schwerer Krankheit zum Aufnahmezeitpunkt gegenüber moderaten Fällen deutlich, jedoch nicht signifikant, erhöht. Die Glukosekonzentration lag bei Kindern mit schwerer Malaria tendenziell höher als bei moderater Malaria, jedoch nicht signifikant. Chlorid-, Bikarbonatkonzentration und Anionenlücke waren bei beiden Gruppen vergleichbar.

Alle Werte lagen im Mittel zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung am Tag 28 im Normbereich.

Legende der Tabelle 7:

Tabelle 7 zeigt die laborchemischen Daten (Elektrolyte, Laktat, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, Osmolalität, Anionenlücke, osmolare Lücke) als Mittelwerte bei Aufnahme und bei der Nachuntersuchung am Tag 28. Die Werte der Nachuntersuchung sind gepoolt. Berechnung des p – Wertes mit dem gepaarten t – Test.

NS = nicht signifikant ($p = > 0,05$)

in runden (...) Klammern: Standardabweichung (SD)

in eckigen [...] Klammern: Interquartiler Bereich (IQR)

Tabelle 7: Laborchemische Daten

Variable	Aufnahme		p-Wert	Nachuntersuchung
	Schwere Malaria	Moderate Malaria		
Normwerte für afrikanische Kinder				
Natrium (mmol/L) 130 – 145 mmol/L	129 (SD 4,5)	133 (SD 5,0)	0,02	136 (SD 2,1)
Kalium (mmol/L) 3,2 – 5,4 mmol/L	3,8 (SD 0,6)	3,5 (SD 0,5)	0,03	4,0 (SD 0,3)
Chlorid (mmol/L) 95 – 110 mmol/L	97 (SD 3,4)	102 (SD 5,1)	NS	104 (SD 2,7)
Bicarbonat (mmol/L) 21 – 25 mmol/L	16,8 (SD 4,09)	16,6 (SD 3,7)	NS	18,5 (SD 2,8)
Laktat (mmol/L) < 1,8 mmol/L	5,5 [IQR 2,8 – 6,6]	2,3 [IQR 1,8 – 3,1]	NS	1,5 [IQR 1,3 – 2,6]
Glukose (mmol/L) 3 – 6 mmol/L	6,5 [IQR 5,6 – 10,6]	4,8 [IQR 4,5 – 6,7]	NS	4,7 [IQR 4,1 – 4,9]
Harnstoff (mmol/L) bis 7,1 mmol/L	5,9 [IQR 4,0 – 9,2]	3,8 [IQR 3,0 – 4,7]	NS	3,3 [IQR 2,8 – 3,5]
Kreatinin (µmol/L) bis 100 µmol/L	60 [IQR 35 – 88]	38 [IQR 28 – 44]	NS	34 [IQR 30 – 43]
Osmolalität (mOsm/kg) 275 – 295 mOsm/kg	292 (SD 12)	282 (SD 12)	0,01	293 (SD 8)
Anionenlücke (mmol/L) 8 – 16 mmol/L	-19,7 (SD 4,8)	-18,3 (SD 3,8)	NS	-17,6 (NS 2,6)
Osmolare Lücke (mOsm) normal < 10 mOsm	17,1 (SD 11,8)	6,3 (SD 4,0)	0,0001	11,5 (SD 5,4)

DISKUSSION

1. Flüssigkeitsvolumenveränderungen bei Malaria

Schwere Malaria im Kindesalter ist mit einem signifikanten Verlust an Gesamtkörperwasser [durchschnittlich 37 (SD 33) ml/kg/KG oder 6,7 (SD 6,0) %] assoziiert, was bei anderen Erkrankungen, wie z. B. Gastroenteritis, als milde Dehydratation (59) bezeichnet wird. Insgesamt hatten nur drei Kinder mit schwerer Krankheit einen Flüssigkeitsverlust von mehr als 60 ml/kg/KG oder 10 %, also definitionsgemäß eine moderate Exsikkose (59).

Moderate Malaria korrelierte nicht mit signifikanten Veränderungen im Gesamtkörperwasser.

Bei schwerer Malaria lag das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit deutlich höher als bei moderater Malaria (266 ml/kg/KG versus 236 ml/kg/KG).

Unsere Erkenntnisse lassen vermuten, dass die evt. vorliegende Dehydrierung bei Kindern mit schwerer Malaria nicht zur Entwicklung einer schweren Verlaufsform beiträgt, da sie als nicht sehr gravierend einzustufen ist (≤ 10 %).

Unsere Ergebnisse der Flüssigkeitsvolumenmessungen in den verschiedenen Körperkompartimenten ist vergleichbar mit Ergebnissen zuvor publizierter Arbeiten bei Kindern (Gesamtkörperwasser 540 – 640 ml/kg/KG; ECW 250 – 320 ml/kg/KG; ICW 260 – 340 ml/kg/KG), (21), obwohl unsere Studie die erste ist, die den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bei Kindern mit schwerer Malaria untersucht.

Interessanterweise findet man in den wenigen Daten von Erwachsenen mit unkomplizierter oder moderater Malaria, dass die Messwerte von Gesamtkörperwasser und Extrazellulärwasser, bzgl. Verteilung in den Kompartimenten, mit unseren Ergebnissen bei Kindern vergleichbar sind (19, 61, 69).

2. Flüssigkeitsvolumenveränderungen und klinische/laborchemische Veränderungen bei Malaria

Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Flüssigkeitsvolumen in den verschiedenen Kompartimenten (Gesamtkörperwasser, Extrazellulärwasser und Intrazellulärwasser) und den klinischen und laborchemischen Parametern, die für eine schwere Malaria pathognomonisch sind, wie insbesondere die Erhöhung der Blutlaktatkonzentration.

Daraus kann man folgern, dass die Erhöhung der Blutlaktatkonzentration primär eher nicht auf eine ausgeprägte Hypovolämie zurückzuführen ist, sondern auf eine Gewebeshypoxie. Nach Beginn der Chinintherapie besserten sich die erhöhten Laktatwerte innerhalb von 12 Stunden.

Des Weiteren normalisierten sich die Vitalparameter (Herzfrequenz, Atmung) innerhalb von 8 bis 12 Stunden durch die von uns angewandte Flüssigkeitssubstitutionstherapie [durchschnittlich 3,7 (SD 2,2 – 5,8) ml/kg/KG/h].

Eine ähnliche Flüssigkeitssubstitutionstherapie in viel größeren prospektiven Studien bei afrikanischen Kindern mit Malaria (2) war assoziiert mit einer Mortalität von 16%, was im Vergleich zu früheren Studien ohne diese Flüssigkeitszufuhr (36), eine deutlich verbesserte Überlebensrate aufweist.

3. Flüssigkeitsvolumenveränderungen beim septischen Schock im Vergleich zur schweren Malaria

Es liegen große Unterschiede zwischen der Pathophysiologie des septischen Schocks und schwerer Malaria vor.

Kinder können eine Hypovolämie besser als Erwachsene kompensieren und, ein Blutdruckabfall ist ein unzuverlässiges Symptom eines beginnenden Schocks. Dies bedeutet, dass indirekte Symptome wie Tachykardie und Urinproduktion als Hinweise für Hypovolämie und Schock wegweisend sind.

Während des Frühstadiums einer Sepsis fällt das Plasmavolumen ab und die Kapillarpermeabilität steigt bis zu 300 % der normalen Kapillardurchlässigkeit an.

Die extrazelluläre Flüssigkeit steigt durch den Verlust an Flüssigkeit aus dem Kapillar- in den Extrazellulärraum infolge des „Capillary Leak- Syndrom“ (Zunahme der Gefäßpermeabilität mit Flüssigkeitsabstrom in das Interstitium durch Endothelschädigung) an, was mehrere Tage anhalten kann; tatsächlich kann das Extrazellulärwasser auf mehr als 50 % des Gesamtkörperwassers ansteigen.

In unserer Studie ergab sich bei Kindern mit Malaria kein Anstieg des ECW. Der zentralvenöse Druck war nicht erniedrigt und veränderte sich in den ersten 24 Stunden nicht signifikant, trotz Rehydrierung bei einigen der schwer kranken Kinder. Diese Beobachtungen sind konform mit Ergebnissen bei Erwachsenen mit Malaria, wo Plasmavolumenmessungen entweder normal (19, 61, 69) oder erhöht waren (7, 42). Unsere Erkenntnisse legen nahe, dass, im Gegensatz zur Sepsis, Hypovolämie und erhöhte kapillare Permeabilität nicht signifikant zu einer Gewebeminderperfusion bei Malaria beitragen.

4. Osmotische Veränderungen bei Malaria

Hyponatriämie wurde lange mit Malaria assoziiert (74) und schien auf einer zu hohen und möglicherweise unangemessenen Arginin - Vasopressin - Sekretion zu basieren (74). In unserer Studie beobachteten wir eine hohe osmolare Lücke, vermindertes Intra- und ein normales Extrazellulärwasser bei schwerer Malaria. Große osmolare Lücken wurden in früheren Studien bei Laktat- und Ketoazidose beobachtet, aber dabei lagen viel höhere Plasmalaktatspiegel (> 15 mmol/l), als in unserer Studie, vor. Aus unseren Erkenntnissen lässt sich eher ein pathologisches Zellfunktionssystem propagieren, als eine inadäquate Arginin - Vasopressin - Sekretion (20, 26).

5. Konsequenzen bezüglich einer Volumensubstitutionstherapie bei Malaria

Wir können dies auf der Grundlage der Volumenmessungen nicht genau beantworten, denn die Flüssigkeitstherapie ist nicht immer nur darauf aus, die bestehenden Flüssigkeitsdefizite zu korrigieren und für die Erhaltung des Bedarfs zu sorgen, sondern auch, um das zirkulierende Volumen aufrecht zu erhalten.

Eine Volumensubstitution von über 20 ml/kg/KG/h 0,9 %er Kochsalzlösung bei Kindern mit schwerer Malaria ist deshalb von anderen Forschungsteams propagiert worden. Auf der Basis von Untersuchungen bei Kindern mit Sepsis, wurden dabei klinische [Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Atmung), verlängerte kapilläre Füllungszeit, trockene Haut und Schleimhäute, Oligurie/Anurie...] und laborchemische Daten (erhöhtes Serumnatrium, erhöhtes Plasmakreatinin, niedrige Sauerstoffsättigung...) zur Beurteilung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, ohne Messung des Flüssigkeitsvolumens der einzelnen Kompartimente, herangezogen (41, 45).

Wir und andere Forschergruppen (13) haben jedoch gezeigt, dass es grundlegende Unterschiede in den pathophysiologischen Prozessen zwischen Sepsis und schwerer Malaria gibt. Daher sollten bei Kindern mit schwerer Malaria diese indirekten Beurteilungen des Flüssigkeitshaushaltes nicht verwendet werden, um auf den Flüssigkeitsbedarf zu schließen. Eine Flüssigkeitssubstitutionstherapie mit über 20 ml/kg/KG/h 0,9 %er Kochsalzlösung (41, 45) ist beachtlich mehr, als wir es nach unseren Erkenntnissen bei schwerer Malaria befürworten können. Wir empfehlen eine Flüssigkeitssubstitution zwischen 4 bis 7 ml/kg/KG/h und eine Erhaltungstherapie von 3 ml/kg/KG/h (1, 40).

Die Bioimpedanzanalyse kann als nicht – invasive und kostengünstige Methode dabei verwendet werden, um bei Aufnahme Extrazellulär- und Gesamtkörperwasser zu beurteilen und, um die Flüssigkeitstherapie zu überwachen.

6. Risiken einer zu forcierten Flüssigkeitssubstitution bei Malaria

Es bestehen Risiken bei zu forcierter Flüssigkeitszufuhr. Vor allem in Krankenhäusern, in denen die Bestimmung der Plasmaelektrolytkonzentrationen und die mechanische Beatmung der Kinder schwierig ist, gibt es häufig eine inadäquate Volumengabe. Schwerwiegende Komplikationen einer zu forcierten Flüssigkeitssubstitution bei Erwachsenen sind Lungenödem und Atemnotsyndrom (27). Diese werden jedoch bei Kindern seltener beobachtet (9, 17), auch wenn aggressiv rehydriert wurde. Ein anderes potentiell Risiko einer exzessiven Flüssigkeitstherapie ist die Verschlimmerung eines Hirnödems, was eine der Komplikationen zerebraler Malaria darstellt (54). Des Weiteren können zu schnelle Veränderungen in den Plasmaelektrolytkonzentrationen (vor allem Kalium) bei der Verabreichung großer Flüssigkeitsmengen gefährlich werden. Kinder mit schwerer Malaria haben ein niedriges Intrazellulärvolumen, so dass bei schneller Wiederauffüllung des Intrazellulärwassers (< vier Stunden) eine Hypokaliämie auftreten kann, besonders da gleichzeitig durch die Chinin - Medikation eine relative Hyperinsulinämie (Insulin begünstigt die Kaliumaufnahme in die Zellen) vorliegt.

7. Schlussfolgerung aus der Arbeit

Es wäre nützlich, einfache und stabile klinische Symptome zu haben, mit denen man bei Kindern mit schwerer Malaria ein größeres Flüssigkeitsdefizit identifizieren könnte. Bedauerlicherweise existieren keine derartigen klinischen Symptome. Eine verlängerte kapilläre Füllungszeit bei schwerer Malaria scheint ein sinnvolles klinisches Zeichen zu sein, jedoch wären größere Studien notwendig, um dieses Erkenntnis zu bestätigen.

Die Korrelation zwischen kapillärer Füllungszeit und Blutlaktatkonzentrationen legt nahe, dass die Verlängerung der kapillären Füllungszeit eher auf eine Sequestrierung der parasitenbesetzten Erythrozyten zurückzuführen ist, anstatt auf eine Hypovolämie (es besteht keine Korrelation zwischen kapillärer Füllungszeit und Volumenstatus).

Wir empfehlen, dass Kinder mit schwerer Malaria Flüssigkeitsvolumen zwischen 4 bis 7 ml/kg/KG/h und eine Erhaltungstherapie von 3 ml/kg/KG/h (1, 40) bekommen sollten, mit dem Ziel, das Flüssigkeitsdefizit innerhalb der ersten 24 Stunden auszugleichen. Natürlich verlangt ein Flüssigkeitsverlust, der durch Blutdruckabfall symptomatisch wird, oder, durch Messung des zentralvenösen Drucks festgestellt wird, eine viel aggressivere Therapie. Wenn möglich, sollten dabei die Plasmaelektrolytkonzentrationen engmaschig kontrolliert werden.

Die klassischen Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid, die in unserer Studie zur Bestimmung von Gesamtkörperwasser- und Extrazellulärwasser verwendet wurden, sind teuer, invasiv und zeitaufwendig. Wir haben diese Methoden jedoch angewandt, um ein viel einfacheres Verfahren zur Bestimmung von TBW und ECW- die Bioimpedanzanalyse - bei dieser Bevölkerungsgruppe zu etablieren.

Diese Studie bestätigt die Bioimpedanzanalyse als vergleichbare Methode zur Bestimmung von Gesamtkörperwasser und Extrazellulärwasser bei afrikanischen Kindern mit Malaria.

ZUSAMMENFASSUNG

In die Studie zur Bestimmung der Flüssigkeitsvolumenveränderungen der Körperkompartimente wurden 35 Kinder aufgenommen. Davon hatten 19 Patienten eine moderate und 16 eine schwere Malaria. Bei Aufnahme und am Tag 28 wurde das Gesamtkörperwasser (TBW) und das Extrazellulärwasser (ECW), zum einen mit den klassischen Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid gemessen, zum anderen mit einem nicht – invasiven Verfahren, der Bioimpedanzanalyse, bestimmt.

Bei Aufnahme (Tag 28) war die Isotopenmessung mit $^2\text{H}_2\text{O}$ zur Bestimmung des TBW bei 19 (Tag 28 bei 12) Kindern mit moderater und bei 15 (Tag 28 bei 6) Kindern mit schwerer Krankheit möglich. Die Isotopenmessung mit Bromid zur Bestimmung des ECW konnten wir bei 18 (Tag 28 bei 11) mit moderater und bei 14 (Tag 28 bei 4) mit schwerem Verlauf durchführen. Die Bioimpedanzanalyse zur Bestimmung von TBW und ECW war bei 14 (Tag 28 bei 16) mit moderater und bei 11 (Tag 28 bei 12) Kindern mit schwerer Malaria möglich.

Diese Studie bestätigt bei dieser Bevölkerungsgruppe eine sehr gute Übereinstimmung der Bioimpedanzanalyse mit den klassischen Isotopenmessmethoden mit $^2\text{H}_2\text{O}$ /Bromid zur Bestimmung von Gesamtkörperwasser und Extrazellulärwasser. Dieses Verfahren kann somit bei Kindern mit schwerer Malaria verwendet werden, um TBW und ECW bei Aufnahme zu bestimmen und, um eine Flüssigkeitstherapie zu überwachen.

Die Flüssigkeitsmessungen ergaben, dass schwere Malaria im Kindesalter mit signifikantem Verlust an Gesamtkörperwasser [durchschnittlich 37 (33) ml/kg/KG oder 6,7 (SD 6,0) %] assoziiert ist, was bei anderen Erkrankungen als milde Exsikkose bezeichnet wird. Insgesamt hatten nur drei Kinder mit schwerem Krankheitsverlauf einen Flüssigkeitsverlust von mehr als 60 ml/kg/KG oder 10 %, also eine moderate Exsikkose.

Das Extrazellulärvolumen bei schweren Fällen war normal bei Aufnahme und stieg, im Gegensatz zu den pathophysiologischen Prozessen bei einer Sepsis, in den ersten Tagen nicht an.

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen den Flüssigkeitsveränderungen in den verschiedenen Kompartimenten (TBW, ECW, ICW) und den festgestellten klinischen und laborchemischen Parametern für schweren Verlauf, wie insbesondere dem Ausmaß der Erhöhung des Blutlaktatspiegels.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine Hypovolämie in der Pathophysiologie von schwerer Malaria meistens keine wichtige Rolle spielt.

Wir empfehlen daher, um das zirkulierende Volumen aufrecht zu erhalten und, unter Berücksichtigung der Risiken bei zu schneller Rehydrierung, bei Kindern mit schwerer Malaria eine Flüssigkeitstherapie (4 bis 7 ml/kg/KG/h und Erhaltungstherapie 3 ml/kg/KG/h) zum Ausgleich der Flüssigkeitsverluste über 24 Stunden.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARDS	„adult respiratory distress syndrome“; Synonym: Schocklunge, akute Lungeninsuffizienz
Atm.zyk	Atemzyklen
BCS	Blantyre - Koma - Skala
BIA	Bioimpedanzanalyse/bioelektrische Impedanzanalyse
BIS	Bioelektrische Impedanzspektrometrie/-analyse
BNP	„brain natriuretic peptide“
d. F.	der Fälle
ECW	Extrazellulärwasser
h	Stunde
H ⁺	Wasserstoffion
HCO ³⁻	Bicarbonat
² H ₂ O	Schweres Wasser ist chemisch gesehen Wasser, mit der chemischen Summenformel ² H ₂ O oder D ₂ O. Vom 'normalen' Wasser (Summenformel H ₂ O) unterscheidet es sich dadurch, dass die normalen Wasserstoffatome (Protium, Symbol H) durch schwere Wasserstoffatome (Deuterium, Symbol D) ersetzt sind. 'Normaler' Wasserstoff hat nur ein Proton im Atomkern, das Isotop Deuterium hat ein Proton und ein Neutron. Dementsprechend ist die Dichte schweren Wassers auch etwas höher als die von 'normalem' Wasser.
ICW	Intrazellulärwasser
IQR	Interquartiler Bereich
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
Lakt.	Laktat
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck

mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MM	moderate Malaria
mmHg	Einheit des Blutdrucks (Millimeter Quecksilbersäule)
mmol	Millimol
mOsm	Milliosmol
Ω	Ohm
P. f.	Plasmodium falciparum
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SM	schwere Malaria
TBW	Total body water, Gesamtkörperwasser
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
μ Amp	mycroAmpere (1/1000 Ampere)
μ g	1/1000 Gramm
μ l	1/1000 Liter
μ m	1/1000 Meter
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZNS	zentrales Nervensystem

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdul-Rahman, M., Abu-Taleb. (2001). Textbook of Clinical Pediatrics, 1. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.181-87.
2. Agbenyega, T., Planche,T., Bedu-Addo, G., Ansong, D., Owusu-Ofori, A., Bhattaram, V.A., Nagaraja, N.V., Shroads, A.L., Henderson, G.N., Hutson, A.D., Derendorf, H., Krishna, S., Stacpoole, P.W. (2003). Population kinetics, efficacy, and safety of dichloroacetate for lactic acidosis due to severe malaria in children. *J Clin Pharmacol* 43:386-96.
3. Allen, S., O'Donnell, A., Alexander, N. (1996). Causes of coma in children with malaria in Papua New Guinea. *Lancet* 348:1168-9.
4. Arieff, A. I., Griggs, R.C. (1994). General Considerations in metabolic encephalopathies and systemic disorders affecting the nervous system. In: *Metabolic Brain Dysfunction in Systemic Disorders*. pp.1-20. Arieff, A.I.; Griggs, R.C.(ed.), Brown& Boston Company Boston.
5. Boyle, P.J., Schwartz, N.S., Shah, S.D., Clutter, W.E., Cryer, P.E. (1988). Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 318:1487-92.
6. Bygbjerg, I.C., Lanng, C. (1982). Septicaemia as a complication of falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:705.
7. Chongsuphajaisiddhi, T.K., Tejavanija, R., Harinasuta, S.T. (1971). Changes in blood volume in falciparum malaria. *SE Asian j Trop Med Pub Health* 2(3):67-73.
8. Crawley, J., Smith, S., Kirkham, F., Muthinji, P., Waruiru, C., Marsh, K. (1996). Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malaria. *Qjm* 89:591-7.
9. Crawley, J., English, M., Waruiru, C., Mwangi, I., Marsh, K. (1998). Abnormal respiratory patterns in childhood cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:305-8.
10. Davies, P.S., Wells, J.C. (1994). Calculation of total body water in infancy. *Eur J Clin Nutr* 48:490-5.
11. Davis, T.M., Pukrittayakamee, S., Woodhead, J.S., Holloway, P., Chaivisuth,B., White, N.J. (1991). Calcium and phosphate metabolism in acute falciparum malaria. *Cli Sci* 81:297-304.

12. Davis, T.M., Suputtamongkol, Y., Spencer, J.L., Ford, S., Chienkul, N., Schulenburg, W.E., White, N.J. (1992). Measures of capillary permeability in acute falciparum malaria: relation to severity of infection and treatment. *Clin Infect Dis* 15:256-66.
13. Day, N.P., Phu, N.H., Bethell, D.P., Mai, N.T., Chau, T.T., Hien, T.T., White, N.J. (1996). The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 348:219-23.
14. Edington, G.M. (1967). Pathology of malaria in West Africa. *Br Med J* 1:715-8.
15. Edington, G.M., Gilles, H.M. (1976). Malaria. In: *Pathology in the Tropics*. Edward Arnold. London. pp. 20-23.
16. Ellis, K.J., Wong, W.W. (1998). Human hydrometry: comparison of multifrequency bioelectrical impedance with $^2\text{H}_2\text{O}$ and bromine dilution. *J Appl Physiol* 85:1056-62.
17. English, M., Punt, J., Mwangi, I., McHugh, K., Marsh, K. (1996a). Clinical overlap between malaria and severe pneumonia in Africa children in hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90:658-62.
18. English, M., Waruiru, C., Marsh, K. (1996b). Transfusion for respiratory distress in life-threatening childhood malaria. *Am J Trop Med Hyg* 55:525-30.
19. Feldman, H.A., Murphy, F.D. (1945). The effect of alterations in blood volume on the anemia and hypoproteinemia. *J Clin Invest* 24:780-792.
20. Flear, C.T., Singh, C.M. (1973). Hyponatraemia and sick cells. *Br J Anaesth* 45:976-94.
21. Flynn, M.A., Hanna, F.M., Lutz, R.N. (1967). Estimation of body water compartments of preschool children. I. Normal children. *Am J Clin Nutr* 20:1125-8.
22. Gennari, F.J. (1984). Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 310:102-5.
23. Gopinathan, V.P., Subramanian, R.H. (1986). Vivax and falciparum malaria seen at an Indian service hospital. *J Trop Med Hyg* 89:51-5.
24. Gordeuk, V., Thuma, P., Brittenham, G., McLaren, C., Parry, D., Backenstose, A., Biemba, G., Msiska, R., Holmes, L., McKinley, E. (1992). Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 327:1473-7.

25. Greenberg, A.E., Ntumbanzondo, M., Ntula, N., Mawa, L., Howell, J., Davachi, F. (1989). Hospital-based surveillance of malaria-related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire. *Bull World Health Organ* 67:189-96.
26. Guglielminotti, J., Pernet, P., Maury, E., Alzieu, M., Vaubourdolle, M., Guidet, B., Offenstadt, G. (2002). Osmolar gap hyponatremia in critically ill patients: evidence for the sick cell syndrome? *Crit Care Med* 30:1051-5.
27. Hall, A.P. (1976). The treatment of malaria. *BMJ* 1:323-328.
28. Herold, G. (2000). *Innere Medizin*. Köln. 461-76.
29. Illing, S., Spranger, S. (1998). *Klinikleitfaden Pädiatrie*, 4. Auflage, Gustav - Fischer - Verlag. Lübeck, Stuttgart, Jena. 344-50.
30. Imbert, P., Candito, D., Ka, S., Sartelet, I., Baujat, G., Rogier C. (1997). Severe malaria in children from the seasonal low-transmission zone of Senegal: effect of age on the clinical manifestations. *Dakar Med* 42:44-8.
31. Kampfl, A.W., Birbamer, G.G., Pfausler, B.E., Haring, H.P., Schmutzhard E. (1993). Isolated pontine lesion in algid cerebral malaria: clinical features, management, and magnetic resonance imaging findings. *Am J Trop Med Hyg* 48:818-22.
32. Karow, T., Lang, R. (2003). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11. Auflage. Köln, Pulheim. 571-78.
33. Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M. (1998). *Medizinische Mikrobiologie*. 9.Auflage. Georg - Thieme - Verlag. Stuttgart, New York. 530-41
34. Klauss, V., Loscher, T., Kollmann, M., Zarth, A. (1990). Fundus hemorrhage in malaria tropica. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 197:166-71.
35. Kretschmer, H., Bienzle, U., Kreamsner, P.G., Leichsenring, M., Knobloch, J. (1996). *Tropen- und Reisemedizin*. 1. Auflage. Gustav-Fischer-Verlag. 142-47
36. Krishna, S., Waller, D.W., ter Kuile, F., Kwiatkowski, D., Crawley, J., Craddock, C.F., Nosten, F., Chapman, D., Brewster, D., Holloway P.A. (1994). Lactic acidosis and hypoglycaemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88:67-73.
37. Lalloo, D.G., Trevett, A.J., Paul, M., Korinhona, A., Laurenson, I.F., Mapao, J., Nwokolo, N., Danga-Christian, B., Black, J., Saweri, A., Naraqi, S., Warrell, D.A. (1996). Severe and complicated falciparum malaria in Melanesian adults in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 55:119-24.

38. Leaver, R.J., de Baetselier, H., Bagshawe, A., Watters, D.A. (1990). Cerebral malaria: what is unarousable coma? *Lancet* 335:44-5.
39. Lewallen, S., Taylor, T.E., Molyneux, M.E., Wills, B.A., Courtright, P. (1993). Ocular fundus findings in Malawian children with cerebral malaria. *Ophthalmology* 100:857-61.
40. Logan, R.W. (1998). Forfar and Anneil's Textbook of Pediatrics. 5.Auflage. 849-52
41. Maitland, K., Levin, M., English, M., Mithwani, S., Peshu, N., Marsh, K., Newton, C.R. (2003). Severe *P. falciparum* malaria in Kenyan children: evidence for hypovolaemia. *Qjm* 96:427-34.
42. Malloy, J.P., Brooks, M.H., Barry K.G. (1967). Pathophysiology of acute falciparum malaria. II. Fluid compartmentalization. *Am J Med* 43:745-50.
43. Marchiafava, E., Bignami, A. (1894). On Summer-Autumn Malaria Fevers. The New Sydenham Society. London.
44. Marsh, K., Forster, D., Waruiru, C., Mwangi, I., Winstanley, M., Marsh, V., Newton, C., Winstanley, P., Warn, P., Peshu, N. (1995). Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 332:1399-404.
45. Marsh, K. (2003). Management of severe malaria: implications for research. *Br J Clin Pharmacol* 55:460-3.
46. McQuillen, K.K., Anderson, A.C. (1999). Osmol Gaps in the Pediatric Population. *Acad Emerg Med* 6(1):27-30.
47. Metzger, W.G., Mordmüller, B.G., Kremsner, P.G. (1995). Malaria pigment in leucocytes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:637-8.
48. Molyneux, M.E., Looareesuwan, S., Menzies, I.S., Grainger, S.L., Phillips, R.E., Wattanagoon, Y., Thompson, R.P., Warrell, D.A. (1989a). Reduced hepatic blood flow and intestinal malabsorption in severe falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 40:470-6.
49. Molyneux, M.E., Taylor, T.E., Wirima, J.J., Borgstein, A. (1989b). Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med* 71:441-59.
50. Musoke, L.K. (1966). Neurological manifestations of malaria in children. *East Afr Med J* 43:561-4.
51. Newton, C.R., Pasvol, G., Winstanley, P.A., Warrell, D.A. (1990). Cerebral malaria: what is unarousable coma? *Lancet* 335:472.

52. Newton, C.R., Kirkham, F.J., Winstanley, P.A., Pasvol, G., Peshu, N., Warrell, D.A., Marsh, K. (1991). Intracranial pressure in African children with cerebral malaria. *Lancet* 337:573-6.
53. Newton, C.R., Chokwe, T., Schellenberg, J.A., Winstanley, P.A., Forster, D., Peshu, N., Kirkham, F.J., Marsh, K. (1997a). Coma scales for children with severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:161-5.
54. Newton, C.R., Crawley, J., Sowumni, A., Waruiru, C., Mwangi, I., English, M., Murphy, S., Winstanley, P.A., Marsh, K., Kirkham, F.J. (1997b). Intracranial hypertension in Africans with cerebral malaria. *Arch Dis Child* 76:219-26.
55. Newton, C.R., Warn, P.A., Winstanley, P.A., Peshu, N., Snow, R.W., Pasvol, G., Marsh, K. (1997c). Severe anaemia in children living in a malaria endemic area of Kenya. *Trop Med Int Health* 2:165-78.
56. Newton, C.R., Krishna, S. (1998). Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment. *Pharmacol Ther* 79:1-53.
57. Nguyen, P.H., Day, N., Pram, T.D., Ferguson, D.J., White, N.J. (1995). Intraerythrocytic malaria pigment and prognosis in severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:200-4.
58. NIH-Conference (1996). Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institute of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 64:524S-532S.
59. Nissen, K. (1999). *Pädiatrie. 5. Auflage.* Georg - Thieme - Verlag. Stuttgart, New York. 248-90.
60. Organ, L.W., Bradham, G.B., Gore, D.T., Lozier, S.L. (1994). Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. *J Appl Physiol* 77:98-112.
61. Overman, R.R., Hill, T.S., Wong, Y.T. (1949). Blood, plasma, "extracellular" fluid volumes and ionic balance in therapeutic *P. vivax* and *P. falciparum* infections. *J Nat Mal Soc* 8:14-31.
62. Planche, T., Krishna, S., Kombila, M., Engel, K., Faucher, J.F., Ngou-Milama, E., Kremsner, P.G. (2001). Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg* 65:599-602.
63. Plum, F., Posner, J.B. (1972). The Diagnosis of Stupor and Coma. *Contemp Neurol Ser.* 10:1-286

64. Prada, J., Alabi, S.A., Bienzle, U., Kremsner, P.G. (1993). Bacterial strains isolated from blood cultures of Nigerian children with cerebral malaria. *Lancet* 342:1114.
65. Scheltinga, M.R., Jacobs, D.O., Kimbrough, T.D., Wilmore, D.W. (1992). Identifying body fluid distribution by measuring electrical impedance. *J Trauma* 33:665-70.
66. Schmutzhard, E., Gerstenbrand, F. (1984). Cerebral malaria in Tanzania. Its epidemiology, clinical symptoms and neurological long term sequelae in the light of 66 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78:351-3.
67. Schwenk, A. (2003). Störungen des Stoffwechsels und der Körperzusammensetzung bei HIV- Infektion. Medizinische Habilitation (in Vorbereitung), Hohe Medizinische Fakultät der Universität Köln
68. Silamut, K., White, N.J. (1993). Relation of the stage of parasite development in the peripheral blood to prognosis in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:436-443.
69. Sitprija, V., Indraprasit, S., Pochanugool, C., Benyajati, C., Piyaratn, P. (1967). Renal failure in malaria. *Lancet* 1:185-8.
70. Slutsker, L., Taylor, T.E., Wirima, J.J., Steketee R.W. (1994). In-hospital morbidity and mortality due to malaria-associated severe anaemia in two areas of Malawi with different patterns of malaria infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88:548-51.
71. Snow, R.W., Mung'ala, V.O., Foster, D., Marsh K. (1994). The role of the district hospital in child survival at the Kenyan Coast. *Afr J Health Sci* 1:71-75.
72. Snow, R.W., Omumbo, J.A., Lowe, B., Molyneux, C.S., Obiero, J.O., Palmer, A., Weber, M.W., Pinder, M., Nahlen, B., Obonyo, C., Newbold, C., Gupta, S., Marsh, K. (1997). Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission in Africa. *Lancet* 349:1650-4.
73. Sowunmi, A., Walker, O., Salako, L.A. (1992). Hyperparasitaemia: not a reliable indicator of severity or poor prognosis in falciparum malaria in children in endemic African countries. *Ann Trop Paediatr* 12:155-8.
74. Sowunmi, A., Newton, C.R., Waruiru, C., Lightman, S., Dunger, D.B. (2000). Arginine vasopressin secretion in Kenyan children with severe malaria. *J Trop Pediatr* 46:195-9.
75. Sturchler, D., Naef, U., Fernex, M., Mittelholzer, M.L., Reber, R.M., Steffen, R. (1990). Malaria and mosquitoes: how often for how long? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84:780.

76. Sylla, E.H., Kun, J.F., Kremsner P.G. (2000). Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94:652-6.
77. Walker, O., Salako, L.A., Sowunmi, A., Thomas, J.O., Sodeine, O., Bondi, F.S. (1992). Prognostic risk factors and post mortem findings in cerebral malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86:491-3.
78. Waller, D., Krishna, S., Crawley, J., Miller, K., Nosten, F., Chapman, D., ter Kuile, F.O., Craddock, C., Berry, C., Holloway, P.A. (1995). Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis* 21:577-87.
79. Warrell, D.A., Molyneux, M.E., Beales, P.F. (1990). Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84:1-65.
80. Weltalmanach (2003). *Länderwissen*. Fischer-Taschenbuchverlag. Frankfurt/Main. 46-8
81. Westerterp, K.R., Lafeber, H.N., Sulkers, E.J, Sauer, P.J. (1991). Comparison of short term indirect calorimetry and doubly labeled water method for the assessment of energy expenditure in preterm infants. *Biol Neonate* 60:75-82.
82. White, N.J., Krishna, S. (1989). Treatment of malaria: some considerations and limitations of the current methods of assessment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83:767-77.
83. White, N.J., Krishna, S., Looareesuwan, S. (1992). Encephalitis, not cerebral malaria, is likely cause of coma with negative blood smears. *J Infect Dis* 166:1195-6.
84. World Health Organisation (1990). Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84, Sup 2:65.
85. World Health Organisation (1996). Malaria. Thirteenth programm report of the UNDP/World Bank/WHO special programm for research and training in tropical diseases (TDR). *Bull World Health Organ*, 13:64-76
86. Wildling, E., Winkler, S., Kremsner, P.G., Brandts, C., Jenne, L., Wernsdorfer, W.H. (1995). Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogoov, Gabon. *Trop Med Parasitol* 46:77-82.
87. Wright, P.W., Avery, W.G., Ardill, W.D., McLarty, J.W. (1993). Initial clinical assessment of the comatose patient: cerebral malaria vs. meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 12:37-41.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. P. G. Kremsner, Sektionsleiter am Tropeninstitut der Universität Tübingen und wissenschaftlicher Direktor des Albert – Schweitzer – Hospitals, sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die fachliche Anleitung bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt allen Kindern, die an der Studie teilgenommen haben, und allen Freunden, Betreuern und Mitarbeitern, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderes Dankeschön schulde ich Dr. Martina Bongartz und Dr. Steffen Borrmann, die mir durch ihre Hilfsbereitschaft sehr geholfen haben.

Außerdem Herrn Dr. Tim Planche vom St. George's Hospital/London für seine fachliche Betreuung und gute Zusammenarbeit.

Weiterhin Sophia Pabisch, Dr. Thierry Bagaphou, Dr. Cosme Kokou und Philipp Rezbach für ihre Unterstützung und für das freundschaftliche und sehr gute Arbeitsverhältnis.

Meinen Eltern Ursula und Adolf Engel dafür, dass sie mich zu der Doktorarbeit ermunterten und mir das Studium der Medizin ermöglichten.

Meinem Mann Günther Graß und meinem Sohn Robin Graß danke ich für Ihre Liebe, Geduld und Aufheiterung während des Schreibens der Arbeit.

LEBENS LAUF

■ Persönliche Daten

Name: Katja Engel
Geburtsdaten: 25.07.1975
Familienstand: verheiratet, 1 Sohn

■ Schulbildung

1982 – 1986 Grundschule Plüderhausen
1986 – 1996 Max - Planck - Gymnasium Schorndorf
25. Juni 1996 Allgemeine Hochschulreife

■ Studium

11. Oktober 1996 Beginn des Studiums der Humanmedizin
August 1998 Ärztliche Vorprüfung
August 1999 1. Ärztliche Prüfung
August 2001 2. Ärztliche Prüfung
Mai 2003 3. Ärztliche Prüfung

■ Praktische Erfahrungen

Krankenpflegepraktika:

23.09.1996 – 11.10.1996 Gerontopsychiatrie in Winnenden
17.02.1997 – 30.03.1997 Neonatologie, Kinderheilkunde, Notaufnahme
in Lima / Peru

Famulaturen:

22.02.1999 – 14.03.1999 Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie in Tübingen
22.03.1999 – 11.04.1999 Innere Medizin in Kufstein / Österreich
21.02.2000 – 16.04.2000 Pädiatrie in Lambaréné / Gabun
11.09.2000 – 08.10.2000 Neurologie in Winnenden

Praktisches Jahr:

29.04. – 18.08.2002 Innere Medizin / Diakonissen – Krankenhaus Stuttgart
19.08. – 08.12.2002 Chirurgie / Diakonissen – Krankenhaus Stuttgart
09.12. – 30.03.2003 Pädiatrie / Olgahospital Stuttgart

Ärztin im Praktikum:

seit 01.12.2003 in der Inneren Medizin I / Diakonissen – Krankenhaus Stuttgart

■ **Doktorarbeit**

Doktorarbeit: „Flüssigkeitsvolumenveränderungen bei afrikanischen Kindern mit Malaria“

9 / 1999 – 4 / 2000 Forschungsaufenthalt in Lambaréné / Gabun am
Albert - Schweitzer - Krankenhaus für das Institut für
Tropenmedizin der Universität Tübingen
(Leiter: Professor Dr. P.G. Kremsner)

Bisherige Publikationen:

- “Plasma glutamine and glutamate concentrations in Gabonese children with Plasmodium falciparum infection” (QJM 2002 Feb; 95(2):89-97).
Planche T; Dzeing A; Emmerson AC; Onanga M; Kremsner PG; Engel K; Kombila M; Ngou-Milama E; Krishna S
- “Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria.” (Am J Trop Med Hyg 2001 Nov; 65(5):599-602).
Planche T; Krishna S; Kombila M; Engel K; Faucher JF; Ngou-Milama E; Kremsner, PG

■ **Sprachen**

Englisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch in Wort und Schrift