Aus dem Institut für Tropenmedizin der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. Knobloch

Auswirkung einer Albendazol-Therapie bei Schulkindern mit Hakenwürmern auf die physische Entwicklung und körperliche Leistungsfähigkeit in Togo/ Westafrika

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ariane Zacher
aus
Reutlingen
2006

Dekan:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Schulz-Key
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H.-C. Heitkamp

Unser Wissen ist ein Tropfen.
Was wir nicht wissen,
ist ein Ozean.

Isaac Newton

Für meine Eltern

Anja und Eberhard Zacher

Inhaltsverzeichnis

1 **Einleitung** **1**

1.1 Infektion mit Hakenwürmern 2

1.2 Lebenszyklus des Hakenwurms 3

1.3 Auswirkungen einer Hakenwurminfektion auf die Gesundheit 4

1.4 Auswirkungen einer Hakenwurminfektion bei Schulkindern 5

1.5 Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit 6

1.6 Kritik an vorausgegangen Studien 7

1.6.1 Uneinheitlicher Infektionsstatus 7

1.6.2 Zu kleine Probandenzahl 7

1.7 Störvariablen 7

1.8 Graduiertenkolleg „ Lebensstile, soziale Differenzen und Gesundheitsförderung“ 8

1.9 Fragestellung 9

2 **Probanden und Methoden** **11**

2.1 Herkunft und Auswahl der Probanden 11

2.2 Auswahluntersuchungen 13

2.2.1 Untersuchung des nativen Stuhls 13

2.2.2 Untersuchung des Urins 14

2.2.3 Kato-Katz-Verfahren 14

2.2.4 Untersuchung der Kinder durch den Kinderarzt 15

2.3 Anthropometrische Daten der Kinder 15

2.3.1 Körpergröße 15

2.3.2 Körpergewicht 16

2.3.3 Body Mass Index 16

2.3.4 Height-for-age, Weight-for-age, Body Mass Index-for-age 16

2.3.5 Z-Scores 18

2.3.6 Hautfaltenmessung 18
2.4 Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Kinder 19
2.4.1 Messung des Hämoglobins im Blut 19
2.4.2 Bestimmung des Laktatverlaufs bei stufenweise steigender Belastung 20
2.4.3 Individuelle anaerobe Schwelle 21
2.4.4 Messung des Blutlaktats 23
2.4.5 Messung der Herzfrequenz 24
2.4.6 Herzfrequenz an der IAS 25
2.4.7 Messung der Laufzeitdauer 25
2.4.8 Laufbandergometertest 26
2.5 Behandlung der Hakenwurminfektion 28
2.6 Zeitliche Abfolge der Untersuchungen 29
2.7 Durchführung der Studie unter afrikanischen Bedingungen 30
2.7.1 Zusammenstellung der technischen Geräte und deren Verwendung 30
2.7.2 Organisation an den Schulen 31
2.7.3 Durchführung der Untersuchungen im Krankenhaus 32
2.8 Statistik 33

3 **Ergebnisse** **37**
3.1 Altersverteilung und parasitologische Untersuchung der Probanden 37
3.1.1 Altersverteilung der Probanden 37
3.1.2 Verteilung der verschiedenen Helmintheninfektionen 38
3.1.3 Verteilung der Helmintheninfektionen bei den Probanden 38
3.1.4 Prävalenz der Hakenwurminfektion nach Behandlung 41
3.1.5 Infektionsintensitäten vor und nach Intervention 41
3.2 Körperliche Entwicklung und deren Veränderung bei den Probanden 44

3.2.1 Z-Scores der Probanden vor Intervention 44
3.2.2 Körpergröße 46
3.2.3 Z-Scores der Größe-für-Alter-Werte (HFA) 47
3.2.4 Körpergewicht 48
3.2.5 Z-Scores der Gewicht-für-Alter-Werte (WFA) 49
3.2.6 Body Mass Index 50
3.2.7 Z-Scores der Body Mass Index-für-Alter-Werte (BMIFA) 51
3.2.8 Hautfaltenmessung 52
3.3 Körperliche Leistungsfähigkeit der Probanden 53
3.3.1 Hämoglobin 53
3.3.2 Herzfrequenz an der IAS 54
3.3.3 Individuelle anaerobe Schwelle (IAS) 55
3.3.4 Dauer der Stufentestlaufzeit 56
3.4 Untersuchung von möglichen Zusammenhängen zwischen untersuchten Parametern 57

4 **Diskussion** **58**
4.1 Machbarkeit der Studie unter afrikanischen Bedingungen 58
4.2 Parasitologische Untersuchung der Probanden und Behandlung der Hakenwurminfektion 59
4.2.1 Prävalenzen der Helminthosen 59
4.2.2 Prävalenzen und Intensitäten der Hakenwurminfektion 60
4.3 Körperliche Entwicklung und deren Veränderung bei den Probanden 64
4.4 Körperliche Leistungsfähigkeit und deren Veränderung bei den Probanden 66
4.4.1 Hämoglobin 66
4.4.2 Herzfrequenz an der IAS 67
4.4.3 Individuelle anaerobe Schwelle (IAS) 68
4.4.4 Dauer der Stufentestlaufzeit 70
4.4.5 Laufbandergometertest 71

4.4.6 Mögliche Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern 73
4.5 Methodenkritik 73
4.6 Schlussfolgerungen 74

5 **Zusammenfassung** **77**
6 **Literaturverzeichnis** **79**
7 **Anhang** **86**

1 Einleitung

Der Gesundheit von Schulkindern in Entwicklungsländern wurde in den letzten Jahren zunehmende Beachtung geschenkt. Allgemeine Anstrengungen, die Kindersterblichkeit zu reduzieren, erreichten, dass eine viel größere Anzahl von Kindern die ersten fünf Jahre überlebte. Ein neues Konzept betont jedoch die Notwendigkeit, über die Kindersterblichkeit hinaus den Einfluss von Lebensqualität und Möglichkeiten der Entwicklung auf die Gesundheit einer Gesellschaft zu beachten.[28]

Eine der größten Bedrohungen der Gesundheit, ebenso der Lebensqualität und der Entwicklungsmöglichkeiten von Kindern in Entwicklungsländern sind Infektionen. Infektionen mit Geohelminthen gehören zu den am meisten verbreiteten menschlichen Infektionen und vor allem Kinder im Schulalter sind davon betroffen. Intestinale Würmer sind für 12 bzw. 11 Prozent der Krankheitslast von Mädchen und Jungen im Alter von fünf bis 14 Jahren verantwortlich und repräsentieren den größten Einzelbeitrag zur allgemeinen Krankheitslast.[6]

Kinder im Schulalter befinden sich in einer für ihre weitere Entwicklung außerordentlich wichtigen und sensiblen Phase. Durch Infektionen in diesem Alter werden sie sowohl in ihrer körperlichen als auch in ihrer kognitiven Entwicklung bzw. in ihren Lernprozessen behindert. Folge davon ist eine verschlechterte Zukunftsperspektive durch Einschränkung von körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit und dadurch von Arbeitskapazität und Produktivität sowie eine erhöhte mütterliche bzw. fetale Sterblichkeit.[51]

Die Kenntnis der verschiedenen Auswirkungen von Geohelminthen unterstützt den Aufklärungsprozess über die Bedeutung ihrer Infektionen und führt zur Einführung einer allgemein anerkannten antiparasitären Therapie.

Zu den am häufigsten vertretenen Geohelminthen des Menschen zählen der Spulwurm *Ascaris lumbricoides,* der Peitschenwurm *Trichuris trichiura* und die Hakenwürmer *Necator americanus* und *Ankylostoma duodenale*. In der Zentralregion Togos, dem Land, in dem diese Studie durchgeführt wurde, kommen bei Schulkindern vor allem Hakenwürmer gehäuft vor, weshalb sich die vorgelegte Arbeit im Wesentlichen mit Auswirkungen dieser Infektion beschäftigen soll.

1.1 Infektion mit Hakenwürmern

Neue Schätzungen deuten darauf hin, dass weltweit annähernd 740 Millionen Menschen mit Hakenwürmern (*A. duodenale* und *N. americanus*) infiziert sind.[14] Eine Infektion mit Hakenwürmern gehört zu den 10 weltweit am weitesten verbreiteten Infektionen überhaupt.[61] Die DALYs (disability-adjusted life years), ein Parameter, mit dem die Bedeutung einer Krankheit für eine Gesellschaft beschrieben wird, betragen für die Infektion mit Hakenwürmern 22,1 Millionen Jahre.[51] Für dessen Berechnung wird die Zahl der durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahre durch eine Krankheit mit der durch sie beeinträchtigt verlebten Lebensjahre kombiniert. Betrachtet man diese Zahl im Vergleich zu 35,7 Millionen Jahren bei der Malaria, der in der Literatur viel mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird und bei der man sich der gesundheitlichen Konsequenzen viel bewusster ist, erscheint sie doch sehr hoch.[51]

Schulkinder gehören zu der am häufigsten betroffenen Altersgruppe. Die Zahl wird auf 239 Millionen infizierte Kinder im Schulalter geschätzt.[6]

1.2 Lebenszyklus des Hakenwurms

Die Eier des Hakenwurms entwickeln sich in feuchtem Boden zu infektionstüchtigen Larven. Die später die nackte Haut (v. a. Fußsohle) penetrierende Larve überlebt wahrscheinlich nicht länger als einen Monat außerhalb des menschlichen Körpers, der adulte Hakenwurm persistiert im Darm des Menschen in der Regel zwischen ein bis vier Jahren. Bei einer leichten Infektion kann *N. americanus* sogar bis zu 15 Lebensjahre erreichen.[65]

Nach ihrer perkutanen Invasion erreichen die Larven über Lymphe, Blut und Atemwege den Verdauungstrakt, wo man sie in der Dünndarmmukosa, vor allem der des Jejunums, angeheftet findet. Die Hakenwürmer besitzen eine große Mundkapsel, welche an ihrem Eingang zahnartige Strukturen (*A. duodenale*) bzw. schneidende Platten (*N. americanus*) trägt, mit denen sie die Dünndarmschleimhaut beschädigen und Entzündungserscheinungen induzieren. Sie ernähren sich vom Blut des Darmes und reifen zu den etwa 1 cm langen Adultwürmern heran. Hier findet nun auch die Fortpflanzung statt, und das Weibchen entlässt die Eier (meist vier- bis achtzelliges Stadium) ins Lumen, worauf diese mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Die Weibchen scheiden pro Tag etwa 10.000 (*N. americanus*) bzw. 30-40.000 Eier (*A. duodenale*) aus. Bei optimalen Bedingungen können sich im Erdboden innerhalb von fünf bis zehn Tagen infektiöse Larven aus den Eiern entwickeln. Hierzu zählen vor allem ausreichend Feuchtigkeit, Wärme und Sauerstoff.

In einem endemischen Gebiet kann verschmutzter Boden kontinuierlich oder saisonal bedingt (Regenzeit) eine große Anzahl infektiöser Larven beherbergen. Mangelnde sanitäre Anlagen, wahllose Defäkation und eine hohe Eiproduktion gewährleisten eine konstante Infektionsexposition. Ebenso tragen Gewohnheiten wie Benutzung desselben Defäkationsplatzes sowie auch Barfußlaufen zu einer verstärkten Exposition bei.

1.3 Auswirkungen einer Hakenwurminfektion auf die Gesundheit

Eine Infektion mit Hakenwürmern verursacht einen chronischen Blutverlust und gleichzeitig eine mangelnde Eisenresorption aus dem Dünndarmlumen. Der Blutverlust wird durch die Sekretion eines Antikoagulans durch die adulten Würmer im Darm noch verstärkt und führt zu chronischer Hämorrhagie. Somit entstehen ein erhöhter Eisenverbrauch und eine Erschöpfung der Eisenspeicher des Körpers, was zu einer Eisenmangelanämie führt. Die Eisenresorption, die zusätzlich natürlich auch von sehr vielen diätetischen Faktoren abhängt, kann den Verlust nicht mehr kompensieren.[12]
Es wird geschätzt, dass *N. americanus* und *A. duodenale* einen täglichen Blutverlust von 0,02 – 0,07 ml und 0,14 – 0,26 ml pro Wurm verursachen. Bei einer Wurmanzahl von 100 kann das selbst bei gut ernährten Kindern oder Erwachsenen zu Anämie führen.[13,65] Ein Infizierter mit einer Ausscheidung von 2000 epg (eggs per gram/ Wurmeier pro Gramm Stuhl) erleidet schätzungsweise einen täglichen Verlust von 13 mg Eisen.[22]

Eine Hakenwurminfektion verursacht außerdem einen Verlust an Blutplasma in den Dünndarm, was eine Hypoalbuminämie und Eiweißmangelödeme zur Konsequenz haben kann. Ebenso wurde eine starke Beeinträchtigung der Stickstoffbilanz festgestellt, wobei noch unklar ist, ob dies mit der Malabsorption im Dünndarm oder mit der zu Proteinverlust führenden Enteropathie zusammenhängt.

Außerdem besteht ein klarer Zusammenhang zwischen einer Hakenwurminfektion und Unterernährung. Ein Grund dafür ist ein verminderter Appetit und eine dadurch bedingte geringere Nahrungsaufnahme[35], ein weiterer häufige Diarrhöen.

Akut kann es außer zu Diarrhö, eventuell mit blutigen Beimengungen, und Appetitmangel zu Symptomen wie Bauchweh, Übelkeit, Blähungen, Dermatitis und Pneumonie kommen.[12]

1.4 Auswirkungen einer Hakenwurminfektion bei Schulkindern

Speziell im Schulkindalter kann sich eine Infektion mit Hakenwürmern auf die Entwicklung der Heranwachsenden auswirken. Mehrere Studien zeigen, dass eine Infektion mit Hakenwürmern Einfluss auf die körperliche Entwicklung und somit auf die Parameter Größe, Gewicht, Body Mass Index und Körperfett nimmt.[1,52,53,55] Diese Effekte werden hier allerdings nur bei einer gleichzeitigen Infektion durch andere Helminthen wie z. B. *A. lumbricoides* und *T. trichiura* beschrieben.[1,52,53,55]

Eine Anämie durch chronischen Blutverlust und mangelnde Eisenresorption aus dem Darm ist auch bei Kindern mit einer Hakenwurminfektion stark verbreitet.[58] In einer epidemiologischen Studie mit 3595 Schulkindern in Sansibar wurde der Beitrag einer Hakenwurminfektion zur Anämie der Kinder untersucht. Es wurde festgestellt, dass eine Hakenwurminfektion bei 25% der Kinder die Ursache für die Anämie war. Bei Kindern mit einer Eisenmangelanämie galten Hakenwürmer bei 35% der Infizierten als Ursache, bei schwerer Eisenmangelanämie waren es 73% .[57]

Inwieweit Hakenwurminfektionen einen kausalen direkten Einfluss auf die kognitiven Funktionen von Kindern haben, ist sehr umstritten.[10,22] Ein Eisenmangel lässt sich jedoch ohne Frage eng mit verminderter Schulleistung in Verbindung bringen.[12]

Die durch chronische Infektionen bedingte Anämie, die mangelnde körperliche Entwicklung, die Verschlechterung kognitiver Funktionen und der Schulleistung in der Jugend tragen mit Sicherheit zu einer geringeren Produktivität im Erwachsenenalter bei und bestimmen dadurch den Lebensstandard.[26]

1.5 Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit ist eine essentielle Komponente der Gesundheit und kann als ein Komplex von Voraussetzungen angesehen werden, die einem Organismus erlauben, optimal auf Stimuli aus der Umwelt zu reagieren.[47]

Die Auswirkungen einer Hakenwurminfektion wie Eisenmangelanämie, Mangelernährung und Hypoalbuminämie lassen eine Beeinflussung dieses Komplexes der Leistungsfähigkeit der Kinder erwarten.

Es gibt zu diesem Thema nur wenige Untersuchungen. In zwei von ihnen wurde die körperliche Leistungsfähigkeit bei kenianischen Schuljungen mit einer Infektion durch Hakenwürmer, *T. trichiura* und *A. lumbricoides* anhand des Harvard Step Tests untersucht, einem Leistungstest, der aus rhythmischem Stufensteigen und gleichzeitiger Messung der Herzfrequenz besteht.[53,54] In diesen Studien wurde ein Einfluss der untersuchten Infektionen auf die Herzfrequenz der untersuchten Kinder beschrieben. In einer weiteren Studie in Kenia wurde der Einfluss einer Behandlung von Infektionen mit *Schistosoma haematobium* und Hakenwürmern auf die körperliche Leistungsfähigkeit, ebenfalls unter Verwendung des Harvard Step Tests, untersucht und eine Beziehung zwischen Infektionen und Herzfrequenz festgestellt.[35]

1.6 Kritik an vorausgegangenen Studien

1.6.1 Uneinheitlicher Infektionsstatus

Da in Studien, in denen die körperliche Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit einer Hakenwurminfektion untersucht wurde, immer eine Dreifach-Infektion der Probanden bestand (s. o.), lassen sich Beobachtungen nicht eindeutig einer bestimmten Parasitose zuordnen.[53,54] Um eine Leistungsverbesserung nach einer medikamentösen Behandlung von Hakenwurminfektionen feststellen und zuordnen zu können, dürfen die Probanden nicht mit weiteren Infektion belastet sein, auf die das verwendete Medikament ebenfalls anspricht.

1.6.2 Zu kleine Probandenzahl

Störvariablen lassen sich am besten durch eine möglichst große Probandenzahl eliminieren. Dadurch wird gleichzeitig die Repräsentativität der Stichprobe für die Grundgesamtheit gewährleistet. In den vorausgegangenen Studien wurden die Tests jedoch oft mit relativ kleinen Stichproben durchgeführt (n=23 bzw. n=53) und machen ein Ergebnis somit wenig aussagekräftig.[53,54]

1.7 Störvariablen

In den vorausgegangenen Studien wurde immer ein doppelblindes Studiendesign mit Randomisierung, Intervention und Placebogruppe gewählt.[1,35,52,53,54,55] Auch bei solch günstigen Voraussetzungen muss mit zahlreichen Störvariablen wie z. B. dem unterschiedlichen sozioökonomischen Status der Kinder, der Wohnlage des Elternhauses, dem Ernährungszustand

und der Infektion mit anderen Parasiten gerechnet werden. Sie alle können starken Einfluss auf die zu untersuchenden Faktoren nehmen. Um ihren Einfluss abschätzen zu können, müssen bei einer solchen Studie sämtliche Variablen erhoben und ausgewertet werden. Für den Ernährungszustand und den sozioökonomischen Status der Kinder ist dies z.B. sehr schwierig und nur mit erheblichem Aufwand durchführbar. Nur mit einer Interventionsstudie, bei der eine Therapie ausschließlich gegen die Hakenwürmer gerichtet ist, lassen sich wichtige Störfaktoren von vorneherein vermeiden.
Weiterhin ist eine Placebo-Gruppe unverzichtbar, damit die Auswirkung von Störvariablen, wenn sie sich nach den einzelnen Intervallen unterscheiden, beurteilt werden kann. Zu ihnen zählen die Abhängigkeit von der Jahreszeit, Wetter und Temperatur, Schul- oder Ferienzeit, ein Lern- und Gewöhnungseffekt bei der Benutzung des Laufbandes sowie die mögliche Wirkung eines Placebos. Allerdings lässt sich eine Placebogruppe in Untersuchungen an Kindern aus ethischen Gründen nur eingeschränkt einrichten.

1.8 Graduiertenkolleg „Lebensstile, soziale Differenzen und Gesundheitsförderung“

Die Studie fand im Rahmen eines Graduiertenkollegs der DFG über das Thema „Lebensstile, soziale Differenzen und Gesundheitsförderung“ statt.
Das Kolleg wurde gegründet, um einen Zusammenhang zwischen Sozialmilieu und Gesundheit der Menschen herzustellen. Anhand unterschiedlicher Lebensstile und unterschiedlicher Schichtzugehörigkeit im Vergleich mit gesundheitsbezogenen Kriterien sollte dieser dargestellt werden. Außerdem sollten präventive Vorgehen in solchen exponierten Gruppen untersucht und verbessert werden.

Insgesamt sollten die Gesundheitsrisiken in sozial benachteiligten Gruppen erfasst und vermindert werden.

Kinder in Entwicklungsländern wie Togo gehören in mehrfacher Hinsicht zu solchen Gruppen. Parasitosen sind vorrangig ein Problem der Armen. Vor allem Menschen in einem sozial schwachen Milieu sind von diesen Infektionen betroffen, wobei Kinder als schwächstes Glied in der Gesellschaft besonders anfällig sind. Ihr Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist gegenüber Kindern aus gehobenen Sozialschichten deutlich erhöht.

Die Studie sollte im Rahmen des Kollegs exemplarisch diese Benachteiligung bei togoischen Kindern mit Hakenwürmern und deren Auswirkung auf die körperliche Entwicklung und Leistungsfähigkeit verdeutlichen.

1.9 Fragestellung

Die medizinische Bedeutung der Hakenwurminfektion ist beträchtlich, sieht man die Höhe ihrer Inzidenz und ihre bereits gesicherten Auswirkungen auf die Gesundheit. Trotzdem findet sie in vielen Ländern wenig Beachtung und wird selten behandelt. Der Nachweis der Auswirkung dieser Parasiten auf die kognitive und physische Leistungsfähigkeit würde die Dringlichkeit einer medikamentösen Behandlung gerade im Kindesalter noch einmal unterstreichen.

Unsere Studie sollte dazu dienen, die Auswirkungen einer medikamentösen Behandlung der Hakenwurminfektion bei togoischen Schulkindern auf die körperliche Entwicklung und auf die körperliche Leistungsfähigkeit beurteilen zu können. Der Schwerpunkt der Studie sollte bei der körperlichen Leistungsfähigkeit liegen, da es zu diesem Thema kaum Studien gibt.

Da Albendazol eine nachgewiesene Wirkung auf eine Infektion mit Hakenwürmern besitzt, sollten sich durch diese Studie Rückschlüsse auf die Auswirkung einer Infektion mit Hakenwürmern auf die Komponenten körperliche Entwicklung und Leistungsfähigkeit ziehen lassen.

Die Messdaten sollten unter folgenden Fragestellungen analysiert werden:

- Wie lässt sich eine solche Studie unter afrikanischen Bedingungen am besten durchführen?
- Welche Helminthen findet man bei Schulkindern in Togo überhaupt? Wie groß ist dabei die Bedeutung einer Hakenwurminfektion?
- Welche Auswirkungen hat eine zweimalige Behandlung mit 400 mg Albendazol auf die parasitäre Belastung der Kinder?
- Kann eine Eliminierung der Hakenwürmer durch eine Behandlung mit Albendazol die körperliche Entwicklung von Schulkindern nachweisbar günstig beeinflussen?
- Kann durch diese Behandlung die körperliche Leistungsfähigkeit von Schulkindern verbessert werden?
- Der richtige Leistungstest: Der Harvard Step Test gilt als Leistungstest inzwischen als veraltet. Deswegen sollte die körperliche Leistungsfähigkeit in unserer Studie mit einem heutzutage verbreiteten Ergometertest auf dem Laufband durchgeführt werden. Daher die Frage: Ist ein standardisierter Laufbandergometertest mit Messung der individuellen anaeroben Schwelle, der Herzfrequenz an der individuellen anaeroben Schwelle und der Laufzeit ein sensibles Verfahren zur Erfassung einer Leistungsverbesserung nach medikamentöser Behandlung einer parasitären Infektion?

2 Probanden und Methoden

2.1 Herkunft und Auswahl der Probanden

Sokodé ist die zweitgrößte Stadt Togos mit ca. 70 000 Einwohnern. Sie liegt in der Zentralregion (Région Centrale), wo die vorherrschende Vegetationsform die Baumsavanne ist, ein Übergang zwischen der Waldzone und offener Grassavanne. In diesen Regionen sind Infektionen mit Protozoen wie *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major* und Plasmodien genauso wie Helmintheninfektionen mit Trematoden, Cestoden und Nematoden endemisch und machen den größten Prozentsatz aller Erkrankungen aus. Durch die Stadtteile fließen mehrere kleine Gewässer, die Kanalisation verläuft größtenteils offen, was ausreichend Lebensraum für infektiöse Larven der Nematoden *N. americanus* und *A. duodenale* bietet.
Die Grundschulen Sokodés liegen über die Stadt verteilt und können die hohe Anzahl von Kindern im Grundschulalter kaum fassen. Die sanitären Einrichtungen sind in hygienischer Hinsicht sehr mangelhaft ausgestattet (geringe Sauberkeit, Fehlen von Seife und Toilettenpapier).

An der Studie nahmen 190 mit Hakenwürmern ausgewählte infizierte togoische Schulkinder teil, die zwischen sieben und 14 Jahre alt waren. Sie kamen aus drei Grundschulen (Ecoles primaires) verschiedener Stadtteile Sokodés (Akamadé, Koulounde I, Komah III).

In einer Vorauswahl wurden insgesamt 928 Kinder auf eine Infektion mit Hakenwürmern untersucht. Dazu wurden Stuhlproben der Kinder in den Klassen CP2, CE1, CE2 und CM1 (entsprechen der zweite bis fünfte Klasse) untersucht. Probenröhrchen wurden ausgeteilt und den Kindern durch einheimische Mitarbeiter erklärt, wie die Proben, jeweils eine Stuhl- und eine Urinprobe, abzugeben waren. Am folgenden Tag wurden die Proben von uns

wieder eingesammelt und direkt zur Untersuchung ins Regionalkrankenhaus (Centre Hospitalier Régional) gebracht.
In einem Screening-Verfahren wurden die Stuhlproben nativ auf Hakenwurmeier untersucht und durch ein standardisiertes Verfahren (Kato-Katz) die Eianzahl/g Stuhl (epg) bestimmt.

Kinder wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der nachstehenden Kriterien auf sie zutraf:

- Hakenwurmeianzahl kleiner als 200 epg, da die geschätzte Wurmlast als zu gering angesehen war, um sich auf die körperliche Entwicklung und die Leistungsfähigkeit auswirken zu können.,
- Hakenwurmeianzahl größer als 5000 epg; diese Kinder wurden aus ethischen Gründen sofort mit Albendazol behandelt,
- Infektion mit *A. lumbricoides, Strongyloides stercoralis* oder *T. trichiura*, da diese Parasiten ebenfalls auf eine Albendazol-Behandlung ansprechen,
- eine akute Erkrankung des Kindes (z. B. Malaria), starker Befall mit anderen Parasiten, akute Symptome (z. B. Fieber, Schmerzen) oder eine klinisch signifikante Anamnese (z. B. Epilepsie),
- Gegenanzeigen zur Behandlung entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Herstellers von Albendazol,
- Hämoglobinkonzentration von <7.0 g/dl Blut,
- Motorische Beeinträchtigung

Kinder mit einer Hakenwurmeianzahl >200 - <5000 epg, die somit geeignet für die Studie waren, wurden durch einen Kinderarzt des dortigen Regionalkrankenhauses auf Teilnahmetauglichkeit körperlich untersucht.

Die in die Studie aufgenommenen Kinder wurden randomisiert und in zwei Gruppen eingeteilt, in eine Placebogruppe (P: 94 Kinder) und eine Therapiegruppe (T: 96 Kinder).
Bei Kindern mit einer stärker beeinträchtigenden Infektion (>5000epg) war aus ethischen Gründen eine sofortige Behandlung erforderlich und eine mögliche Zuordnung zur Placebogruppe nicht vertretbar. Deshalb wurden diese Kinder primär von der Studie ausgeschlossen. Da eine Studie wie diese zum ersten Mal durchgeführt wurde, erwies es sich aus ethischen Überlegungen heraus als notwendig, die Grenze der Infektionsintensität, die einen Ausschluss der Kinder voraussetzte, festzulegen. Diese erwies sich später allerdings als zu niedrig.

2.2 Auswahluntersuchungen

2.2.1 Untersuchungen des nativen Stuhls

Für die parasitologische Untersuchung des nativen Stuhls wurde ein Tropfen 0,9%-ige Kochsalzlösung auf einen Objektträger aufgebracht. Danach wurde eine kleine Menge Nativstuhl mit einem Spatel hinzugefügt und mit dem Tropfen zu einer Suspension vermischt. Daraufhin wurde die Suspension mit einem Deckglas bedeckt. Mit einem 10x-Objektiv wurde die Probe nun mikroskopiert (Olympus Optical, Licht-Mikroskop, Hamburg) und systematisch (mäandrierend) quantitativ auf Parasiten untersucht. Dabei konnten Infektionen mit Amöben, *Giardia lamblia*, *Trichomonas intestinalis*, *S. stercoralis*, *Schistosoma mansoni*, *Hymenolepis nana*, *A. lumbricoides, T. trichiura* und Hakenwürmern festgestellt werden.

2.2.2 Untersuchung des Urins

Die Probe mit 10 ml Urin wurde zentrifugiert und das Sediment systematisch auf Eier von *S. haematobium* untersucht und ihre Anzahl bestimmt.

2.2.3 Kato-Katz-Verfahren

Bei dieser Untersuchung wurde eine kleine Menge Stuhl auf etwas saugfähiges Papier aufgetragen. Anschließend wurde ein kleines Maschengitter auf die Stuhlproben gepresst, so dass ein Teil der Probe durch das Gitter treten kann. Mit Hilfe eines Plastikspatels wurde von diesem von groben Bestandteilen befreiten Teil etwas Stuhl abgehoben. Die benötigte Menge wurde durch eine Plastikform mit zentralem Loch (Pesquisa e desenvolminento, Kato-Katz-Kits, Belo Horizonte, Brasilien), welche auf einem Objektträger platziert lag, festgelegt. Das Loch wurde mit Stuhl gefüllt und die Probe mit dem Spatel glatt gestrichen. So entstand eine Stuhlmenge von genau 1/24 g. Daraufhin wurde die Plastikform vorsichtig abgehoben und auf die Stuhlprobe ein Zellophanfolienstreifen, der zuvor in einer Lösung (10 ml destilliertes Wasser, 10 ml Glycerol, 0,1 ml 3%-iges Malachit-Grün) für mindestens 24 h eingelegt war, mit einer glatten Fläche aufgepresst, so dass sich die Stuhlprobe gleichmäßig kreisförmig zwischen der Folie und dem Objektträger verteilen konnte.

Nach ca. 20-25 Minuten musste die Probe unter dem Mikroskop begutachtet werden, da nun das Material ausreichend aufgehellt war und die 50-60 x 40-45 µm großen Hakenwurmeier nach einer Zeit von ca. 30-60 Minuten nicht mehr sichtbar waren. Die Probe wurde nun systematisch nach Wurmeiern abgesucht und diese mit einem Handzählgerät gezählt. Es wurde hierbei also die Anzahl

Wurmeier pro 1/24 g Stuhl (ep1/24g) festgestellt und die Anzahl Wurmeier pro g Stuhl (epg) daraus errechnet.

Da die Eier der beiden Hakenwurmspezies *A. duodenale* und *N. americanus* nicht voneinander unterschieden werden können, wurde der Terminus Hakenwurm in dieser Studie für beide verwendet, wobei in Togo jedoch im Wesentlichen *N. americanus* vorkommt.[41]

Die Untersuchungen des Stuhls und des Urins wurden unter meiner Anleitung und Kontrolle durch eine medizinisch-technische Assistentin durchgeführt.

2.2.4 Untersuchung der Kinder durch den Kinderarzt

Die Kinder wurden durch einen Kinderarzt des Regionalkrankenhauses körperlich untersucht und anhand eines von uns erstellten anamnestischen Fragebogens eine bestehende chronische Krankheit des Kindes (wie z. B. Epilepsie) soweit wie möglich ausgeschlossen.

2.3 Anthropometrische Daten der Kinder

2.3.1 Körpergröße

Zur Größenmessung wurde ein Stadiometer mit 1 mm Präzision (Seca, Typ 214 Road Rod, Culver City, USA) verwendet.

Die Kinder stellten sich bei paralleler Fußstellung so vor den Stadiometer, dass sich vier Berührungspunkte an Fersen, Waden, Gesäß und Hinterkopf ergaben. Die Kopfhaltung wurde gemäß der Frankfurter Horizontalen ausgerichtet. Diese

entspricht der Verbindungslinie zwischen Ohrtragus und dem Infraorbitalrand und muss parallel zur Messlatte verlaufen.

Es wurden jeweils 3 Messungen durchgeführt und das Mittel dieser errechnet.

2.3.2 Körpergewicht

Das Gewicht wurde mittels einer Personenwaage (Seca, Typ 873 Omega, Hamburg) mit einer Präzision von 50 g erhoben.

Hierzu wurden die Kinder in Unterwäsche mit aufrechter Körperhaltung und bei paralleler Fußstellung gewogen.

Es wurden zwei Messungen durchgeführt und deren Mittel errechnet.

2.3.3 Body Mass Index

Der Body Mass Index wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm (kg)}}{\text{Körpergröße in Meter (m)}^{2}}$$

2.3.4 Height-for-age, Weight-for-age, Body Mass Index-for-age

Die Werte „Größe-für-Alter“ (HFA, Height-for-age), „Gewicht-für-Alter“ (WFA, Weight-for-age) und Body Mass Index-für-Alter (BMIFA, Body Mass Index for

age) haben bei Gesunden einen linearen Verlauf. Defizite weisen auf einen dauerhaften negativen Einfluss auf Gesundheit oder Ernährung hin.[60]
Die am häufigsten verwendeten anthropometrischen Indizes, um den Wachstumsstatus von Kindern zu beschreiben, sind HFA und WFA.
Durch diese Größen ermöglicht man einen internationalen Vergleich mit anderen Kindern, und es werden altersbedingte Wachstumsschwankungen berücksichtigt.

Die verwendete Datenbank (Epi Info 2002) gebraucht als Basis für einen länderübergreifenden Vergleich die so genannte internationale NCHS(National Centre for Health Statistics)/WHO- Referenzpopulation. Die internationalen Größenreferenzkurven wurden in den 70er-Jahren festgelegt, indem man zwei verschiedene Wachstumsdatensätze kombiniert hat. Diese sollten ursprünglich als Referenzen für die USA dienen und bestanden aus Daten wohlgenährter amerikanischer Kinder, zugehörig zu verschiedenen ethnischen Gruppen. Die WHO nahm diese Referenzkurven 1977 in den internationalen Gebrauch, als immer offenkundiger wurde, dass wohlgenährte, gesunde Kinder verschiedener ethnischer Gruppen dieselben Größenmuster zeigten und die unterschiedliche ethnische Herkunft somit einen vergleichsweise geringen Einfluss darauf nimmt. Unterschiede genetischen Ursprungs bestehen zwar, sind aber im Vergleich mit der weltweiten Variation auf Grund von Gesundheit und Ernährung deutlich unterlegen.[15,27]
2000 wurden durch das NCHS neue Referenzen für sowohl HFA als auch WFA mit aktuellen Daten entwickelt. Hier entstanden auch die Referenzdatensätze für BMIFA.[8]

2.3.5 Z-Scores

Das Z-Score-System wird im Vergleich mit anderen Methoden weit verbreitet als das beste System anerkannt, um anthropometrische Daten darzustellen.[64] Es drückt die anthropometrischen Werte als Abweichung vom Referenzkollektiv nach oben oder nach unten in Standardabweichungen aus, genannt Z-Scores. Der Z-Score in der Referenzpopulation hat eine Normalverteilung mit einem Durchschnitt von 0 und einer Standardabweichung von 1. Ein bestimmtes Z-Score-Intervall bedeutet einen bestimmten Größen-, Gewichts- oder Body Mass Index-Unterschied für Kinder eines bestimmten Alters. Ein durchschnittlicher Z-Score der signifikant unter 0 liegt – dem erwarteten Wert für die Referenzverteilung – bedeutet gewöhnlich, dass die gesamte Verteilung nach unten gerutscht ist, und legt damit nahe, dass die meisten, wenn nicht alle Individuen betroffen sind.

Die Z-Scores für HFA, WFA und BMIFA wurden von dem hierfür entwickelten Programm (Epi Info 2002) berechnet.

2.3.6 Hautfaltenmessung

Um Rückschlüsse auf das Köperfett ziehen zu können, wurde mit einer einfach durchführbaren Methode, der Hautfaltenmessung, das Subkutanfett beurteilt. Untersuchungen an Kinderleichen zeigten, dass zwischen 27% und 42% des gesamten Körperfetts im Subkutanfett lokalisiert sind. Nach Owen et al.[39] reflektiert das Subkutanfett eine Langzeitenergiebilanz.
Das Subkutanfett der Kinder wurde an drei Körperstellen auf der rechten Körperhälfte der Probanden mit einem Hautfaltenmessgerät (Lange) mit einer Genauigkeit von 1 mm dreifach gemessen und jeweils der Mittelwert gebildet, und zwar:

- am Triceps, ca. 3 cm oberhalb des Olecranons, am herabhängenden Arm,
- subskapulär, ca. 1 cm unterhalb des rechten Schulterblattrandes, in einem 45°-Winkel zur Horizontalen,
- paraumbilikal, ca. 2 cm vom Bauchnabel entfernt, bei entspannten Bauchmuskeln

Von diesen drei Messungen der Hautfaltendicke wurde anschließend die Summe gebildet.
Die Messungen von Größe, Gewicht und Hautfaltendicke wurde unter meiner Anleitung und Kontrolle von einer einheimischen Assistentin durchgeführt.

2.4 Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Kinder

Die körperliche Leistungsfähigkeit sollte anhand eines standardisierten Stufenergometertests untersucht werden. Bei diesem Test wurden die Parameter Blutlaktat und Herzfrequenz als Leistungsparameter der Probanden während der jeweiligen Leistungstufe erhoben. Gleichzeitig war die Erhebung des Hämoglobinstatus der Kinder, der durch eine Hakenwurminfektion beeinflusst werden kann, von Bedeutung. Die Zusammenhänge zwischen ihm und den erhobenen Leistungsparametern wurden für die Aussage dieser Studie als wichtig erachtet.

2.4.1 Messung des Hämoglobins im Blut

Ein Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinstatus und der körperlichen Leistungsfähigkeit der Kinder war zu erwarten, da durch einen Mangel an

Hämoglobin die Sauerstoffversorgung des Körpers, vor allem bei Belastung, verschlechtert wird.
Die Hämoglobinmessungen im Blut wurden mit einem portablen Hämoglobinometer (Hemocue Blood Hemoglobin Photometer, Angelholm, Schweden) vorgenommen. Hierzu wurden die Kinder bei tief festgehaltenem Arm mit einer Lanzette in die Fingerbeere gestochen und mit den zum Gerät gehörenden Hämoglobin-Mikroküvetten (Hemocue) 10 µl des zweiten Tropfens Kapillarblut abgenommen und damit der Hämoglobinwert in g/dl photometrisch bestimmt. Eine Kalibrierung des Geräts wurde jeden Tag durch eine Kontroll-Küvette (Hemocue) gewährleistet.

2.4.2 Bestimmung des Laktatverlaufs bei stufenweise steigender Belastung

Der Parameter Laktat ist ein Blutwert, mit dem sich eine Aussage über die Stoffwechsellage des Probanden treffen lässt. Der Normalwert für Laktat in körperlicher Ruhe beträgt 0,666 – 2,442 mmol/l.[34]

Grundlage der Laktatdiagnostik sind stufenförmig gleichmäßig ansteigende Belastungsprotokolle. Hierdurch kann die gesamte physiologische Ausdauerleistungsbreite des Organismus ausgehend von einer niedrigen, rein aeroben Belastungsintensität bis hin zur individuellen Maximalleistung mit maximaler anaerob laktazider Energiebereitstellung durchlaufen werden.

Zusätzliches Laktat wird bei körperlicher Anstrengung in der Skelettmuskulatur dort gebildet, wo sie, je nach Belastungsart, beansprucht wird.
Bei intensiver Arbeitsleistung des Muskels ist die Glykolyse maximal aktiviert. Das Produkt der Glykolyse, Pyruvat, häuft sich dann im Cytosol des Muskels an und wird nicht schnell genug in die Mitochondrien transportiert, wenn diese

wegen des Sauerstoffmangels (anaerober Stoffwechsel) mit dem Angebot an Pyruvat nicht mehr fertig werden. Die Laktatbildung aus Pyruvat mit Hilfe der Laktatdehydrogenase schafft dann einen Abfluss und regeneriert gleichzeitig für die Glykolyse benötigte Coenzyme. Laktat wird dann von den Muskelzellen durch Diffusion ans Blut abgegeben. Solange die zu geringe Sauerstoffversorgung anhält, wird Laktat im im Blut akkumuliert. In der Leber kann Laktat durch Glukoneogenese erneut zu Glucose umgewandelt und dann ans Blut abgegeben oder als Glykogen gespeichert werden.[37] Während einer Erholungsphase kann das gespeicherte Glykogen wieder zu Glucose abgebaut und zum Muskel transportiert werden (Corizyklus). Im ruhenden Muskel und im Herzmuskel wird Laktat über Pyruvat in den Zitratzyklus eingeschleust und dient dann somit als Energiedonator.

Unter Verwendung einer stufenweisen Steigerung der Belastungsintensität wird die vermehrte Laktatbildung anfangs noch vom Körper kompensiert. Bei der immer größeren Belastung jedoch führt der Übergang von der überwiegend aeroben zur anaeroben Energiebereitstellung zu einem Anstieg der Laktatproduktion und damit der Konzentration im Blut und im Zytosol der Muskelzellen. Hierdurch entsteht eine Abnahme der zytosolischen Pufferung und es werden wichtige Enzyme durch die pH-Erniedrigung in der Aktivität eingeschränkt. Die Glykolyse nimmt ab. [20]

2.4.3 Individuelle anaerobe Schwelle

Der erste Anstieg von der normalen Basislaktatkonzentration, die aerobe Schwelle, wird als „lactate threshold“ (LT) bezeichnet (Abb. 1).
Die maximale kompensierbare Belastungsintensität (maximales steady state) wird bei einem weiteren Anstieg der Belastung bei einer individuellen Laktatkonzentration überschritten; dieser Bereich wird die individuelle anaerobe

Schwelle (IAS) genannt (Abb. 1).[9,18] Sie entspricht dem Zeitpunkt, an dem die maximale Eliminationsrate des Laktats und die Diffusionsrate ins Blut gerade noch im Gleichgewicht stehen und somit trotz anhaltender Belastungsdauer keine Kumulation der Blutlaktatkonzentration, d. h. keine metabolische Ermüdung erfolgt. Eine Leistung oberhalb dieser Schwelle ist nach dieser Definition durch die Entwicklung einer zunehmenden metabolischen Azidose gekennzeichnet.[46]

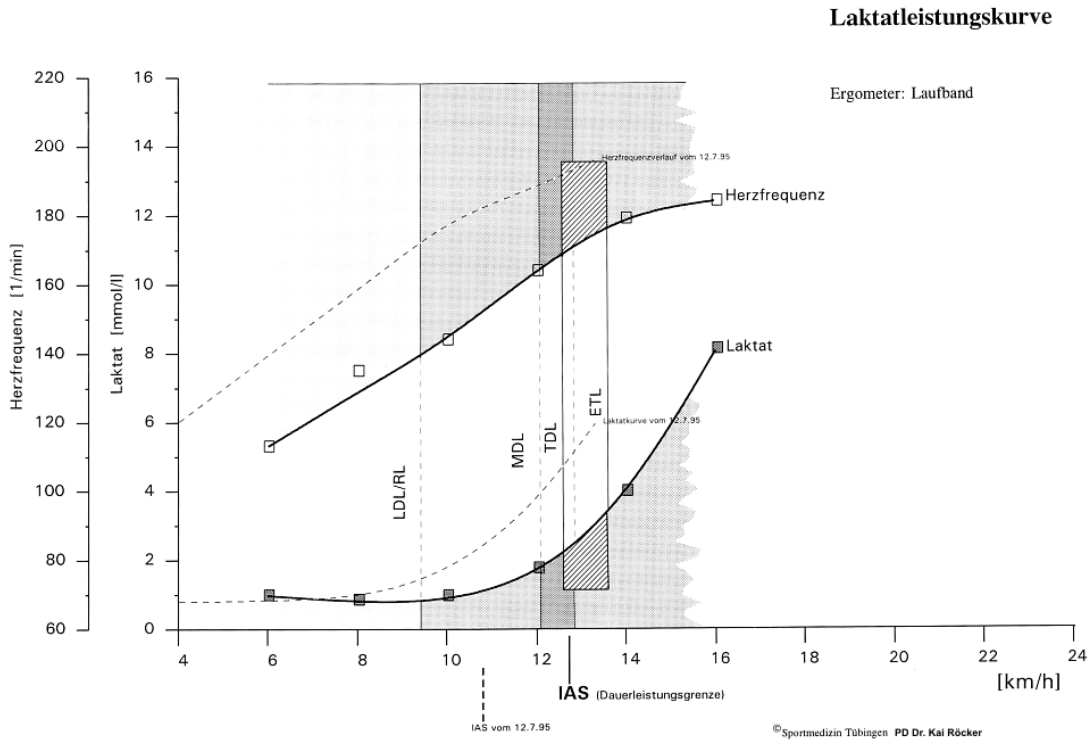


Abb. 1: Graphischer Routineausdruck einer Standardlaufbelastung, Sportmedizinisches Institut Tübingen

Die IAS wird als Laufbandgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Überschreitens der individuellen anaeroben Schwelle beschrieben.

Bei der hier verwendeten stufenweisen Belastungsform wird die IAS als Laufgeschwindigkeit bei einer Laktatkonzentration 1,5 mmol/l über der

Laktatkonzentration des LT definiert.[19,21,45] Sie wurde auf der Grundlage des Konzeptes nach Dickhuth et al.[20,21] berechnet. Durch ein ausgleichendes SPLINE-Verfahren[49] wurde der Verlauf der Laktatkonzentration in einer Kurve graphisch interpoliert und geglättet, um eine Untersucher-unabhängige Berechnung der IAS zu gewährleisten. Die numerische und graphische Auswertung der Messdaten erfolgte in PC-Routinen (Ergonizer, V 2.0.1, Röcker).
Die IAS charakterisiert den Bereich, in welchem Belastungen der Kinder über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden können (individuelle Ausdauerleistungsfähigkeit), und somit auch die körperliche Leistungsfähigkeit der Kinder im Allgemeinen.

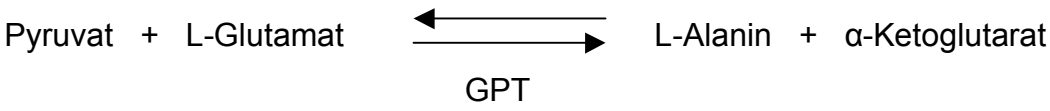
2.4.4 Messung des Blutlaktats

Zur Bestimmung des Blutlaktats wurde am hyperämisierten Ohrläppchen mit einer 20 µl-Einmalkapillare Blut abgenommen.
Die Blutproben in den Kapillaren wurden direkt nach der Abnahme in Eppendorf-Gefäßen mit 200 µl 0,33 N Perchlorsäure enteiweißt und im Anschluss an den Belastungstest 2 Minuten zentrifugiert (Eppendorf Zentrifuge 5415C).
Die enzymatische Bestimmung des Laktatwertes erfolgte mit Hilfe einer Reagenzlösung (L-Milchsäure, R-Biopharm Darmstadt) nach folgendem Prinzip:

L-Milchsäure (L-Laktat) wird durch Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) in Gegenwart von L-Laktat-Dehydrogenase (L-LDH) zu Pyruvat oxidiert.

$$\text{L-Laktat} + \text{NAD}^+ \xrightleftharpoons[\text{L-LDH}]{} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt weitgehend auf der Seite von Laktat. Es kann jedoch durch Abfangen des Pyruvats mit Hilfe der nachgeschalteten Reaktion mit dem Enzym Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in Gegenwart von L-Glutamat auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben werden.



Die während der 1. Reaktion gebildete NADH-Menge ist der L-Laktat-Menge äquivalent. NADH ist die Messgröße und auf Grund seiner Absorption bei einer photometrischen Wellenlänge von 334, 340 oder 365 nm zu bestimmen.

Bestimmungsansatz:

In Reagenzgläser pipettieren:		
	Leerwert	Probe
Reagenzlösung	500 µl	500 µl
Überstand	-	50 µl
Perchlorsäure (eiskalt)	50 µl	-

Die Lösungen wurden gemischt und nach 30 Minuten gegen den Leerwert bei 340 nm mit dem Photometer (Genesys 20 Spectrophotometer) gemessen. Jede Versuchsreihe wurde mit einer Standardlösung (Laktat 2,13 mmol/l) kontrolliert. Die Abweichung vom Standard betrug ≤ 0,15 mmol/l.
Die Berechnung der Werte erfolgte nach dem Lambert-Beerschen-Gesetz.

Diese Methode der Laktatmessung entspricht nicht der heutigen Standardmethodik in Deutschland. Aus Gründen der Durchführbarkeit vor Ort wurde mit Hilfe von einer medizinisch-technischen Assistentin des Zentrallabors der Medizinischen Klinik in Tübingen eine photometrische Methode ausgewählt.

2.4.5 Messung der Herzfrequenz

Durch die Bestimmung der Herzfrequenz wurde ein weiteres System des Körpers in die Untersuchung eingeschlossen und ein Vergleich mit anderen Studien ermöglicht. In Ruhe und unter Belastung ist sie physiologisch sehr variabel, zusätzlich ist sie abhängig vom Alter, vom Geschlecht und von den Umgebungsbedingungen, aber auch vom Leistungszustand der Probanden.[18]

Die Herzfrequenz weist in einem größeren Abschnitt im mittleren bis submaximalen Intensitätsbereich einen linearen Anstieg auf, der individuell allerdings sehr unterschiedlich sein kann. Eine direkte Beziehung zur Belastungsintensität kann nachgewiesen werden.[4] Oberhalb der IAS mit zunehmender Azidose und im Bereich der metabolischen Ausbelastung kommt es meist zu einem Abschnitt mit einem geringeren Anstieg der Herzfrequenz, was wahrscheinlich an dem weniger wirksamen Antrieb der Stresshormone bei stärkerer Azidose liegt (Abb.1).[18] Der Deflektionspunkt im Übergang der beiden Abschnitte, also an dem Punkt, an dem die Kurve die Richtungsänderung zeigt, soll mit der metabolisch definierten anaeroben Schwelle zusammenfallen (Abb. 1).[42]

Die enge Beziehung zur jeweiligen Belastungsintensität und die damit verbundene Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erlauben den intra- und interindividuellen Vergleich verschiedener Untersuchungen in Abhängigkeit von Gesundheitszustand, Medikation, Ernährungslage ebenso wie die Intrapolierbarkeit der Funktionsgrößen in Bezug auf definierte Intensitätspunkte.[4]

Die Herzfrequenz wurde über einen Polargurt ebenfalls in Ruhe, nach jeder Minute und am Schluss der Belastung gemessen.

2.4.6 Herzfrequenz an der IAS

Eine Bestimmung der Herzfrequenz an der IAS wurde gewählt, um auf eine möglichst auf Belastung sensible Phase der Herzfrequenzkurve zu treffen. Wie oben erwähnt, kommt es im Bereich der Ausbelastung nur noch zu einem geringen Anstieg der Frequenz, und ein Vergleich der Werte in diesem Bereich wird hierdurch ungünstig. Trotzdem sollte eine möglichst hohe Belastungsintensität erreicht werden, um Auswirkungen auf die Herzfrequenz festzustellen. Da die IAS die Grenze zu dem Abschnitt mit geringem Herzfrequenzanstieg darstellt, bietet sich die Herzfrequenz zu diesem Zeitpunkt zur Messung an, um einen intraindividuellen Vergleich der Herzfrequenz der Kinder vor und nach Therapie durchführen zu können.
Die Berechnung der Herzfrequenz an der IAS erfolgte durch dieselben PC-Routinen (Ergonizer, V 2.0.1, Röcker).

2.4.7 Messung der Laufzeitdauer

Die Laufzeit umfasst die Zeit zwischen dem Beginn des Belastungstests und dem Zeitpunkt des Abbruchs, abzüglich der Pausen für die Blutabnahmen. Sie wurde anhand einer Stoppuhr gemessen.

2.4.8 Laufbandergometertest

Es wurde ein standardisierter Mehrstufentest auf dem Laufband (Trimline 4610) durchgeführt. Das Laufband wurde dem sonst üblichen Fahrradergometer vorgezogen, da hier der Bewegungsablauf einer natürlichen Situation am nächsten kommt und die togoischen Kinder über sehr unterschiedliche

Erfahrungen mit dem Fahrradfahren verfügten. Außerdem war bei der Laufbandergometrie eine maximale Ausbelastung auf Grund geringerer lokaler Muskelermüdung besser möglich als bei der Fahrradergometrie.[32]
Der Ablauf des Belastungstests war den Kindern vorab erläutert worden, um Unterbrechungen während des Tests vorzubeugen.

Bei einer konstanten Steigung von 1% begannen die Kinder bei einer Anfangsstufe von 4 km/h. Es wurde gezielt eine niedrige Stufe gewählt, um zu gewährleisten, dass der Stoffwechsel der Kinder zu Beginn des Tests im rein aeroben Bereich liegt. Danach gab es alle 3 Minuten eine Steigerung von 2 km/h.
Vor dem Belastungstest in Ruhe, nach jeder vollendeten Stufe und am Ende des Tests wurde Blut für den Laktatwert abgenommen. Zwischen den Stufen bestand hierfür jeweils eine Pause von 30 Sekunden (Abb.2). Die Zuordnung der am Ende der einzelnen Belastungsstufen gemessenen Blutlaktatkonzentrationen zu den entsprechenden Belastungsintensitäten ergab die so genannte Laktat-Leistungskurve (Abb.1).

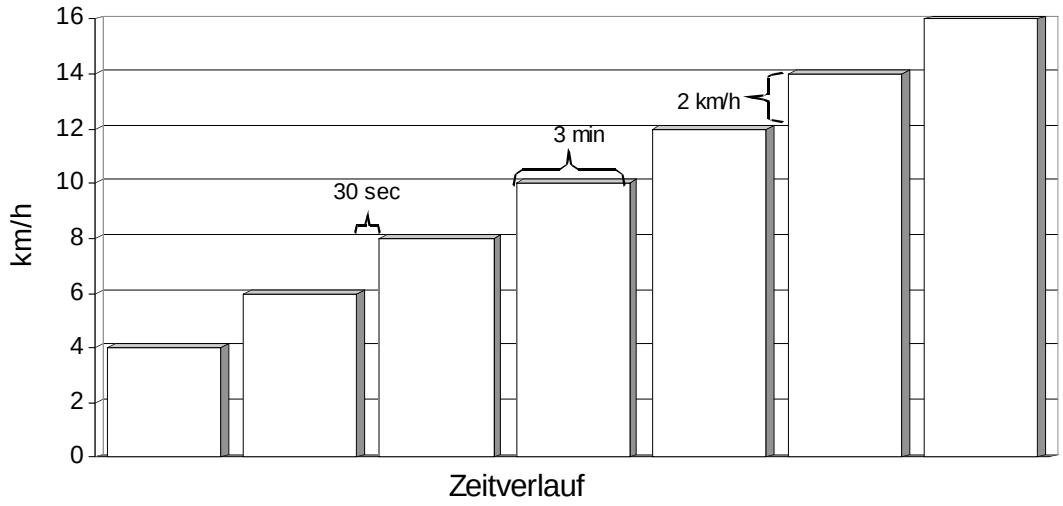


Abb. 2: Ablauf des Belastungstests: Rampenartige Steigerung der Belastung in 2km/h-Schritten nach jeweils 3 min.[18]

Der Test wurde beendet, sobald die Kinder subjektiv Ausbelastung angaben oder diese objektiv zu erkennen war. Sie hatten die Möglichkeit, den Test jeweils zur vollen ganzen Minute oder zur vollen halben Minute abzubrechen.

Der Ablauf des Tests wurde in Zusammenarbeit mit Prof. H.-H. Dickhuth vom Sportmedizinischen Institut festgelegt.

2.5 Behandlung der Hakenwurminfektion

Zur Behandlung der Hakenwurminfektion wurde ein 400mg-Albendazol-Präparat (Beltapharm S. p. A., Cusano M., Mailand-Italien) verwendet. Dieses Medikament hat sich in vielen Studien gegen eine Infektion mit Hakenwürmern als wirksam erwiesen und wird von der WHO für eine Behandlung gegen Hakenwürmer empfohlen. Es wird eine Heilungsrate von 57% - 95% und eine Eizahlreduktionsrate von 73% - 99% bei einer einmaligen Gabe von 400 mg Albendazol beschrieben.[62] Dieses Medikament ist nebenwirkungsarm und für Kinder ab sechs Jahren zugelassen.
Außerdem wurde es in den meisten vorausgegangenen vergleichbaren Studien verwendet.[1,25,52,53,54,55,58]
Die Wirkung von Albendazol beruht auf einer Bindung an Tubulin der Nematoden und darauf folgender Verhinderung der Mikrotubulibildung. Dadurch wird die Zellteilung angehalten. Eine Folge davon ist die Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme des Parasiten. Zusätzlich hat das Medikament larvizide und ovizide Effekte.[63]
Die Placebo-Gruppe erhielt ein optisches Korrelat der Albendazol-Tablette (Synopharm, GmbH und CoKG, Barsbüttel).
Die Kinder erhielten während der viermonatigen Pause zwischen den beiden Versuchsdurchläufen eine wiederholte Behandlung mit 400 mg Albendazol bzw.

Placebo, um eine Reinfektion auszuschließen.[2,25] Es wird nach einem solchen Zeitraum eine gute Wirkung von Albendazol beschrieben.[54]

Die Hämoglobinmessung, der Laufbandergometertest und die Laktatmessung wurden von mir selbst durchgeführt.

2.6 Zeitliche Abfolge der Untersuchungen

Die Probanden wurden im Abstand von ca. vier Monaten zweimal körperlich untersucht und getestet, jeweils einmal im Zeitraum Januar 2002 bis März 2002 und einmal im Zeitraum Mai 2002 bis Juli 2002.
Für die Untersuchung der Kinder stand ein eigens dafür eingerichteter Raum im Regionalkrankenhaus von Sokodé zur Verfügung.
An einem Nachmittag wurden die Größe, das Gewicht der Kinder erhoben und die Hautfaltenmessung durchgeführt. Danach wurde auf dem Laufbandergometer ein Probelauf absolviert, um Sicherheit und Koordination der Probanden auf dem Gerät zu gewährleisten. Am darauf folgenden Tag fand vormittags der Belastungstest statt. Um untypische Werte durch eine Nüchternheit der Kinder zu vermeiden, bekamen sie vor dem Test ein Butterbrot und ein Glas Wasser. Es wurde darauf geachtet, dass die Kinder beim ersten und beim zweiten Durchlauf zur selben Uhrzeit getestet wurden, um möglichst alle äußeren Parameter gleich zu halten.
Anschließend fand die Hämoglobinmessung statt und die Kinder erhielten je nach Gruppe eine Tablette Albendazol oder eine Tablette Placebo. Beim zweiten Durchlauf gab es Albendazol für diejenigen Kinder, bei denen noch Wurmeier im Stuhl nachzuweisen waren.
Um die Stuhlproben beim zweiten Durchlauf auf Hakenwürmer zu untersuchen, brachten die Kinder zum Belastungstest erneut Proben mit, für die sie die Probenröhrchen am Vortag erhalten hatten.

Während der viermonatigen Pause erhielten die Kinder nach zwei Monaten eine zweite Behandlung mit 400 mg Albendazol bzw. Placebo.

2.7 Durchführung der Studie unter afrikanischen Bedingungen

2.7.1 Zusammenstellung der technischen Geräte und deren Verwendung

Die Arbeit an den älteren Mikroskopen vor Ort erforderte ausreichend Übung und wurde über einen Zeitraum von mehreren Wochen verbessert, bis eine medizinisch-technische Assistentin eingearbeitet werden konnte und eine zufrieden stellende Stuhluntersuchung möglich war. Um die Qualität der Arbeit beurteilen zu können, wurden dieselben Proben von der medizinisch-technischen Assistentin und von mir mehrmals untersucht und die Ergebnisse verglichen.

Das portable Hämoglobinmessgerät mit photometrischer Meßmethode erleichterte die tägliche Bestimmung des Hämoglobins aus dem Blut der Probanden im Untersuchungszimmer, denn eine Hämoglobinbestimmung im Labor des lokalen Krankenhauses war nicht möglich. So konnte der Parameter im Anschluss an den Leistungstest schnell und verlässlich gemessen werden.

Um den standardisierten Ergometertest durchführen zu können, wurde ein sportmedizinisch verwendbares Laufband aus Deutschland mitgebracht. Außerdem musste eine geeignete Methode gefunden werden, mit der die Laktatmessungen durchgeführt werden konnten, da das sonst übliche halbautomatische, enzymchemische Verfahren (Eppendorf ESAT) vor Ort nicht möglich war. Ein von der GTZ (Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit) bereitgestelltes Photometer erlaubte es, die Blutlaktatwerte wie oben

beschrieben zu analysieren. Für die wesentlich aufwendigere Methode musste jedoch ausreichend Zeit zur Durchführung eingeplant werden.

2.7.2 Organisation an den Schulen

Die Schulen, die an den Studien teilnehmen sollten, wurden vorher von mir zusammen mit lokalen Mitarbeitern aufgesucht. Nach einem oder mehreren Gesprächen mit den Rektoren, in denen ihnen Inhalt und Ablauf der Studie erklärt wurde, konnte mit der Durchführung der Studie begonnen werden. Die Bestimmung eines verantwortlichen Lehrers durch den Rektor in Akamadé erleichterte die Organisation an dieser Schule im Vergleich zum Ablauf an denen in Koulounde und Komah sehr. Sowohl die Probenabgabe als auch die Untersuchungstage verliefen komplikationsloser.

Bei der Untersuchung der mit Hakenwürmern infizierten Kinder, war es wichtig systematisch vorzugehen. Eine Liste mit Namen und Alter der Kinder und Zuordnung einer Nummer beugte Verwechslungen vor. Den Kindern wurden die Röhrchen für die Urin- und Stuhlproben ausgeteilt. Die Röhrchen waren mit Beschriftung und Markierungen, wie weit sie gefüllt werden müssen, versehen. Die ausführliche Erklärung der Vorgehensweise in den einheimischen Dialekten war für die korrekte Abgabe der Proben unerlässlich. Am Tag darauf wurden die Kinder der Reihe nach aufgerufen und die abgegeben Probenröhrchen mit Hilfe der Listen nummeriert, um dann im Krankenhaus bis zur Untersuchung gekühlt gelagert zu werden.

Ein geregelter Ablauf des Transports der Kinder in Gruppen von jeweils 6 oder 7 Kindern von der Schule ins Krankenhaus war Vorraussetzung für eine ununterbrochene Studiendurchführung. Sowohl der fest angestellte Taxifahrer als auch die Schule erhielten eine detaillierte Liste, wann welche Kinder ins

Krankenhaus kommen sollten. Die regelmäßige Rücksprache mit dem Taxifahrer und den Lehrern und häufige Präsenz an den Schulen verbesserte den Ablauf.

2.7.3 Durchführung der Untersuchungen im Krankenhaus

Da die meisten Schulkinder noch nie zuvor von einem Arzt untersucht worden waren und wir die Feststellung gemacht hatten, dass zum Beispiel unbehandelte Epilepsie oder Hautkrankheiten an den Schulen häufig vorkamen, wurde mit Hilfe des Kinderarztes im Krankenhaus ein Fragebogen entwickelt, mit dem häufige chronische Krankheiten aufgedeckt werden sollten. Zusätzlich wurde jedes Kind von ihm körperlich untersucht, um schwerwiegende Erkrankungen ausschließen zu können. Ein Ausschluss sollte ihre Gefährdung durch Überantrengung, z. B. bei den Leistungstests, verhindern.

Die Untersuchung der anthropometrischen Daten verlief ohne besondere Schwierigkeiten. Lediglich bei der Größenmessung war aufgrund der afrikanischen Frisuren zu beachten, dass die Messlatte möglichst dicht auf der Schädelkalotte auflag.

Kinder in Afrika sind mit technischen Geräten i. a. nur wenig vertraut. Daher wurde der Stufenergometertest bei einem zweiwöchigen Probelauf mit freiwilligen Kindern einer weiteren Grundschule in Zusammenarbeit mit einer einheimischen Mitarbeiterin so modifiziert, dass er mit afrikanischen Kindern im Schulkindalter leicht durchführbar war. Dafür war vor allem wichtig, den Kindern die Angst vor dem Gerät zu nehmen und mit dem Ablauf des Tests vertraut zu machen. Deshalb wurde ihnen am Tag vor dem Test das Laufband gezeigt und der Vorgang erklärt. Außerdem sollte jeder ein paar Schritte darauf laufen, um sich an das Gerät zu gewöhnen. Zusätzlich war von Bedeutung, dass die

Kinder in ihrem eigenen afrikanischen Dialekt angeleitet wurden, da vor allem die jüngeren nicht ausreichend französisch beherrschten. So wurde der Test immer von mir in Zusammenarbeit mit der togoischen Mitarbeiterin, die fließend die benötigten Dialekte sprach, durchgeführt. Unter diesen Voraussetzungen waren die Kinder sehr motiviert und absolvierten den Stufenergometertest ohne Probleme.

Bei der Verabreichung der Medikamente musste darauf geachtet werden, dass die Kinder die Tabletten wirklich schluckten. Deshalb erfolgte die Einnahme stets unter Aufsicht.

Zur Teilnahme an der Studie mussten sowohl ein Elternteil der Kinder als auch die Kinder selbst ihr schriftliches Einverständnis geben.

2.8 Statistik

Für die Datenerfassung und die statistische Auswertung wurden die Programme Excel und JMP 5.0.1.2 (SAS Institute Inc.) verwendet.
Da es sich um verbundene Stichproben handelt, wurde von den Messdaten jeweils die Differenz vom Untersuchungsergebnis zum zweiten Messzeitpunkt mit dem Untersuchungsergebnis zum ersten Messzeitpunkt gebildet und die erhaltenen Differenzen der Placebogruppe mit denen der Behandlungsgruppe verglichen. Dies gilt für alle Daten, die zur jeweiligen Gruppe zugehörig miteinander verglichen wurden.

Graphische Darstellungen erfolgten anhand von Box-and-whiskers-Plots nach Tukey (Abb. 3) für:

- Größe
- HFA, Z-Score
- Gewicht
- WFA, Z-Score
- BMI

- BMIFA, Z-Score
- Hautfaltengröße
- Hämoglobin
- Herzfrequenz an der IAS

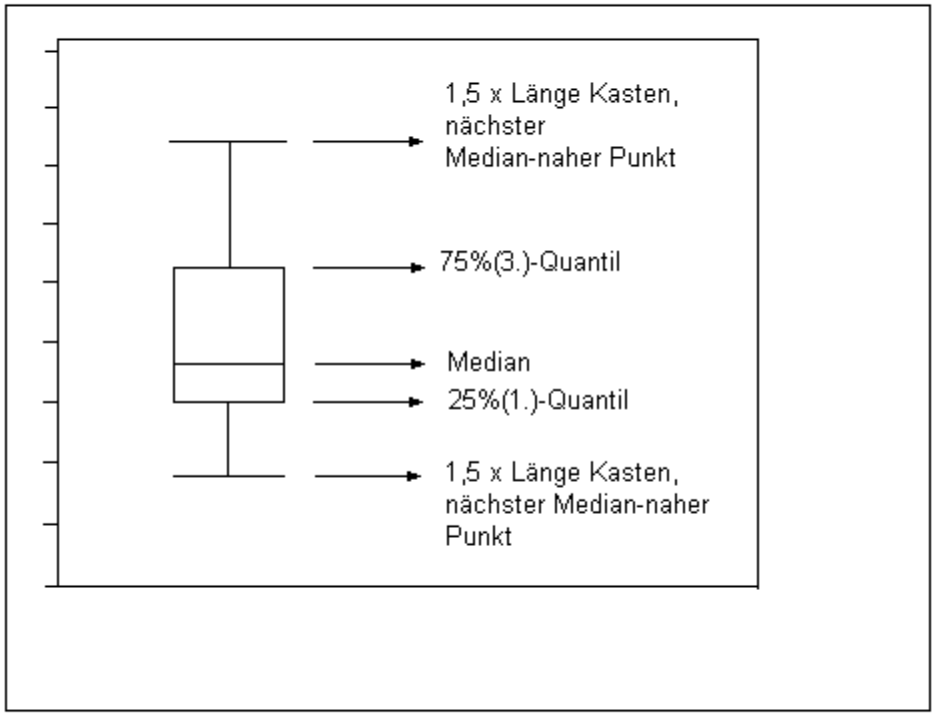


Abb. 3: Box-and-Whiskers Plot

Hier ist die Häufigkeitsverteilung schematisch für jede einzelne Gruppe sichtbar. Zwischen dem 1. und dem 3. Quantil wurde ein Kasten aufgebaut, in dessen Bereich 50 % der Beobachtungen fallen. Der Median wurde mit einer eigenen Linie eingezeichnet. Die Länge der „Schnurrhaare“ ergab sich folgendermaßen: 1,5 x Länge des Kastens; von dem dadurch errechneten Wert wurde der

nächste Mediannahe Punkt gesucht und dort das Ende der „Schnurrhaare“ gesetzt.
Zusätzlich wurden die verschiedenen Ergebnisse der Gruppen für die genannten Parameter jeweils anhand der Mediane beschrieben.

Für die Darstellung der Z-Scores im Allgemeinen vor Durchführung der Studie wurden Diagramme mit relativen Häufigkeiten und Box-and-Whiskers-Plots erstellt. Anhand von Mittelwerten und 95%-Konfidenzintervallen wurden sie beschrieben.

Die Ergebnisse des Vergleichs der Veränderungen zwischen erstem und zweitem Untersuchungszeitpunkt von:

- Infektionsintensität
- IAS
- Laufzeit

beider Gruppen wurden mittels einer Kovarianzanalyse ermittelt. Es wurde ein globales Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Da drei Tests mit denselben Daten durchgeführt wurden, wurden die p-Werte zusätzlich nach der Methode von Bonferroni-Holm (p(BH)) angepasst.
Als interessierender Faktor für die Kovarianzanalyse wurde die Gruppenzugehörigkeit festgelegt. Weitere Faktoren der Analyse waren die Störgrößen

- Alter
- Geschlecht
- Abstand Tage zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten

Die Ergebnisse werden als durch die Kleinste-Quadrate-Methode geschätzte Mittelwerte (Least Square Means, LSM) und ihre 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) beschrieben.
Die Least Squares Means sind im Gegensatz zu den sonst verwendeten Mittelwerten mit Hilfe des linearen Modells vorhergesagte Mittelwerte. Sie berücksichtigen in ihrer Berechnung die Störgrößen und deren Unterschied in den jeweiligen Gruppen und sind somit eine Schätzung des Mittelwerts bezogen auf die Durchschnitte der Störgrößen.
Zusätzlich werden diese Daten ebenfalls mittels eines Box-and-whiskers Plot zur Veranschaulichung graphisch dargestellt.

Die Infektionsintensität vor Behandlung, der Rückgang der Infektionsintensität und das Hämoglobin vor und nach Behandlung wurden zusätzlich mit Mittelwerten ($\bar{\chi}$) und Medianen ($\tilde{\chi}$) beschrieben, um sie mit anderen Studien vergleichen zu können.

Um Zusammenhänge zwischen je zwei Variablen zu veranschaulichen, wurden die Residuen der Kovarianzanalysen für diese Variablen mit den Faktoren Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht jeweils in einem Scatterplot gegeneinander aufgetragen. Die Residuen berücksichtigten die Abweichung vom Standard für Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung und parasitologische Untersuchung der Probanden

3.1.1 Altersverteilung der Probanden

Die Probanden wurden aus einem Kollektiv von 928 Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren ausgewählt.

Die Altersverteilung der Kinder entsprach einer symmetrisch je nach Alter zu- und wieder abnehmenden Häufigkeit der Probanden. Der Großteil der teilnehmenden Kinder war zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung zwischen 9 und 11 Jahre alt (Abb. 4).

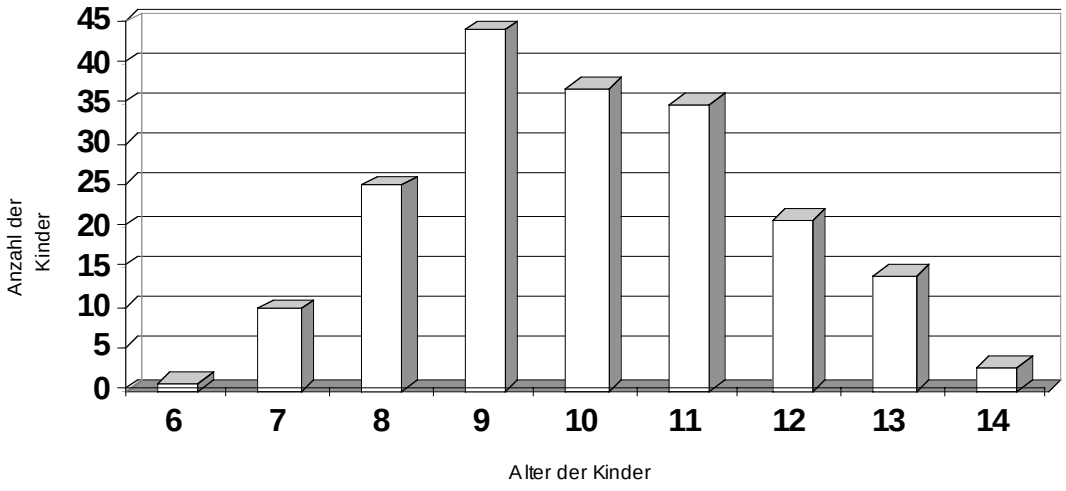


Abb. 4: Altersverteilung der Probanden

3.1.2 Verteilung der verschiedenen Helmintheninfektionen

Von den 928 untersuchten Kindern waren 431 mit Hakenwürmern infiziert. Das entspricht 46,4% der Kinder. Unter den sonstigen Helminthen waren vor allem *S. stercoralis, H. nana* und *S. haematobium* vertreten (Abb. 5).

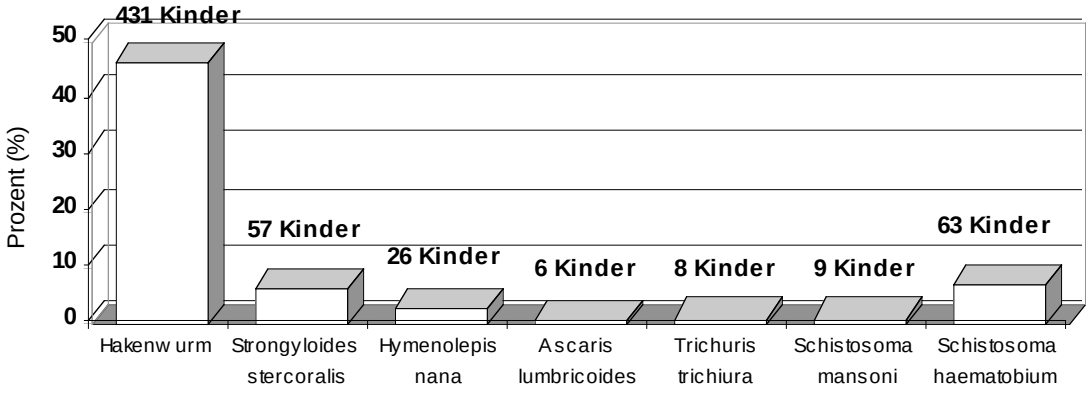


Abb. 5: Verteilung der untersuchten parasitären Infektionen bei 928 untersuchten Kindern, Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Parasiten möglich

3.1.3 Verteilung der Helmintheninfektionen bei den Probanden

Die 190 teilnehmenden Kinder waren alle mit Hakenwürmern infiziert. Es wurden nur Kinder ohne Infektion mit *S. stercoralis, A. lumbricoides* oder *T. trichiura* ausgesucht.

Andere Helmintheninfektionen traten bei einem kleinen Teil der Kinder auf (Abb.6):

H. nana: $\bar{\chi}$ = 867 ep1/24g

S. mansoni: $\bar{\chi}$ = 17 ep1/24g

S. haematobium: $\bar{\chi}$ = 6 Eier/10 ml Urin

Die Prävalenzen dieser Infektionen waren höher als bei der Grundgesamtheit der 928 untersuchten Kinder (1).

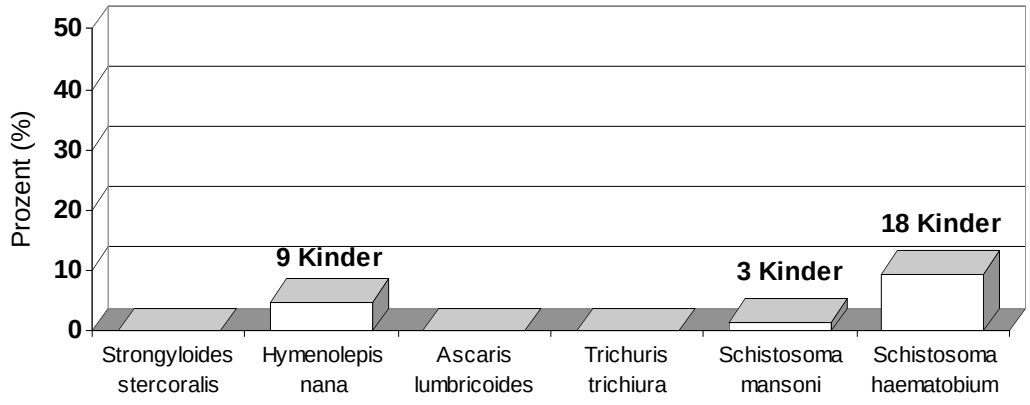


Abb. 6: Verteilung der Helmintheninfektionen bei den teilnehmenden Kindern (ohne Hakenwurminfektion)

	Prävalenz bei 928 untersuchten Kindern (%)	Prävalenz bei 190 teilnehmenden Probanden (%)
Hakenwürmer	46,4	100
S. stercoralis	6,1	0
H. nana	2,8	4,7
A. lumbricoides	0,6	0
T. trichiura	0,9	0
S. mansoni	1	1,6
S. haematobium	6,8	9,5

Tab.1: Prävalenzen der Infektionen aller 928 untersuchten Kinder im Vergleich zu den Probanden

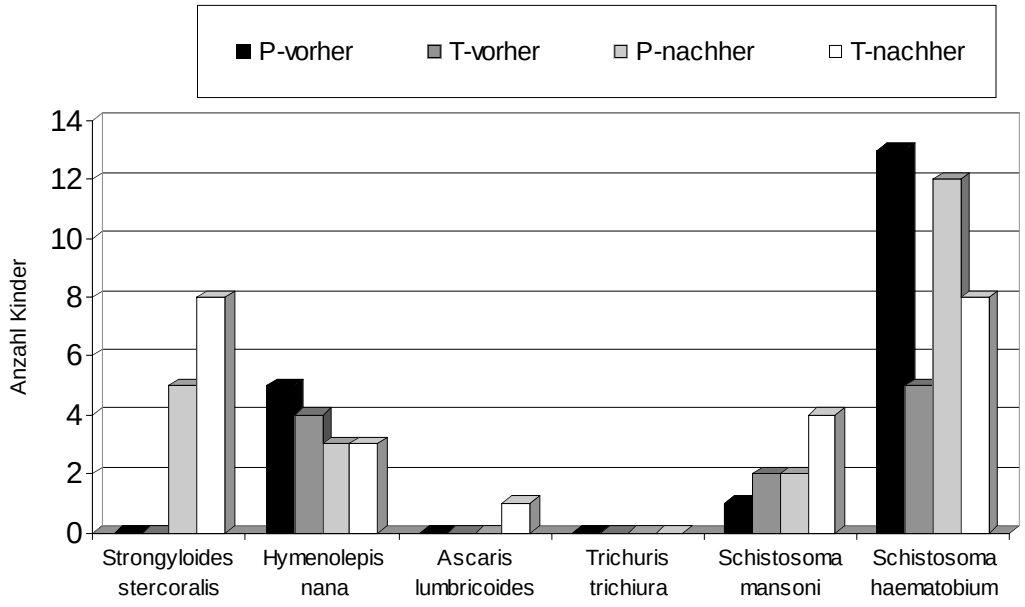


Abb. 7: Verteilung der Infektionen mit Helminthen bei den Probanden vor und nach Behandlung (P=Placebo, T=Therapie, ohne Hakenwurminfektion)

Die übrigen Helmintheninfektionen nahmen unabhängig von der Zugehörigkeit zur Placebo- oder Therapiegruppe im Untersuchungszeitraum ab bzw. zu. Es konnte sogar eine Zunahme in der Therapiegruppe beobachtet werden (Abb. 7).

3.1.4 Prävalenz der Hakenwurminfektion nach Behandlung

In der Behandlungsgruppe wurde ein Rückgang der Prävalenz der Hakenwurminfektionen um 30,2 % beobachtet. Von den 96 Kindern dieser Gruppe waren zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nur noch 67 infiziert.
In der Placebogruppe wurde ein Rückgang von 6,4 % beobachtet. Von den 94 Kindern dieser Gruppe waren zum zweiten Untersuchungszeitpunkt noch 88 Kinder infiziert (Abb. 8).

3.1.5 Infektionsintensitäten vor und nach Intervention

Die beobachteten Mediane der Eiausscheidung und entsprechenden Infektionsintensität der Probanden vor Intervention betrugen:

Placebogruppe: $\tilde{\chi}$ = 61 ep1/24g bzw. $\tilde{\chi}$ = 1464 epg
Spannweite=22-208 ep1/24g bzw. 528-4992 epg

Behandlungsgruppe: $\tilde{\chi}$ = 52 ep1/24g bzw. $\tilde{\chi}$ = 1248 epg
Spannweite=21-201 ep1/24g bzw.504-4824 epg

Beide Gruppen: $\tilde{\chi}$ = 56,5 ep1/24g bzw. $\tilde{\chi}$ = 1356 epg
Spannweite=21,5-204,5 ep1/24g bzw. 516-4908 epg

Um einen vollständigen Vergleich zu ähnlichen Studien zu ermöglichen, wurden trotz nicht rein normal verteilter Werte die Mittelwerte berechnet:

Placebogruppe: $\bar{\chi}$ = 71 ep1/24g bzw. $\bar{\chi}$ = 1704 epg

Behandlungsgruppe: $\bar{\chi}$ = 66,6 ep1/24g bzw. $\bar{\chi}$ = 1598 epg

Beide Gruppen: $\bar{\chi}$ = 68,8 ep1/24g bzw. $\bar{\chi}$ = 1651 epg

Im Allgemeinen ließ sich erkennen, dass die Hakenwurmbelastung eher niedrig war. 116 Kinder, das entspricht 61% der Probanden, hatten eine Eiausscheidung von weniger als 70 ep1/24g (<1680 epg). Es waren jedoch auch Eiausscheidungen bis zu 208 ep1/24g (4992 epg) vertreten. Die Anzahl der Probanden sank mit zunehmender Infektionsintensität. Es zeigte sich eine umgekehrt exponentielle Verteilung (Abb. 8).

Zusammenhänge zwischen dem Alter der Kinder und der Intensität der Hakenwurminfektion waren nicht zu erkennen.

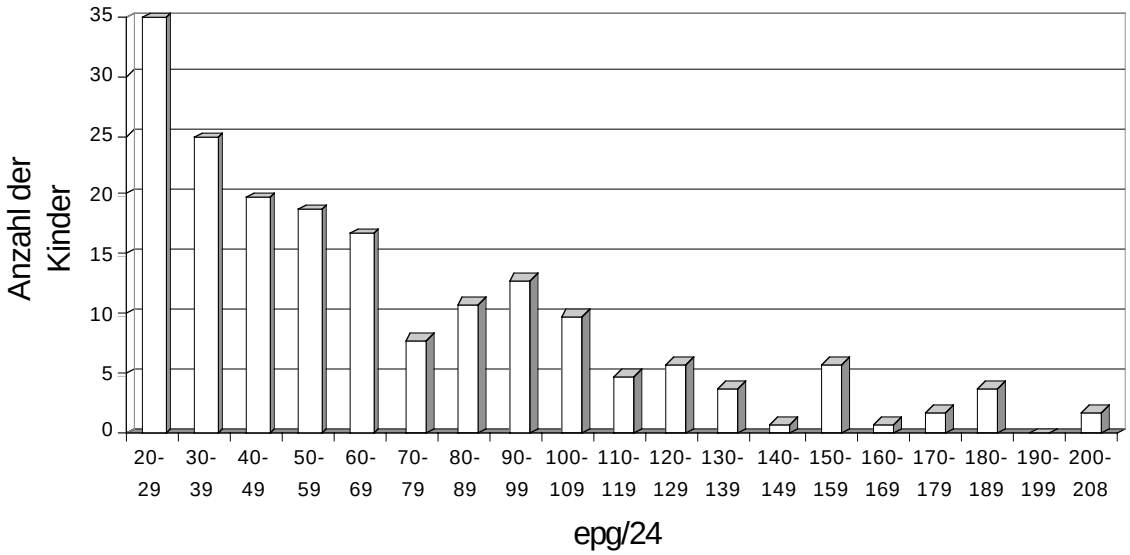


Abb. 8: Ausscheidung von Hakenwurmeiern bei den Probanden vor der Intervention

Beim Vergleich der beiden Gruppen war nach Medikamentengabe ein allgemeiner Rückgang der Eiausscheidung und somit Infektionsintensität zu beobachten, sowohl in der Behandlungsgruppe (LSM=-39,34 ep1/24g; 95%-KI

(-54,94;-23,74)) als auch in der Placebogruppe (LSM=-14,81 ep1/24g; 95%.KI (-29,36;-0,27)) (Abb. 9).

Eine Signifikanz bestand für den stärkeren Rückgang in der Behandlungsgruppe (p=0,0004; p(BH)=0,0012).

Um die Infektionsintensitäten mit denen der Ausgangssituation zu vergleichen, wurde ihr Rückgang in Prozent, aus oben genannten Gründen, sowohl als Mittelwert als auch als Median beschrieben:

Mediane:

Behandlungsgruppe: $\tilde{\chi}$ = 80,5%

Placebogruppe: $\tilde{\chi}$ = 39,7%

Mittelwerte:

Behandlungsgruppe: $\bar{\chi}$ = 66,3%

Placebogruppe: $\bar{\chi}$ = 18,8%

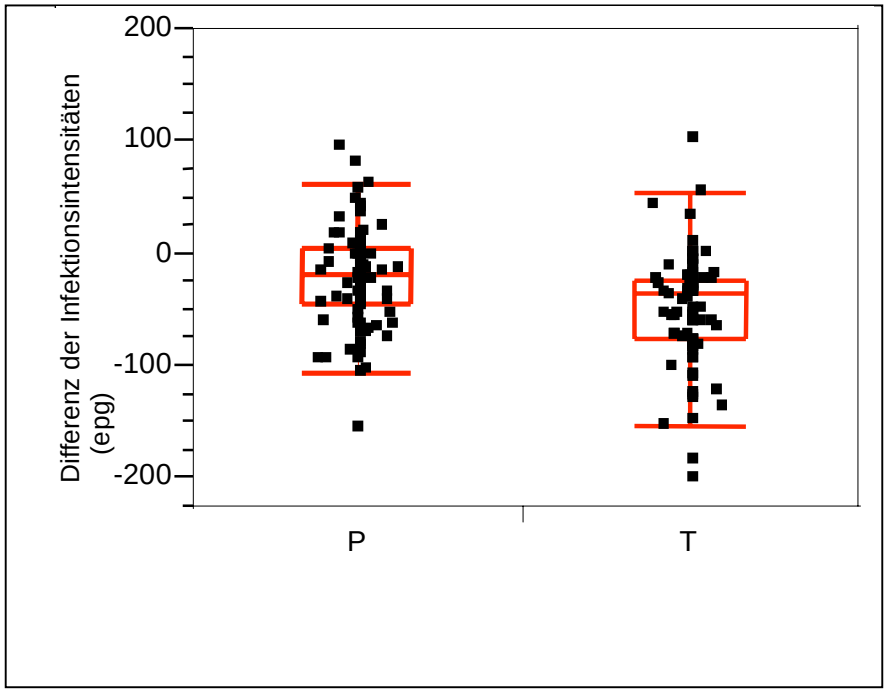


Abb. 9: Vergleich der Differenzen zwischen den Infektionsintensitäten vor und nach Intervention von Placebo- und Behandlungsgruppe

3.2 Körperliche Entwicklung und deren Veränderung bei den Probanden

3.2.1 Z-Scores der Probanden vor Intervention

Für die Z-Scores vor der Durchführung der Studie wurden folgende Mittelwerte und Konfidenzintervalle festgestellt:

Z-Scores Größe: $\bar{\chi}$ =-0,36; 95%-KI(-0,54;-0,19) (Abb. 10)

Z-Scores Gewicht: $\bar{\chi}$ =-0,67; 95%-KI(-0.82; -0,52) (Abb.11)

Z-Scores BMI: $\bar{\chi}$ =-0,58; 95%-KI(-0,69;-0,47) (Abb. 12)

Die Null ist in keinem der 95%-Konfidenzintervalle enthalten.

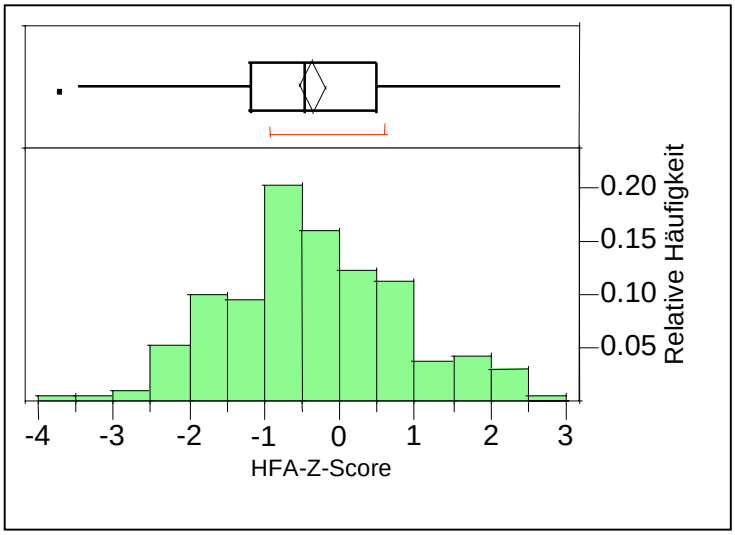


Abb. 10: Relative Häufigkeit des HFA-Z-Score

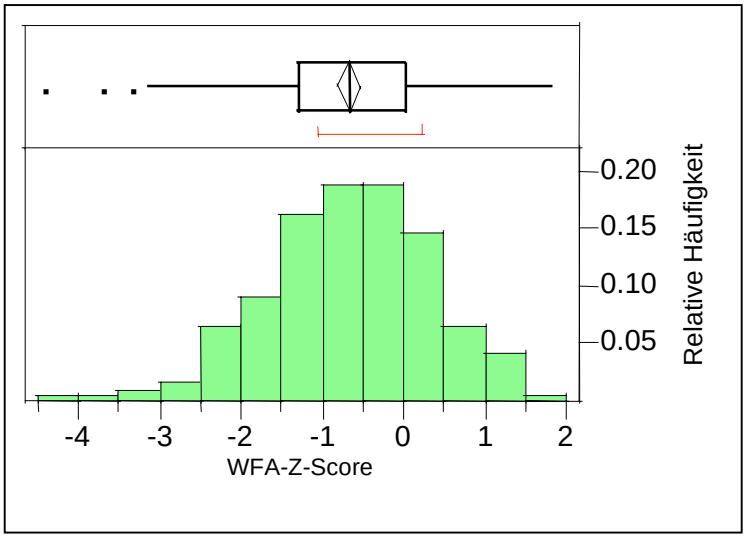


Abb. 11: Relative Häufigkeit des WFA-Z-Score

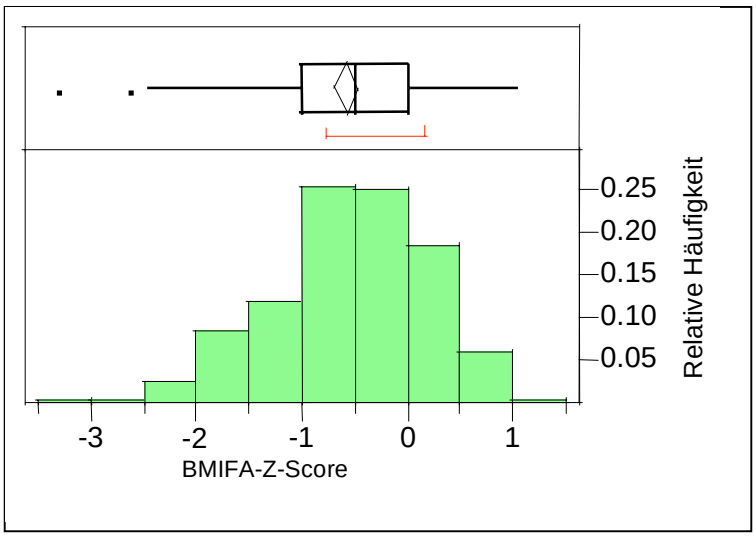


Abb. 12: Relative Häufigkeit des BMIFA-Z-Score

3.2.2 Körpergröße

Für die Parameter Größe, Gewicht, Body Mass Index, die Z-Scores dieser Parameter und Körperfett waren keine statistischen Tests durchgeführt worden und sie wurden demzufolge nur graphisch dargestellt und anhand der Mediane der beiden Gruppen verglichen.

Die Darstellung der Größendifferenzen zwischen Erst- und Zweituntersuchung im Vergleich von Behandlungs- und Placebogruppe zeigte, dass kein stärkerer Größenzuwachs in der Behandlungsgruppe stattgefunden hat (Abb. 13). Bei Betrachtung der Quantile ließ sich sogar ein durchschnittlich etwas stärkerer Größenzuwachs in der Placebogruppe beobachten (P: $\tilde{\chi}$ = 2.12 cm, T: $\tilde{\chi}$ = 1.95 cm).

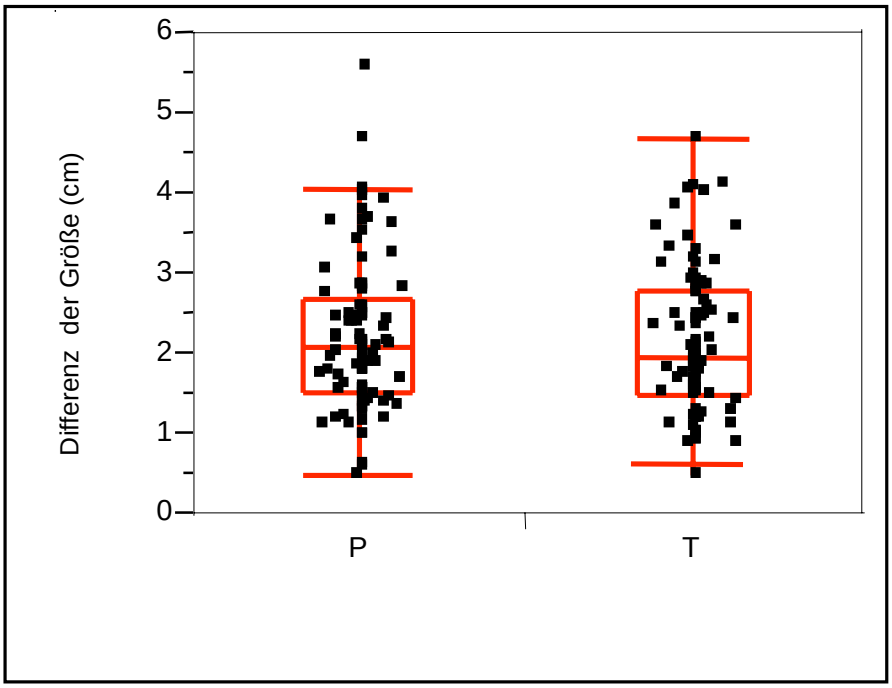


Abb. 13: Vergleich der Differenzen der Körpergrößen in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.2.3 Z-Scores der Größe-für-Alter-Werte (HFA)

Entsprechend der Ergebnisse der Größendifferenzen fand man bei den Differenzen der zugehörigen Z-Scores von HFA vor und nach Medikamenteneinnahme keinen erheblichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch hier war eine gering stärkere Zunahme in der Placebogruppe festzustellen (P: $\tilde{\chi}$ = 0.31, T: $\tilde{\chi}$ = 0.3) (Abb. 14).

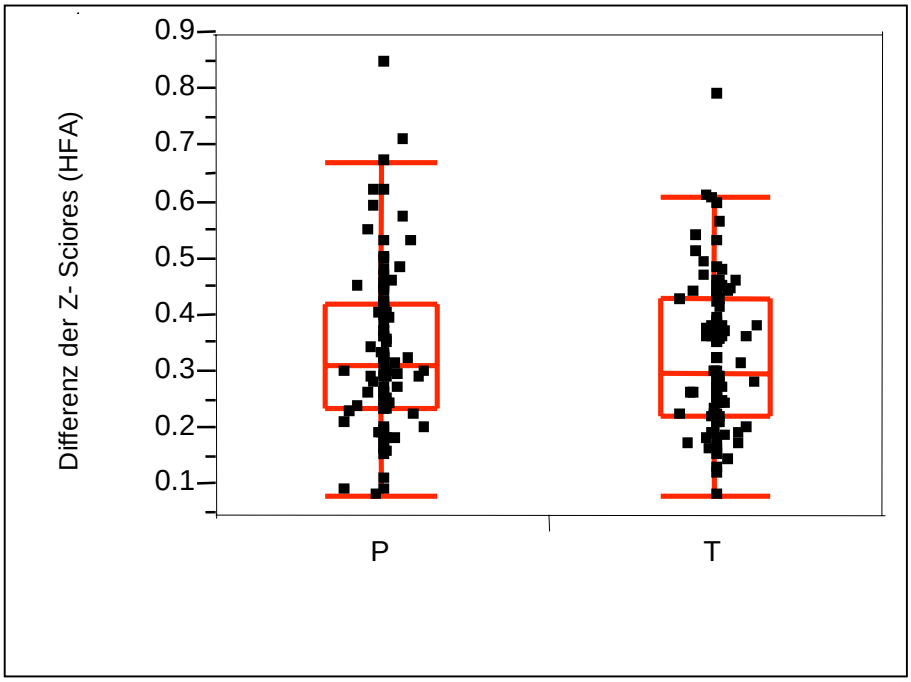


Abb. 14: Vergleich der Differenzen der Z-Scores von HFA in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.2.4 Körpergewicht

Hinsichtlich der Gewichtszunahme kam es bei einem Vergleich von Behandlungs- und Placebogruppe ebenfalls zu keinem bedeutenden Unterschied. In diesem Fall war die Gewichtszunahme bei der Behandlungsgruppe geringfügig höher (P: $\tilde{\chi}$ = 0.9 kg, T: $\tilde{\chi}$ = 1,05 kg) (Abb. 15).

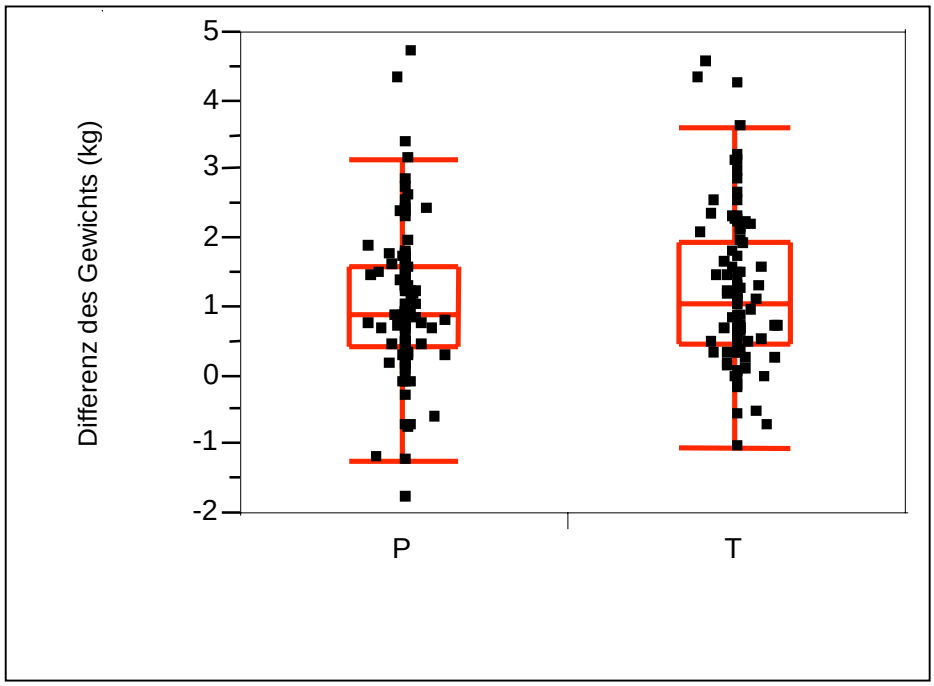


Abb. 15: Vergleich der Differenzen des Körpergewichts in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.2.5 Z-Scores der Gewicht-für-Alter-Werte (WFA)

Des Weiteren konnte bei den Z-Scores von WFA keine erheblich stärkere Zunahme in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe nachgewiesen werden. Die Quantile der Behandlungsgruppe lagen etwas höher wie die der Placebogruppe (P: $\tilde{\chi}$ = 0,18, T: $\tilde{\chi}$ = 0,21) (Abb. 16).

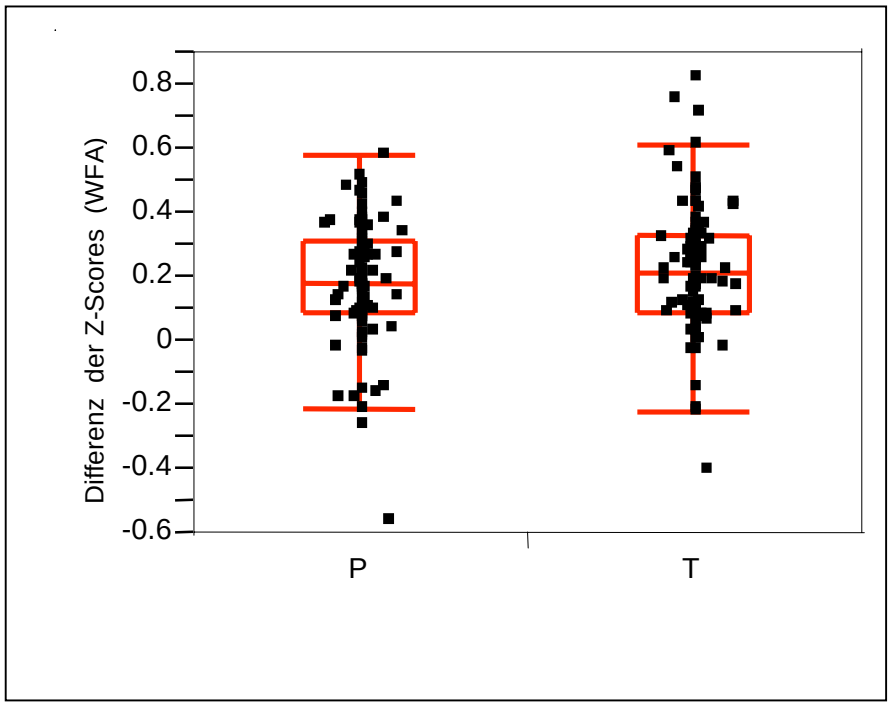


Abb. 16: Vergleich der Differenzen der Z-Scores von WFA in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.2.6 Body Mass Index

Die Untersuchung des Body Mass Index vor und nach Medikamenteneinnahme ergab keinen relevanten Unterschied zwischen Behandlungs- und Placebogruppe. Entgegen den Erwartungen zeigte sich auch hier eine sogar gering größere Differenz zwischen beiden Untersuchungen bei der Placebogruppe. In der Behandlungsgruppe nahm der Body Mass Index ab (P: $\tilde{\chi}$ = 0.001373, T: $\tilde{\chi}$ = −0.00045) (Abb. 17).

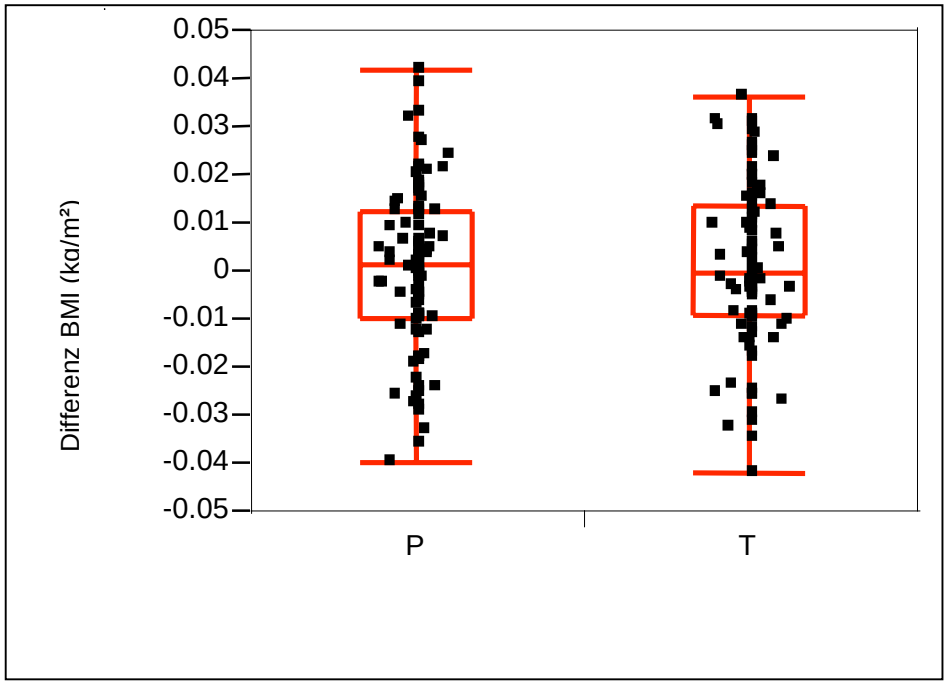


Abb. 17: Vergleich der Differenzen der Body Mass Indices in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.2.7 Z-Scores der Body Mass Index-für-Alter-Werte (BMIFA)

Auch hier zeichnete sich in beiden Gruppen kaum ein Unterschied vor und nach Behandlung ab. Die Differenz zwischen beiden Erhebungszeitpunkten war in der Behandlungsgruppe etwas höher als in der Placebogruppe (P: $\tilde{\chi}$ = 0, T: $\tilde{\chi}$ = 0.04) (Abb.18).

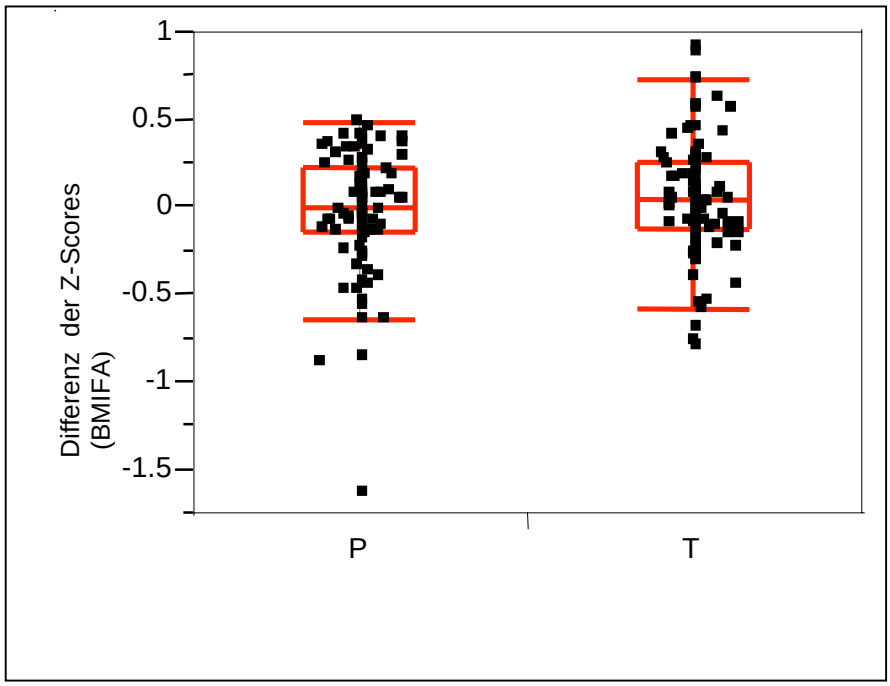


Abb. 18: Vergleich der Differenzen der Z-Scores von BMIFA in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.2.8 Hautfaltenmessung

Einen geringfügigen Unterschied zwischen Behandlungs- und Placebogruppe sah man in der graphischen Darstellung der Auswertung der Hautfaltenmessung. Hier war in der Behandlungsgruppe eine größere Differenz zwischen erster und zweiter Untersuchung als in der Placebogruppe zu erkennen (P: $\tilde{\chi}$ = 0.333333, T: $\tilde{\chi}$ = 0.666667) (Abb. 19).

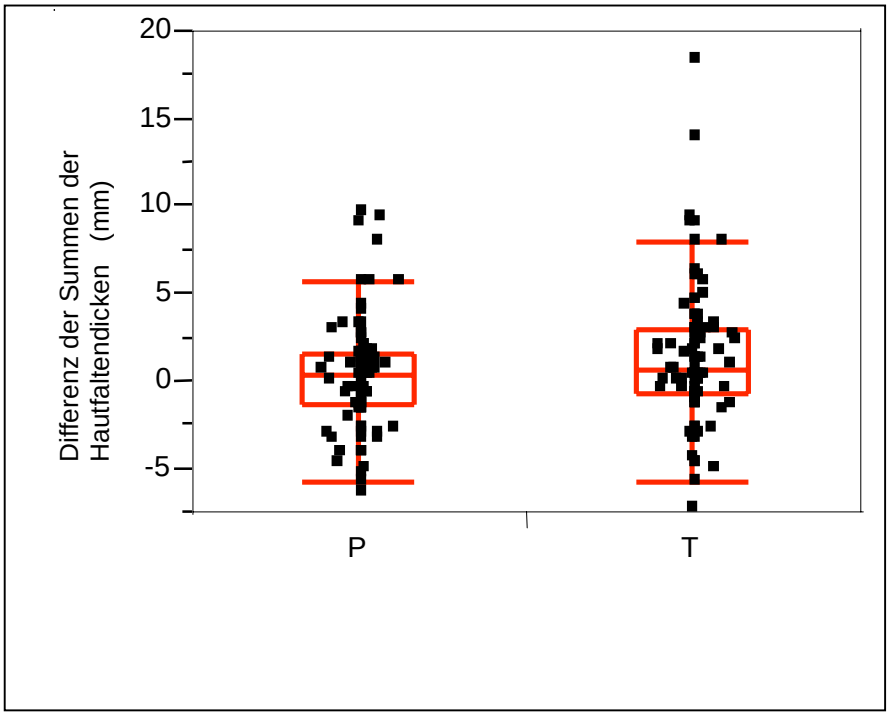


Abb. 19: Vergleich der Differenzen der Hautfaltenmessungen in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.3 Körperliche Leistungsfähigkeit der Probanden

3.3.1 Hämoglobin

Wiederum kein bedeutender Unterschied konnte bei dem Vergleich der Hämoglobinwerte vor und nach Medikamenteneinnahme zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Insgesamt wurde eine Zunahme des Hämoglobins in beiden Gruppen beobachtet (P: $\tilde{\chi}$ = 0.3, T: $\tilde{\chi}$ = 0.2) (Abb. 20).

Die Mediane und Mittelwerte der Hämoglobinwerte betrugen:

Vor Behandlung: P: $\tilde{\chi} = \overline{\chi} = 12{,}10$

T: $\tilde{\chi} = 12{,}10; \overline{\chi} = 12{,}15$

Nach Behandlung: P: $\tilde{\chi} = 12{,}45; \overline{\chi} = 12{,}46$

T: $\tilde{\chi} = 12{,}3;\ \overline{\chi} = 12{,}33$

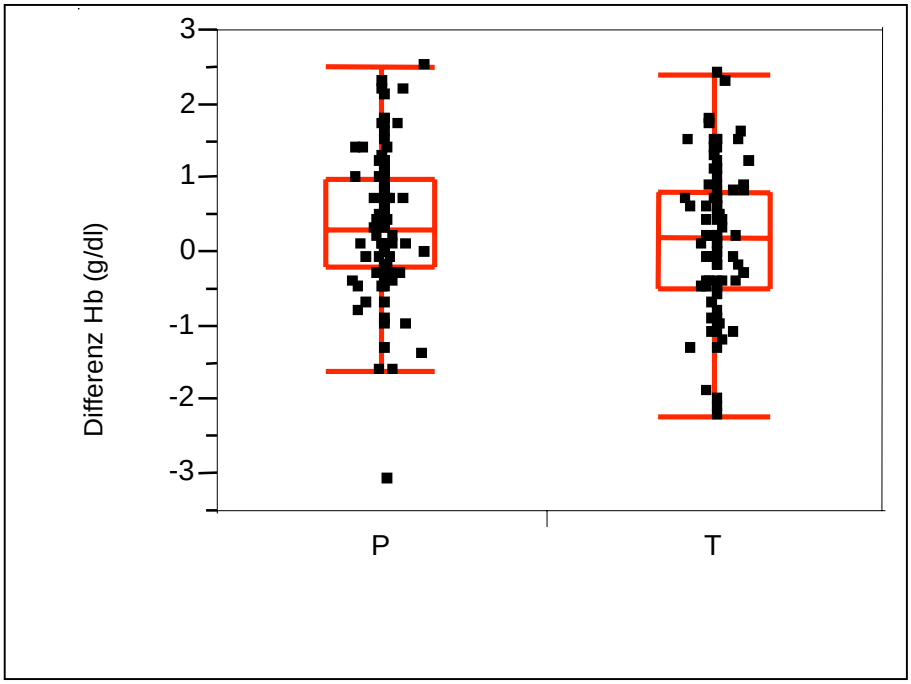


Abb. 20: Vergleich der Differenzen der Hämoglobinwerte in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.3.2 Herzfrequenz an der IAS

Die Herzfrequenz an der IAS wies in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe ebenso keine bedeutend größere Differenz auf (P: $\tilde{\chi}$ = -1.415; T: $\tilde{\chi}$ = -2) (Abb. 21).

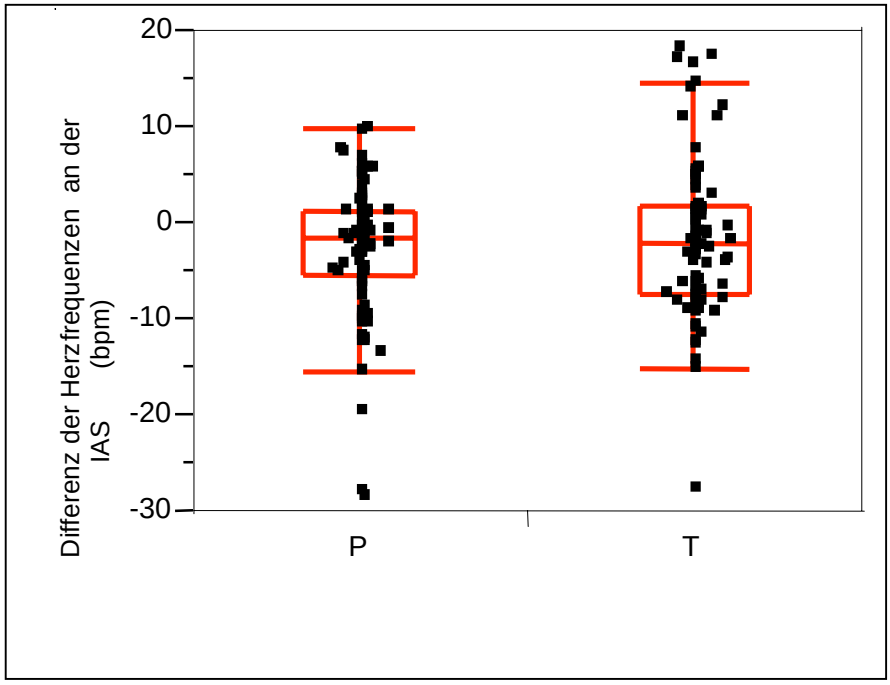


Abb. 21: Vergleich der Differenzen der Herzfrequenzen an der IAS in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.3.3 Individuelle anaerobe Schwelle (IAS)

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Vergleich der IAS-Differenzen der beiden Gruppen. (p=0,0060; p(BH)=0,012)
Während in der Placebogruppe nur eine leichte positive Veränderung eintrat (LSM=0,096 mmol/l; 95%-KI (0,35;0,16)), war in der Behandlungsgruppe eine deutliche Verbesserung des IAS-Wertes zu erkennen (LSM=0,527 mmol/l; 95%-KI (0,80;0,25) l) (Abb. 22).

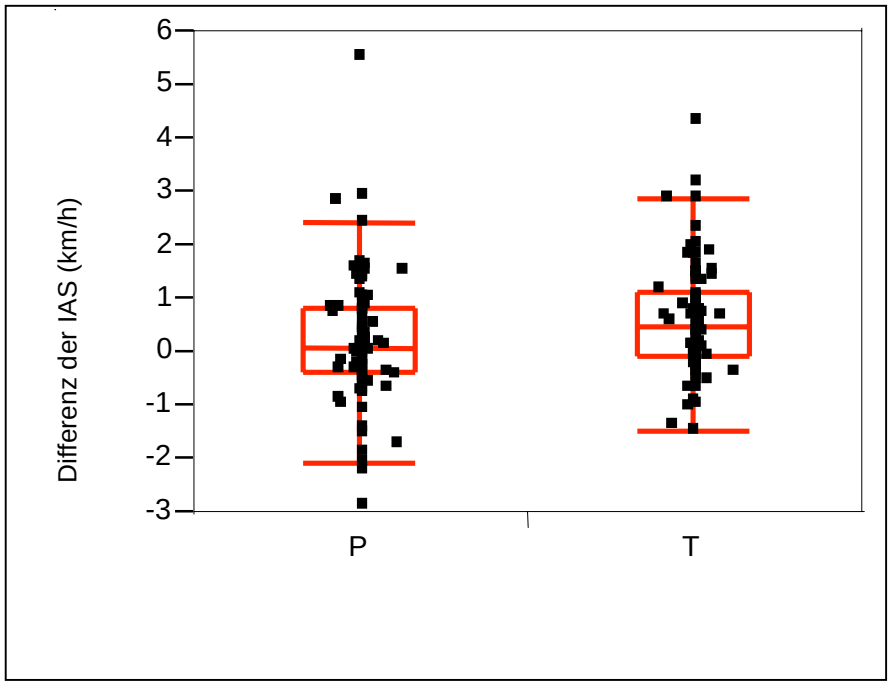


Abb. 22: Vergleich der Differenzen der IAS in der Placebo- und Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.3.4 Dauer der Stufentestlaufzeit

Kein signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der Laufzeiten der verschiedenen Gruppen vor und nach Behandlung dargestellt werden. (p=0,49) Die Veränderung verhielt sich in der Behandlungsgruppe (LSM=0,91 min; 95%-KI (1,40;0,43)) und in der Placebogruppe (LSM=0,77 min; 95%-KI (1,22;0,31)) ungefähr gleich. Insgesamt wurde eine Verlängerung der Laufzeit festgestellt (Abb. 23).

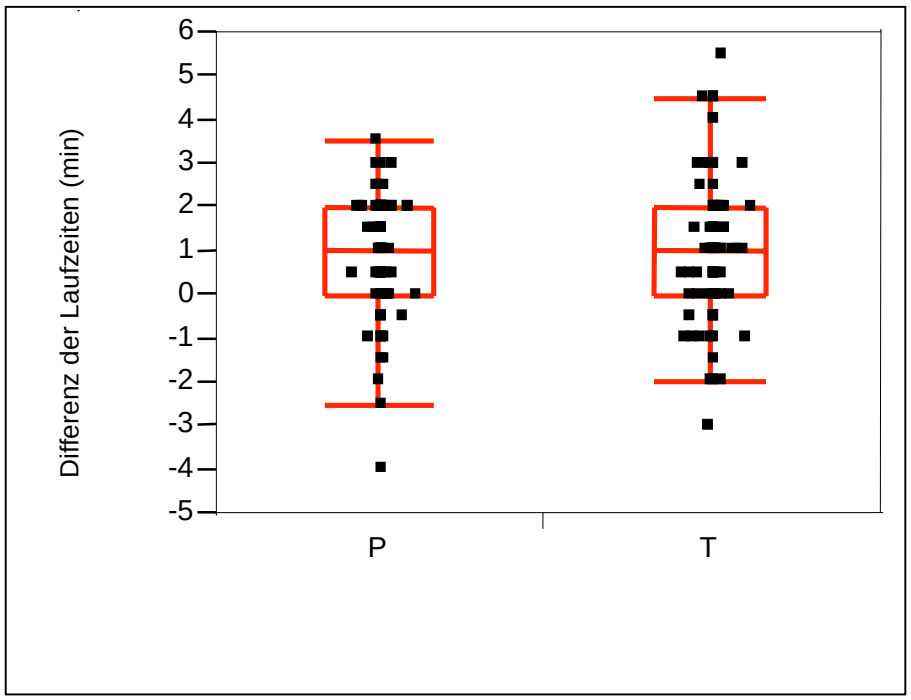


Abb. 23: Vergleich der Differenzen der Laufzeiten in der Placebo- und der Behandlungsgruppe vor und nach Intervention

3.4 Untersuchung von möglichen Zusammenhängen zwischen untersuchten Parametern

Bei Veranschaulichung von eventuellen Zusammenhängen zwischen:

- Infektionsintensitätsrückgang und Veränderung IAS
- Infektionsintensität und Hämoglobinstatus
- Infektionsintensitätsrückgang und Veränderung des Hämoglobinstatus
- Hämoglobin und IAS
- Veränderung Hämoglobin und Veränderung IAS
- Hämoglobin und Zeit
- Veränderung Hämoglobin und Veränderung Zeit

konnten solche nicht erkannt werden. Die Punktestreuung in den Scatterplots war sehr groß und es konnte kein Trend erkannt werden.

4 Diskussion

In der Diskussion soll zuerst die besondere Situation in Togo angesprochen werden, die bei der Durchführung beachtet werden musste, danach die parasitologische Ausgangslage, der Behandlungserfolg und folgend seine Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung und Leistungsfähigkeit.

4.1. Machbarkeit unter afrikanischen Bedingungen

Um eine solche Studie unter afrikanischen bzw. togoischen Bedingungen durchzuführen, musste eine weitaus längere Vorbereitungszeit veranschlagt werden. Auch während der Durchführung konnte es immer wieder zu Verzögerungen kommen wie z. B. durch wiederholte Stromausfälle oder wetterbedingte Behinderung des Transports der Kinder von den Schulen ins Krankenhaus. Dies setzt eine gewisse Flexibilität im Studienablauf und in den Arbeitszeiten voraus. Auch mit Hindernissen durch Zugehörigkeit zu anderen Religionen und Ausübung von Bräuchen durch die Familien, wie z. B. besonderen Feiertagen oder der Einhaltung des Fastenmonats Ramadan musste gerechnet werden. Die Bedingungen, unter denen die Kinder leben, waren sehr unterschiedlich und nicht vergleichbar mit denen in Deutschland aufwachsender Kinder. Um vergleichbare Ausgangsbedingungen zu erreichen, musste z. B. bedacht werden, dass alle Kinder vor der Durchführung des Leistungstests ein Frühstück bekamen.

Dennoch ließ sich unsere Studie unter gegebenen Vorraussetzungen und mit der richtigen Planung gut durchführen. Die Rahmenbedingungen waren durch die Einbettung in ein Graduiertenkolleg der DFG und die Angliederung an eine Außenstation des Instituts für Tropenmedizin Tübingen, die schon viele Jahre Erfahrung im Feld hatte, gegeben. Durch die Bedeutung der gestellten Public

Health Frage war die Bereitschaft und das Interesse der lokalen Behörden und der GTZ, sich an der Studie zu beteiligen, ideal. Die Compliance der Eltern und die Motivation der Kinder waren weitaus größer als man es z. B. oft bei vergleichbaren Studien in Mitteleuropa erlebt und vereinfachten die Umsetzung der Studie sehr.

4.2 Parasitologische Untersuchung der Probanden und Behandlung der Hakenwurminfektion

4.2.1 Prävalenzen der Helminthosen

Eine Hakenwurminfektion ist in der untersuchten Grundgesamtheit (Schulkinder im Alter von 6-14 Jahren) mit Abstand die häufigste Helminthose (46,4%). Diese hohe Prävalenz der Hakenwurminfektionen bei Schulkindern macht noch einmal deutlich, über die Auswirkungen einer Hakenwurminfektion auf Schulkinder in einer Studie mehr Klarheit erlangen zu müssen.
Zu den weiteren recht häufig auftretenden Helminthen zählen *S. haematobium* (6,8%) und *S. stercoralis* (6,1%). Parasiten wie *A. lumbricoides* (0, 7%) und *T. trichiura* (0,9%), die in anderen Studien eine viel höhere Prävalenz zeigten[52,53,54,55], weisen hier nur ein geringes Vorkommen auf. Der Grund hierfür ist unklar.

Zu den Ursachen für die insgesamt hohe parasitäre Durchseuchung zählen sicherlich die mangelhaften sanitären Anlagen in Schulen und teils auch Wohnhäusern. Die Verhältnisse, in denen die Kinder aufwachsen, sind meist sehr einfach. Außerdem besteht eine geringe Aufklärung der Eltern hinsichtlich helminthärer Infektionen, deren Infektionswege und ihrer Auswirkungen. Die

Kinder tragen häufig kein Schuhwerk und kennen keine hygienischen Vorsichtsmaßnahmen.

Vor Behandlung wurde bei den ausgewählten Probanden ein prozentual höheres Vorkommen von *H. nana* (4,7%), *S. haematobium* (9,5%) und *S. mansoni* (1,6%) als bei der untersuchten Grundgesamtheit festgestellt. Möglicherweise haben Kinder mit einer Hakenwurminfektion gleichzeitig ein erhöhtes Expositionsrisiko für die genannten Helminthen, weil diese bei ähnlichem Milieu, Klima, feuchtem Boden oder ähnlicher Wohnsituation der Kinder zu erwarten sind.
Ein erhöhtes Infektionsrisiko ließe sich aber auch durch die Herabsetzung der Abwehrkräfte oder allgemeinen Schwächung erklären, die Hakenwürmer durch eine hervorgerufene Anämie verursachen.

4.2.2 Prävalenzen und Intensitäten der Hakenwurminfektion

Die insgesamt eher niedrige Infektionsintensität der Kinder bei Studienbeginn könnte teilweise mit dessen Zeitpunkt zusammenhängen. Die Studie wurde im Januar begonnen, was in der Zentralregion Togos mit der Mitte der Trockenzeit zusammenfällt. Die Neu- und Superinfektionen sind zu diesem Zeitpunkt gering.
Im Durchschnitt ließ sich bei den Kindern zu Beginn der Studie eine Eiausscheidung von im Mittelwert 69 ep1/24g beobachten, das entspricht 1651 epg. Der Median dagegen lag etwas niedriger bei 56,5 ep1/24g bzw. 1356 epg. Dies zeigt, dass in der Studie zwar vornehmlich Kinder mit niedrigen Hakenwurmbelastungen teilgenommen hatten, jedoch auch einige mit höheren Belastungen, welche den Mittelwert stark, den Median jedoch nur kaum beeinflussten. Diese Verteilung entspricht der normalen Verteilung von Parasiten, die kumulativ erworben werden, wie sie Crofton in einer Studie beschreibt.[11] Danach werden bei solchen Infektionen auffallend viele Parasiten

durch nur wenige Individuen beherbergt, häufig mehr als die Hälfte der gesamten Parasitenpopulation.
Um unsere Studien mit ähnlichen Studien vergleichen zu können, wurde der Mittelwert trotz fehlender Normalverteilung berechnet. Beim Vergleich des Mittelwerts und Medians der Ausgangsbelastungen zeigt sich, dass der arithmetische Mittelwert der Ausgangsbelastung in unserer Studie sehr niedrig war, während der Median sich ähnlich wie in den anderen Studien verhielt, (Tab. 2). Der höhere Mittelwert ist dadurch zu erklären, dass an diesen Studien einige wenige Individuen mit einer ausgesprochen hohen Wurmbelastung teilgenommen hatten.

Das Therapieergebnis war unbefriedigend, denn der Rückgang von Prävalenz und Infektionsintensität war in unserer Studie weitaus niedriger als erwartet. Im Vergleich zu den von der WHO beschriebenen Erwartungswerten (Prävalenzrückgang: 57% - 95%, Eizahlreduktionsrate: 73 – 99%, s. o.) ist ein Rückgang der Prävalenz um 30,2% und der Eizahlen um 66,3% in der Behandlungsgruppe und einem Prävalenzrückgang von 6,4% und einer Eizahlreduktion von 18,8% in der Placebogruppe als gering einzuschätzen.

Auch der Rückgang der Prävalenz und Infektionsintensität war auch deutlich niedriger im Vergleich mit anderen Studien. Bei Verwendung einer Albendazoldosis von 600 mg in der Studie von Stephenson et al.[53] konnte vier Monate später ein Rückgang der Prävalenz um 52% und eine Eizahlreduktion von 81% in der Behandlungsgruppe gegenüber einer Prävalenzzunahme von 4% und einer Eizahlzunahme um 31% in der Placebogruppe beobachtet werden.
In einer anderen Studie beobachten Stephenson et al.[55] nach einer Behandlung mit 400 mg Albendazol nach 6 Monaten in der Behandlungsgruppe zwar eine Prävalenzabnahme von nur 18%, jedoch eine Eizahlreduktion von 67% bei

einer Prävalenzzunahme von 10% und einer Eizahlzunahme von 55% in der Placebogruppe.
Erstaunliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Adams et al.[1]. Hier erreichte man in der Behandlungsgruppe durch die Gabe einer 400-mg Dosis Albendazol einen Rückgang der Prävalenz um 93% und der Infektionsintensität um 100% gegenüber einer Prävalenzabnahme von 8% und einer Intensitätsabnahme um 11% in der Placebogruppe.
Einen detaillierten Überblick über diese Studien liefert Tabelle 2.

Tab. 2 Vergleich Prävalenz und Hakenwurmbelastung mit verschiedenen anderen Studien jeweils in Behandlungs- und Placebogruppe (T bzw. P). Negative Zahlen bedeuten eine Zunahme.

Studie	Grup-pe	Rückgang Prävalenz (%)	Mittelwert Infektionsintensität Vor Behandlung	Eizahl-reduktion (%)	Median Infektionsintensität Vor Behandlung	Eizahl-reduktion (%)
Aktuelle Studie	T	30,2	1598	66,3	1248	80,5
	P	6.4	1704	18,8	1464	39,7
Stephenson et al (1989)	T	18	3607	67	384	
	P	-10	2795	-55	1183	
Stephenson et al (1990)	T	39	6235	80	1027	
	P	-7	6221	-17	1141	
Stephenson et Al (1993b)	T	52	3023	81	1704	99
	P	-4	3693	-31	1384	-48
Adams et al (1994)	T	8	4970	100	1229	100
	P	93	4773	11	1701	40

An eine hohe Reinfektionsrate als Ursache für einen geringen Rückgang von Prävalenz und Infektionsintensität lässt eine Studie von Guyatt et al.[25] denken, in der eine starke Zunahme sowohl der Prävalenz als auch der Infektionsintensität im Zeitraum von 6 Wochen bis 10 Monate nach der Behandlung beschrieben wird. Nach 15 Monaten war dort die Prävalenz vor Behandlung fast wieder erreicht. Aufgrund des parallelen Rückgangs in der Placebogruppe unserer Studie kommt dies jedoch nicht in Frage. Hier wäre

ansonsten eine Zunahme der Prävalenz und der Infektionsintensität zu erwarten gewesen.

Die Prävalenz ist offenbar der schlechtere Parameter für solche Studien, da hierbei lediglich positive und negative Patienten unterschieden werden, unabhängig von der Höhe oder Veränderung der Parasitenlast.

Als mögliche Ursache kommt eine unerwartet ineffiziente Wirkung der 400 mg – Dosis Albendazol auf die Hakenwurminfektion in Betracht, für die die Gründe allerdings im Unklaren bleiben. Die WHO beschreibt eine mögliche Resistenzenentwicklung von Hakenwürmern gegen Medikamente mit anthelminthischer Wirkung.[62] Hierüber ist in Togo aber nichts bekannt.

Eine fehlerhafte Erfassung der Parasiten oder falsche Diagnose muss als weitere Möglichkeit in Erwägung gezogen werden. Eine Studie von Pit et al.[41] beschreibt, dass in Nordtogo 29% der Bevölkerung mit *Oesophagostomum bifurcum* infiziert sind, eingeschlossen Kinder im Grundschulalter, und diese Infektion anhand der Eier im Stuhl leicht mit einer Hakenwurminfektion verwechselt werden kann. Allerdings spricht dieser Parasit ebenfalls auf Albendazol an.[33,59] Somit muss dies als Begründung für eine geringere Wirkung von Albendazol durch falsche Diagnose in Frage gestellt werden.

Es ist denkbar, dass die Wirkung von Albendazol erst deutlicher zutage tritt, wenn nicht nur überwiegend leichte, sondern auch schwere Infektionen behandelt und mitberücksichtigt werden, was für die anderen Studien zutrifft. (Tab. 2) Auch mehrere Zwischenbehandlungen hätten den Therapieerfolg in der Behandlungsgruppe eventuell verbessern können.

Die Altersverteilung der teilnehmenden Kinder entspricht proportional der Altersverteilung in den Klassen zwei bis fünf. Ein Einfluss des Alters auf die Hakenwurminfektionen war nicht zu erkennen.
Eines der Kinder wurde bei der Auswertung des Rückgangs der Infektionsintensität aus statistischen Gründen nicht einbezogen. Der Grund dafür war eine sehr große Differenz der Infektionsintensität zwischen erstem und zweitem Durchlauf, die theoretisch zwar möglich wäre, die Normalverteilung aber zu stark beeinflusst, um ordnungsgemäß zu testen. In die Auswertung wurden also 189 Kinder eingeschlossen. Der p-Wert verhielt sich aber gleich wie bei Berücksichtigung aller 190 Kinder.

4.3 Körperliche Entwicklung und deren Veränderung bei den Probanden

Die drei Z-Scores der anthropometrischen Größen HFA, WFA und BMIFA der Probanden zeigten vor Behandlung alle durchschnittlich einen Wert kleiner Null (Größe = -0,36; Gewicht = -0,67; BMI = -0,58), d.h. altersbezogen waren Größe, Gewicht und BMI geringer als in der Referenzpopulation.
Dies wies auf eine mangelnde Gesundheit oder Ernährung hin, die die Entwicklung der Kinder beeinflusst hatte. Trotz der geringen Infektionsintensität der Probanden könnte die auffällige verzögerte Entwicklung durch eine langjährige chronische Infektion mit Hakenwürmern verursacht worden sein, konnte jedoch nicht bewiesen werden.

Der Vergleich der jeweiligen Mediane von Größe, Gewicht, BMI, HFA, WFA und BMIFA zeigt nach einer Behandlung mit Albendazol keine deutliche Verbesserung der Parameter. Günstige Auswirkungen auf diese Parameter durch die Behandlung sind damit aber nicht auszuschließen.
Die Infektionsintensität war bei unseren Probanden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung vergleichsweise niedrig. Bei einer stärkeren Intensität,

einer stärkeren Prävalenzabnahme bzw. Eizahlreduktion durch Behandlung oder über einen längeren Untersuchungszeitraum ließe sich eine Wirkung vermutlich klarer erkennen.

So wurde eine von Stephenson et al.[53,55] vier Monate bzw. 6 Monate, nach einer Albendazolbehandlung signifikante Zunahme von Größe, Gewicht, HFA und WFA festgestellt. In einer weiteren Studie konnten sie nach 8 Monaten eine signifikante Zunahme von Gewicht und WFA erkennen, nicht jedoch von Größe und HFA.[52] Überdies konnte in der Studie von Adams et al.[1] nach dreimaliger Behandlung mit 400 mg Albendazol in einem Zeitraum von 9 Wochen zwar eine signifikante Zunahme von Gewicht und WFA beobachtet werden, nicht jedoch von Größe und HFA. In diesen Studien waren die Grenzwerte hinsichtlich der Infektionsintensität deutlich höher festgelegt worden(20000 epg). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass bei den Schulkindern in diesen Studien mehrere Albendazol-sensible Wurminfektionen gleichzeitig therapiert wurden und somit ein kumulativer Effekt der simultanen Behandlung nicht ausgeschlossen werden konnte. Außerdem war bei diesen Studien der Zeitraum nach dem die Folgeuntersuchung stattfand meist bedeutend länger.

Auch bei der Hautfaltenmessung konnte, anders als in den zuvor genannten Studien von Adams und Stephenson[1,52,53,55], kein großer Unterschied zwischen Placebo- und Behandlungsgruppe festgestellt werden. Dies könnte an einem methodischen Mangel liegen, wie erst später deutlich wurde.
Um ein exakteres Ergebnis zu erreichen, hätte die Hautfaltendicke mit einer Genauigkeit von 0.5 mm anstatt von 1 mm erhoben werden müssen.
Des Weiteren gibt es Möglichkeiten, durch die Bestimmung zusätzlicher Parameter, die Messungen altersbezogen auszuwerten. Bei der Methode nach Deurenberg et al.[17] werden die Werte der Hautfaltendicke am Bizeps und suprailiakal, mit berücksichtigt. Dem Alter der Kinder wird bei der Körperfettberechnung Rechnung getragen. Auch die Methode nach Slaughter

et al.[48] berücksichtigt dies, indem Reifezeichen wie Schambehaarung und Brustentwicklung mit in die Körperfettberechnung einfließen.

4.4 Körperliche Leistungsfähigkeit und deren Veränderung bei den Probanden

4.4.1 Hämoglobin

Der durchschnittliche Hämoglobinwert im Blut beträgt bei gesunden wohlernährten Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren 13,5 g/dl.[50] Für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren ist er also noch etwas höher anzusetzen. Somit ist der durchschnittliche Wert von 12,1 g/dl, wie er bei der Untersuchung vor Behandlung festgestellt wurde, insgesamt erniedrigt. Dies wird aber noch nicht als Anämie angesehen. Ob dieser niedrige Wert mit einer Hakenwurminfektion in Zusammenhang steht, konnte durch die Studie nicht nachgewiesen werden, liegt jedoch nahe. Bei höheren Ausgangsinfektionsintensitäten wären vermutlich schwerere Anämien zu erwarten gewesen, da das Ausmaß des intestinalen Blutverlustes stark mit der Wurmlast und Eiausscheidung korreliert. [23,36,43,58]

In der Behandlungsgruppe wurde nach Therapie mit durchschnittlichen Untersuchungswerten von 12,3 g/dl keine vermehrte Zunahme des Hämoglobins im Vergleich mit der Placebogruppe (12,45 g/dl) in den Box-and-Whiskers-Plots beobachtet.
Dies könnte einerseits auf die niedrige Hakenwurmbelastung oder eine schlechte Medikamentenwirkung zurückzuführen sein. Andererseits könnte sich in einem Zeitraum von 4 Monaten die Behandlung auf den Hämoglobinstatus noch nicht ausgewirkt haben. So wird z.B. in der Studie von Guyatt et al.[25] eine Verbesserung des anämischen Status durch Behandlung mit Albendazol erst nach 15 Monaten beobachtet.

In einer Studie von Beasley et al.[3] konnte eine Verbesserung des Hämoglobinstatus innerhalb von dreieinhalb Monaten nach einer Behandlung mit Albendazol und Praziquantel nur in der Gruppe der Kinder mit einer sehr starken Hakenwurminfektion (>5000 epg), nicht aber in der Gruppe mit geringerer Hakenwurmbelastung festgestellt werden.
Der Grund für den allgemeinen Anstieg des Hämoglobins in unserer Studie könnte ein systematischer Messfehler gewesen sein oder auch eine eisenhaltigere Ernährung während der beginnenden Regenzeit. Letzteres wird jedoch in der Literatur nicht beschrieben.

4.4.2 Herzfrequenz an der IAS

Wie die Graphik und die Mediane zeigen, konnte auch hier kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Es ist zu diskutieren, ob dieses negative Ergebnis seine Ursache in der geringeren Sensibilität der Herzfrequenz an der IAS für die körperliche Leistungsfähigkeit gegenüber der IAS selber findet oder eine medikamentöse Behandlung bei einer Hakenwurminfektion tatsächlich keinen Einfluss auf diesen Parameter zeigt.

Foster et al.[24] zeigen in einer Studie, dass die Herzfrequenz im Gegensatz zu den Laktatwerten im Blut keine systematische Veränderung in Beziehung zum Trainingszustand durchmacht. Dies wirft die Frage auf, ob eine gute oder weniger gute Leistungsfähigkeit durch eine Hakenwurminfektion die Herzfrequenz ebenso wenig beeinflusst.
Drei Studien, in denen eine Beeinflussung der Herzfrequenz durch die Behandlung einer Hakenwurminfektion nachgewiesen wird, sprechen eher dagegen.

In der Studie von Latham et al. [35] verbesserte sich bei den Probanden die Herzfrequenz in Ruhe und eine Punktezahl, die sich aus Herzfrequenzen zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Fitnesstest und der Belastungsdauer berechnete, nach einer Behandlung mit Metrifonate und Praziquantel gegen ihre Infektionen mit Hakenwürmern und *S. haematobium*.
In zwei Studien von Stephenson et al.[53,54], in der mit Albendazol gegen eine Dreifachinfektion mit Hakenwürmern, *A. lumbricoides* und *T. trichiura* behandelt wurde, verhält es sich ähnlich. In der Studie von 1990 konnte keine Verbesserung der Herzfrequenz in Ruhe nachgewiesen werden, dafür jedoch in der Studie 1993 wiederum Verbesserungen der Herzfrequenz in Ruhe und der Punktezahl.
Allerdings muss bedacht werden, dass es sich in einer dieser Studien um eine andere Behandlung und ansonsten um Mehrfachinfektionen der Probanden handelt. Uberdies wurde in allen drei Studien der Harvard Step Test verwendet. Mit Berücksichtigung dieser Studien wäre bei einem besseren Behandlungserfolg durch die medikamentöse Therapie eine Verbesserung der Herzfrequenz in der Therapiegruppe vorstellbar. Ob diese Verbesserung auch mit einer Therapie durch Albendazol und bei Durchführung des Stufenergometertests einträte, bleibt unklar.

4.4.3 Individuelle anaerobe Schwelle (IAS)

Es konnten auf Grund von Stromausfällen während der Analyse die Laktatwerte von 18 Kindern nicht ausgewertet werden und die Proben mussten verworfen werden. Außerdem wollte ein Kind beim zweiten Durchlauf keinen Belastungstest absolvieren. Zusätzlich wurden 2 Ausreißer nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen, weil die jeweiligen Veränderungen des IAS von der ersten zur zweiten Untersuchung unverhältnismäßig viel größer waren und deshalb ein Messfehler vermutet wurde. Beide Kinder zeigten einen

unregelmäßigen Laktatanstieg. Vermutlich war entweder die Koordination der Kinder beim ersten Durchlauf noch zu gering oder es wurde beim zweiten Durchlauf Schweiß mit einigen Blutproben vermischt. Die Laktatkonzentration in Schweiß ist wesentlich höher als im Blut, deswegen ist eine Vermischung des abgenommen Blutes mit Schweiß eine potente Fehlerquelle der Messung der Laktatkonzentration.[37]

Deswegen wurden nur die Messungen von 169 Kindern anhand einer Kovarianzanalyse ausgewertet. Es ergab sich eine signifikante Verbesserung in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe ($p=0,0060$; $p(BP)=0,012$).

Somit verursacht eine Behandlung mit 400 mg Albendazol eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Schulkindern mit einer Hakenwurminfektion.
Dies unterstreicht, dass die Laktatmessung für die Überprüfung der Leistungsfähigkeit der sensibelste der erhobenen Parameter ist. Nur mit diesem lässt sich eine Beeinflussung der Leistungsfähigkeit der Kinder durch eine Hakenwurminfektion nachweisen, auch bei geringer Infektion und einem geringem Rückgang der Intensität und der Prävalenz.

Es ist zu fragen, ob eine Gabe von Albendazol allein, unabhängig von der Hakenwurminfektion, eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit hervorgerufen haben könnte. Dies ist durch den Ausschluss von Kindern mit anderen Albendazol-sensiblen Infektionen eher unwahrscheinlich. Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit im Allgemeinen durch Albendazol ist nicht bekannt.

Auch hier bleibt die Frage offen, ob bei anderen Studienvoraussetzungen, was Infektionsintensität und bessere Medikamentenwirkung angeht, andere Ergebnisse hätten erzielt werden können.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist für diese Methode der Leistungsmessung nicht möglich, da sie im Rahmen einer Untersuchung der Leistungsfähigkeit bei Infektion mit Hakenwürmern oder anderen Parasiten in der Literatur noch nicht vorkommt.

4.4.4 Dauer der Stufentestlaufzeit

Die erreichte Laufzeit stellt eine im Belastungstest individuell erzielte Leistung dar. Im Gegensatz zur IAS ist sie motivationsabhängig, sagt aber trotzdem etwas über die körperliche Leistungsfähigkeit aus. In einer Studie von Röcker et al.[45] wird beschrieben, dass sich durch einen Laufbandtest mit Messung von IAS und der maximal erreichten Geschwindigkeit Aussagen über die Leistungsfähigkeit machen lassen. Die maximal erreichte Geschwindigkeit verlief in unserer Studie parallel zur Laufzeit. Je länger die Laufzeit war, desto höher war die Geschwindigkeit. Somit konnte die Laufzeit als Parameter für die die maximal erreichte Geschwindigkeit stehen.
Auch in anderen Studien wird die maximal erbrachte Leistung vor Abbruch zur Aussage über die körperliche Leistungsfähigkeit benutzt.[5,68]

Die allgemeine Zunahme der Laufzeit, sowohl in der Behandlungs- als auch in der Placebogruppe, ist auf die Gewöhnung der Kinder an das Laufband und gewonnene Sicherheit nach dem ersten Durchlauf zurückzuführen. Für eine allgemeine Verbesserung der Leistungsfähigkeit beim zweiten Untersuchungsdurchlauf gibt es sonst keine Erklärung.

Es konnte kein bedeutender Unterschied der Laufzeitverbesserung zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden, was als weiterer Hinweis auf die größere Sensibilität des Parameters des IAS-Werts gelten könnte. Dafür spricht

auch die Studie von Röcker et al.[45] bei der die IAS eine höhere Korrelation zur jeweiligen Leistung zeigte als die maximale Laufbandgeschwindigkeit.

4.4.5 Laufbandergometertest

Wie oben erwähnt, wurde in dieser Studie auf das modernere Verfahren eines Laufbandergometertests zurückgegriffen und nicht auf den in den vorausgegangenen Studien benutzte Harvard Step Test.[53,54]

Bei diesem Test müssen die Probanden fünf Minuten einen Kasten von 50 cm Höhe im Rhythmus von 1x pro 2 Sekunden besteigen. Danach wird in bestimmten Abständen die Pulsfrequenz gemessen, um die Erholungsfähigkeit des Probanden zu testen.
Ein bedeutender Nachteil ist seine Motivationsabhängigkeit. Je nachdem wie sehr die Kinder motiviert sind, werden sie den Test bis zum Ende der 5 Minuten durchführen. Demzufolge würden unmotivierte Kinder von vorneherein vorzeitig ausscheiden. Wenn man in Betracht zieht, dass mangelnde Motivation mit einer Hakenwurminfektion in Zusammenhang stehen kann, könnte das Ergebnis deutlich verfälscht werden.
Gleichzeitig ist es für Kinder schwierig, während der gesamten Zeit einen gleichmäßigen Schrittrhythmus einzuhalten und damit die Reliabilität bzw. die Validität dieses Tests durch unterschiedliche Pulsraten fraglich.[66]
Abgesehen davon ist auch die Einhaltung des Schrittrhythmus ebenso von der Motivation der teilnehmenden Kinder abhängig.

Wegen dieser Mängel gilt der Harvard Step Test als veraltet. Diagnostische Leistungsprüfungen werden in modernen Einrichtungen heutzutage fast immer mit Ergometertests durchgeführt, die es erlauben, messbare Funktionsparameter einer objektiven Bewertung zu unterziehen.[4,17] Die

Reproduzierbarkeit der individuellen anaeroben Stufe (s. u.) ist bei diesem Verfahren bei einem Variationskoeffizient kleiner als 2% sehr gut.[21,40]
Ein standardisierter Test mit Stufenschema lässt eine von den Probanden unabhängige Leistungssteigerung zu, indem das Laufband nach einem bestimmten Zeitintervall schneller wird, und das Testergebnis ist unabhängig vom Zeitpunkt des Abbruchs. Außerdem stellt die Herzfrequenz nicht die einzig mögliche Messgröße dar, denn auch der Blutlaktatverlauf, welcher in der heutigen Leistungsdiagnostik einen viel größeren Stellenwert innehat, kann untersucht werden.
Die Leistungsdiagnostik anhand von Laktatmessungen hat sich als ein Verfahren erwiesen, welches eine gute Übereinstimmung zwischen empirischer und abgeleiteter Ausdauerleistungsgrenze und eine sehr gute Reproduzierbarkeit, insbesondere durch eine geringe Empfindlichkeit gegen unterschiedliches Anfangs- und Basislaktat, besitzt.[9,20]

Wegen des geringen Behandlungserfolges konnte in dieser Studie nicht sicher geklärt werden, ob die Durchführung eines Stufenergometertest ein sensibles Verfahren zur Erfassung einer Leistungsverbesserung nach medikamentöser Behandlung einer parasitären Infektion ist.
So konnten in unserer Studie bei der Herzfrequenz an der IAS und der Laufzeit keine Leistungsverbesserung durch die anthelminthische Therapie nachgewiesen werden.
In den beiden Studien[53,54], in denen die Leistungsfähigkeit anhand eines Harvard Step Tests untersucht wurde, war Behandlung der Hakenwurminfektion mit Albendazol wesentlich erfolgreicher gewesen als bei unseren Probanden. In ihnen wurden Auswirkungen dieser Therapie auf die Herzfrequenz beschrieben.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass trotz des geringen Behandlungserfolges in unserer Studie ein Effekt auf die IAS beobachtet werden konnte. Dies könnte für die hohe Sensibilität dieses Parameters bei der Erfassung der

Leistungsverbesserung nach medikamentöser Therapie einer parasitären Infektion sprechen.

4.4.6 Mögliche Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern

Als Grund für die fehlenden Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern wie z. B. zwischen Infektionsrückgang und Veränderung der IAS nach Behandlung oder zwischen Infektionsintensität und Hämoglobinstatus wird ebenso der niedrige Ausgangsinfektionsstatus der Kinder und der geringe Behandlungserfolg erachtet.

4.5 Methodenkritik

Die zur Studie zugelassenen Kinder hatten aus genannten ethischen Gründen alle eine Infektionsintensität bei der die Eiausscheidung unter 5000 epg lag. Das entspricht einer moderaten bzw. leichten Infektion (<1000) epg.[58] Im Nachhinein erwies sich diese Grenze als zu niedrig. Ein Einschluss von Kindern mit einer schwereren Hakenwurminfektion (>5000 epg) wäre nach unserer Einschätzung im Nachhinein durchaus ethisch vertretbar gewesen und somit eine größere Signifikanz der Ergebnisse zu erwarten gewesen.

Möglicherweise war der Zeitraum Januar bis März für den Beginn der Studie nicht optimal gewählt, da eine saisonal erhöhte Infektion mit Hakenwürmern als Störvariable auftreten kann. Die Hauptübertragung der Infektion findet während der feuchten Jahreszeit statt, die in dieser Klimazone von April bis September dauert.[38,60] Die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion war für die Probanden dementsprechend also erhöht. Ob und wie stark sich dies auf die Untersuchung

ausgewirkt hat, ist allerdings fraglich, denn in der Placebogruppe fiel eine solche saisonal bedingte Zunahme nicht auf.

4.6 Schlussfolgerungen

Um eine Studie diesen Umfangs in Afrika durchzuführen, muss im Vergleich zu einer Studie im mitteleuropäischen Raum mit anderen Vorraussetzungen für die Durchführung gerechnet werden. Dazu zählen die andere Ausrüstung, andere Sprachen, Lebensgewohnheiten und Lebensbedingungen der Probanden und ein anderes Klima. Dem musste Rechnung getragen werden und teilweise erst Erfahrungen gewonnen werden. Somit sollte die Studie nicht nur eine wissenschaftliche Frage beantworten, sondern sich ebenso die Frage nach der Machbarkeit (feasibility-study), der Auswahl der richtigen Parameter und der richtigen Durchführung der Untersuchungen stellen und damit Wegbereiter für weitere Studien sein.
Das wissenschaftliche Ergebnis ist hinter den Erwartungen aus Gründen zurückgeblieben, die im Vorfeld nicht einzuschätzen gewesen waren oder bei denen wenige Erfahrungen vorlagen. Folgende Schlussfolgerungen und einige Anregungen lassen sich für weitere Studien ziehen bzw. geben:

I. Einzuhaltende ethische Grenzen: Placebostudien mit Kindern unterliegen stets sehr strengen ethischen Richtlinien. Deshalb wurde die obere Grenze der Infektionsintensität bei den teilnehmenden Kindern zunächst sehr vorsichtig und somit aufgrund mangelnder Erfahrungswerte unsererseits zu niedrig gewählt, wie sich während der Studie herausstellte. Auch mit Rücksichtnahme auf ethische Aspekte hätte nach unserer heutigen Erfahrung der Schwellenwert der Eiausscheidung bis zu 6000 epg oder gar mehr angehoben werden dürfen. Dies hätte klarere Ergebnisse ergeben.

II. Wirksamkeit von Albendazol: Für die unerwartet geringe anthelmintische Wirkung von Albendazol in unserer Studie gibt es eigentlich keine befriedigende Erklärung, da die Verabreichung im Verlauf sorgfältig überwacht wurde. Reinfektionen dürften nur marginal, wenn überhaupt, eine Rolle gespielt haben, da in der Placebogruppe sogar eine Abnahme der Eiausscheidung beobachtet wurde. Eine bessere Wirkung lässt sich bei Einschluss schwererer Infektionen in die Studie erwarten. Außerdem ist zu überlegen, ob mehrere Zwischenbehandlungen zu besserem Erfolg in der Behandlungsgruppe geführt hätten.

III. Untersuchung der Entwicklungsparameter: Um Veränderungen dieser Parameter zu untersuchen, sollte ein längerer Zeitraum als vier Monate veranschlagt werden, da voraussichtlich erst dann Effekte einer anthelmintischen Behandlung hervortreten.

IV. Durchführung eines Stufenergometertests: Die Durchführung eines solchen Tests erfordert ausreichend Einarbeitungszeit mit den Kindern, ist dann aber problemlos nach deutschen Richtlinien möglich. Die IAS, als verlässlicher Parameter zur Messung der Leistungsfähigkeit, kann somit gewonnen werden. Nach dieser Studie ist zu vermuten, dass sie ein sensibler Parameter bei der Erfassung der Leistungsverbesserung nach medikamentöser Therapie einer parasitären Infektion ist.

V. Machbarkeit unter afrikanischen Bedingungen: Die Studie konnte die Frage der „feasibility“ positiv beantworten. Mit ihr als Grundlage können nach weiterer Optimierung in nachfolgenden Studien größere Fehler vermieden werden. Die Durchführung einer Interventionsstudie einerseits und der Leistungsdiagnostik andererseits unter afrikanischen Bedingungen wurde erprobt und eine geeignete Methodik entwickelt.

VI. Problematik der Hakenwurminfektionen: Wurminfektion werden in Afrika oft kaum als Public Health Problem wahrgenommen und bleiben auch in schweren Fällen meist unbehandelt. Die starke Verbreitung der Hakenwurminfektionen vor allem bei Schulkindern macht jedoch klar, wie wichtig es ist, trotz ethischer Einschränkungen die Auswirkungen dieser Infektion auf die physische und kognitive Leistung klarer aufzuzeigen. Denn nur so kann den lokalen Behörden die Dringlichkeit einer regelmäßigen anthelmintischen Behandlung und Einführung präventiver sowie persuasiver Maßnahmen an den Schulen plausibel gemacht werden. Die Notwendigkeit einer solchen Studie sollte trotz der genannten Schwierigkeiten und dem Aufwand bei der Durchführung sowie der Einschränkungen durch ethische Vorgaben nicht aus dem Auge verloren werden.

5 Zusammenfassung

Parasiten können den Menschen erheblich belasten und sich sehr ungünstig auf seine körperliche Leistungsfähigkeit und Entwicklung auswirken. Dies hängt u.a. von der Parasitenspezies und der Infektionsstärke ab. Um eine solche negative Auswirkung bei einer Infektion mit Hakenwürmern aufzuzeigen, wurde in Togo/Westafrika eine placebokontrollierte Interventionsstudie an Schulkindern durchgeführt. Nach eingehender Voruntersuchung wurden Leistungs- und Entwicklungsparameter vor und nach anthelmintischer Intervention mit 400 mg Albendazol gemessen. Der parasitologische Status der Kinder wurde anhand von mikroskopischen Stuhluntersuchungen erfasst. Für die Bestimmung des Entwicklungsstands der Kinder wurden die Parameter Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index, alle durch Z-Scores altersangepasst, und das Körperfett erhoben. Um die körperliche Leistungsfähigkeit der Schulkinder zu testen, wurde der Bluthämoglobinstatus erhoben und ein standardisierter Leistungsergometertest durchgeführt, bei dem durch Blutlaktatmessungen die jeweilige individuelle anaerobe Schwelle sowie die Herzfrequenz an der individuellen anaeroben Schwelle und die Laufzeit festgestellt wurde.

Von 928 parasitologisch untersuchten Kindern waren 431 mit Hakenwürmern infiziert und nach Berücksichtigung von Ausschlusskriterien randomisiert einer Behandlungs- oder Placebogruppe zugeordnet. Ein starker Wurmbefall musste sofort behandelt werden und führte zum Ausschluss. Nach Intervention waren sowohl die Prävalenz als auch die Infektionsintensität signifikant geringer als in der Placebogruppe. Jedoch konnte bei den Therapierten keine signifikante positive Veränderung der Parameter Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index, Körperfett sowie der altersangepassten Werte in der Behandlungsgruppe festgestellt werden. Ebenso verhielt es sich mit den Parametern des Bluthämoglobins, der Herzfrequenz an der individuellen anaeroben Schwelle und der Laufzeit. Allein beim Vergleich der individuellen anaeroben Schwelle

vor und nach Intervention konnte eine signifikante Verbesserung gezeigt werden. Im Vergleich mit anderen Studien war der Rückgang von Prävalenz und Infektionsintensität in dieser Studie jedoch wesentlich geringer gewesen. Ursachen für die ausgebliebenen erhofften Verbesserungen der Entwicklungs- und Leistungsparameter werden im Ausschluss von stärker infizierten Kinder und dem nicht erwarteten geringen Rückgang der Parasitenlast nach anthelmintischer Therapie gesehen.

Die Voraussetzungen und Lebensbedingungen in einem Entwicklungsland sind in mancherlei Hinsicht nicht mit denen in Industrieländern vergleichbar. Daher bedurfte es bei den Untersuchungen verschiedener Anpassungen an die lokale Situation. Die Durchführbarkeit einer solchen Studie war somit eine weitere wichtige Frage, die jetzt positiv beantwortet werden kann. Die Compliance bei den Schulen, den Eltern und ihren Kindern war ausgesprochen gut. Es wurde für Bedingungen, wie sie in Afrika anzutreffen sind, eine geeignete Methodik zur Durchführung einer Interventionsstudie und der Leistungsdiagnostik entwickelt sowie ein Leistungstest angepasst. Die Erfassung der individuellen anaeroben Schwelle im Rahmen eines Stufenergometertests scheint ein sehr empfindliches Verfahren zur Erfassung einer Leistungsverbesserung nach medikamentöser Behandlung einer parasitären Infektion zu sein und sollte in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams, E. J., L. S. Stephenson, M. C. Latham, and S. N. Kinoti (1994): Physical activity and growth of kenyan school children with hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* infections are improved after treatment with albendazole. J. Nutr., 124, 1199-1206

2. Albonico, M., P. G. Smith, E. Ercole, A. Hall, H. M. Chwaya, K. S. Alawi and L. Savioli (1995): Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with mebendazole or albendazole in a highly endemic area. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 89, 538-541

3. Beasley, N. M. R., A. M. Tomkins, A. Hall, C. M. Kihamia, W. Lorri, B. Nduma, W. Issae, C. Nokes, and D. A. P. Bundy (1999): The impact of population level deworming on the haemoglobin levels of schoolchildren in Tanga, Tanzania. Trop. Med. Int. Health, 4, 744-750

4. Berg, A., E. Jakob, M. Lehmann, H.-H. Dickhuth, G. Huber, J. Keul, (1990): Aktuelle Aspekte der modernen Ergometrie. Pneumologie, 44, 2-13

5. Bovens, A. M., M. A. van Baak, J. G. Vrencken, J. A. Wijnen, W. H. Saris, and F. T. Verstappen (1993): Physical activity, fitness, and selected risk factors for CHD in active men and women. Med. Sci. Sports Exerc., 25, 572-576

6. Bundy, D.A.P. et al (1997): Intestinal nematode infections, in: Health priorities and burden of disease analysis: Methods and applications from global national and sub-national studies (Murray C.J.L. and Lopez, A. D., eds.). Harvard University Press for the World Health Organisation and the World Bank

7. Bundy, DAP (1988): This wormy world. Parasitol. Today, 4, 234

8. CDC (Centre for Disease Control) (2002): CDC Growth Charts for the United States: Methods and development. Vital and Health Statistics, Series 11, 246

9. Coen Bernd (1997): Individuelle anaerobe Schwelle-Methodik und Anwendung in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung leichtathletischer Laufdisziplinen. Sport und Buch Strauß GmbH, Köln

10. Connolly, K. J. und J. D. Kvalsig (1993): Infection, nutrition and cognitive performance in children. Parasitol., Suppl., 107, 187-200 (hak14)

11. Crofton, H. D. (1971): A model of host-parasite relationships. Parasitol., 63, 343-364

12. Crompton, D.W.T., and M.C. Nesheim (2002): Nutritional impact of intestinal helminthiasis during the human life cycle. Annu. Rev. Nutr., 22, 35-59

13. Crompton, D.W.T. (2000): The public health importance of hookworm disease. Parasitol., 121, 39-50

14. Crompton, D.W.T. (1999): How much human helminthiasis is there in the world? J. Parasitol. , 85, 397-403

15. De Onis, M., J.-P. Habicht (1996): Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. Am. J. Clin. Nutr., 64, 650-658

16. De Silva, N.R., S. Brooker, P.J. Hotez, A. Montresor, D. Engels, L. Savioli (2003): Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. Trends Parasitol., 19, 547-551

17. Deurenberg P., J. J. Pieters, J. G. Hautvast (1990): The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. Br. J. Nutr., 63, 293-303

18. Dickhuth, H.-H. (2000): Einführung in die Sport- und Leistungsmedizin. Hofmann, Karl, GmbH & Co., Schorndorf

19. Dickhuth, H.-H., L. Yin, A. Niess, K. Röcker, F. Mayer, H. C. Heitkamp, T. Horstmann (1999): Ventilatory, lactate-derived and catecholamine thresholds during incremental treadmill running: relationship and reproducibility. Int. J. Sports Med., 20, 122-127

20. Dickhuth, H.-H., K. Röcker, F. Mayer, A. Nieß, T. Horstmann, H.-C. Heitkamp (1996): Bedeutung der Leistungsdiagnostik und Trainingssteuerung bei Ausdauer- und Spielsportarten. Dtsch. Z. Sportmed., 47, 183-189

21. Dickhuth, H.H., M. Huonker, T. Münzel, H. Drexler, A. Berg, und J. Keul (1991): Individual anaerobic threshold for evaluation of competitive athletes and patients with left ventricular dysfunction. In: Advances of

Ergometry, 173-179, T. G. Bachl und H. Löllgen, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York

22. Drake, L. J., M. C. H. Jukes, R. J. Sternberg, and D. A. P. Bundy (2000): Geohelminth infections (ascariasis, Trichiurasis, and hookworm): Cognitive and developmental impacts. Semin. Pediatr. Infect. Dis., 11, 245-251

23. Farid, Z., J. H. Nichols, S. Bassily, A. R. Schulert (1965): Blood loss in pure *Ancylostoma duodenale* infection in Egyptian farmers. Am. J. Trop. Med. Hyg., 14, 375-378

24. Foster, C., D. J. Fitzgerald, P. Spatz (1999): Stability of the blood lactate-heartrate relationship in competitive athletes. Med. Sci. Sports Exerc., 31, 578-582

25. Guyatt, H. L., S. Brooker, C. M. Kihamia, A. Hall, and D. A. P Bundy (2001): Evaluation of efficacy of school-based anthelmintic treatments against anaemia in children in the United Republic of Tanzania. Bull. World Health Organ., 79, 695-703

26. Guyatt, H. L. (2000): Do intestinal nematodes affect productivity in adulthood? Parasitol. Today, 16, 153-158

27. Hamill, P. V. V., T. A. Drizd, C. L. Johnson, R. B. Reed, A. F. Roche, and W. M. Moore (1979): Physical growth: National Center for Health Statistics Percentiles. Am. J. Clin. Nutr., 32, 607-629

28. Heck, Hermann (1990): Laktat in der Leistungsdiagnostik. Verlag Karl Hofmann Schorndorf

29. Hill K., R. Pande und M. Mahy (1998): Trends in child mortality in the developing world: 1960 to 1996. unpublished report, UNICEF, New York, Internet, childinfo.org/areas/childmortality/methodology.php

30. Hotez, P. J., J. Bethony, M. E. Botazzi, S. Brooker und P. Buss (2005): Hookworm: “The great infection of mankind” PLoS Med, 2, e67

31. Hotez, P. J., S. Brooker, J. M. Bethony, M. E. Botazzi, A. Loukas und S. Xiao (2004): Hookworm infection. N. Eng. J. Med. 351, 799-807

32. Kindermann, W. (1987): Ergometrie-Empfehlungen für die ärztliche Praxis. Dtsch. Z. Sportmed., 38, 244-269

33. Krepel, H. P., T. Haring, S. Baeta, and A. M. Polderman (1993): Treatment of mixed *Oesophagostomum* and hookworm infection: effect of albendazole, pyrantel pamoate, levamisole and thiabendazole. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 87, 87-89

34. Kruse-Jarres, J. D. (1997): Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Hämatologie. Wut Verlag Lünen 1997

35. Latham, M. C., L.S. Stephenson, K.M. Kurz & S. N. Kinoti (1990): Metrifonate or praziquantel treatment improves physical fitness and appetite of Kenyan schoolboys with *Schistosoma haematobium* and hookworm infections. Am. J. Trop. Med. Hyg., 43, 170-179

36. Layrisse, M., L. Aparcedo, Martinez-Torres C., Roche M. (1967): Blood loss due to infection with *Trichuris trichiura,* Am.J. Trop. Med. Hyg., 16, 613-619

37. Löllgen, H., E. Erdmann (2000): Ergometrie – Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Springer Verlag

38. Nwosu, A. B. C., A. O. Anya (1980): Seasonality in human hookworm infection in an endemic area of Nigeria, and its relationship to rainfall. Tropenmed. Parasitol., 31, 201-208

39. Owen, G. M. (1982): Measurement, recording, and assessment of skinfold thickness in childhood and adolescence: report of a small meeting. Am. J. Clin. Nutr., 35, 629-638

40. Pfitzinger, P., P. S. Freddson (1998): The reliability of lactate measurements during exercise. Int. J. Sports Med., 19, 349-357

41. Pit, D. S. S., F. E. M. Rickjen, E. C. Raspoort, S. M. Baeta und A. M. Polderman (1999): Geographic distribution and epidemiology of *Oesophagostomum bifurcum* and hookworm infections in humans in Togo. Am. J. Trop. Med. Hyg., 61, 951-955

42. Ribeiro, J., R. A. Fielding, V. Highes, A. Black, M. A. Bochese, H. G. Knuttgen (1985): Heart rate break point may coincident with the anaerobic an not the aerobic threshold. Int. J. Sports Med., 4, 2290-2224

43. Roche M., M. Layrisse (1966): The nature and causes of “hookworm anaemia”. Am. J. Trop. Med. Hyg., 15, 1029-1102

44. Röcker, K., A. M. Niess, T. Horstmann, H. Striegel, F. Mayer, H.-H. Dickhuth (2002): Heart rate prescriptions from performance and anthropometrical characteristics. Med. Sci. Sports Exerc., 34, 881-887

45. Röcker, K., O. Schotte, A. M. Niess, T. Horstmann, H.-H. Dickhuth (1998a): Predicting competition performance in long distance running by means of a treadmill test. Med. Sci. Sports Exerc., 30, 1552-1557

46. Röcker, K., O. Schotte, A. Niess, H.-C. Heitkamp, H.-H. Dickhuth (1998b): Laufbandtestdaten und Wettkampfprognosen für den Langstreckenlauf. Dtsch. Z. Sportmed., 48, 315-323

47. Shephard, R. J., J. Parizková (1991): Human growth, physical fitness and nutrition under various environmental conditions. Med. Sport. Sci., 31, 1-18

48. Slaughter, M. H., T. G. Lohman, R. A. Boileau (1988): Skinfold equations for estimation of body fatness in children youth. Hum. Biol., 60, 709-723

49. Späth, H. und J. Meier. (1990): Eindimensionale Spline-Interpolations-Algorithmen. R. Oldenburg Verlag, München, Wien, 55-90

50. Speer, C. P., M. Gahr (2001): Pädiatrie. Springer Verlag Berlin Heidelberg

51. Stephenson, L. S., M. C. Latham, and E. A. Ottesen (2000): Malnutrition and parasitic helminth infections. Parasitology, 121, Suppl, 23-38

52. Stephenson, L. S., M. C. Latham, E. J. Adams, S. N. Kinoti und A. Pertet (1993a): Weight gain of Kenyan school children infected with hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* is improved following once or twice-yearly treatment with albendazole. J. Nutr., 123, 656-65

53. Stephenson, L. S., M. C. Latham, E. J. Adams, S. N. Kinoti und A. Pertet (1993b): Physical fitness, growth and appetite of Kenyan school boys with hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* infections are improved four months after single dose of albendazole. J. Nutr., 123, 1036-46

54. Stephenson, L. S., M. C. Latham, S. N. Kinoti, K. M. Kurz, and H. Brigham (1990): Improvements in physical fitness of Kenyan schoolboys infected with hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* following a single dose of albendazole. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 84, 277-282

55. Stephenson, L. S., M. C. Latham, K.M. Kurz, S. N. Kinoti und H. Brigham (1989): Treatment with a single dose of albendazole improves growth of Kenyan schoolchildren with hookworm, *Trichuris trichiura*, and *Ascaris lumbricoides* infections. Am. J. Trop. Med. Hyg., 41, 78-87

56. Stoll, N. R. (1999): This wormy world, J. Parasitol., 85, 392-396

57. Stoltzfus, R. J., H. M. Chwaya, J. Tielsch, K. J. Schulze, M. Albonico und L. Savioli (1997): Epidemiology of iron deficiency anaemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. Am. J. Clin. Nutr., 65, 153-59

58. Stoltzfus, R. J., M. Albonico, H. M. Chwaya, L. Ravioli, J. Tielsch, K. Schulze and R. Yip (1996): Hemoquant determination of hookworm-related blood loss and its role in iron deficiency in African Children. Am. J. Trop. Med. Hyg., 55, 399-404

59. Storey, P. A., S. Bugri, P. Magnussen, A. M. Polderman (2001): The effect of albendazole on *Oesophagostomum bifurcum* infection and pathology in children from rural northern Ghana. Ann. Trop. Med. Parasitol., 95, 87-95

60. Udonsi, J. K., A. B. C. Nwosu, and A. O. Anya (1980): Necator americanus: Population structure, distribution, and fluctuations in population densities of infective larvae in contaminated farmlands. Z. Parasitenkd., 63, 251-259

61. Warren, K.S. und A.A.F. Mahmoud (1984): Tropical and geographical medicine. McGraw-Hill Book Company, New York

62. WHO (1998): Report of the WHO Informal Consultation on monitoring of drug efficacy in the control of schistosomiasis and intestinal nematodes. Internet,WHO/CDS/CPC/SIP/99.1

63. WHO (1996): Report of the WHO informal consultation on the use of chemotherapy for the control of morbidity due to soil-transmitted nematodes in humans. Internet, WHO/CTD/SIP/96.2

64. WHO (1995): Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee, WHO Technical Report Series No. 854, 1-452

65. WHO (1987): Prevention and control of intestinal parasitic infections. Report of a WHO expert committee, WHO Technical Report Series No. 749

66. Willgoose, C. E. (1961): Evaluation in health education and physical education. Mc Graw-Hill Company, Inc. 1961

67. Yip, R., K. Scalon (1994): The burden of malnutrition: a population perspective. J. Nutr., 124, 2043S-2046S

68. Zaccara, A., B. D. Iacobelli, A. Calzolari, A. Turchetta, C. Orazi, P. Schingo, and P. Bagolan (2003): Cardiopulmonary performance in young children and adolescents born with large abdominal wall defects. J. Pediatr. Surg., 38, 478-81

7 Anhang

7.1 Laborprotokoll für die parasitologische Untersuchung (Originalformular)

Diagnostic (Etat frais: selles) Date:						**Kato-Katz** (oeufs comptés) Date:						**Urine** (oeufs / 10ml)	
No.	Amebe	Giard. lamb.	Trich. intest.	Larve d`ang.	***Sign.***	Ankyl. duod.	Schist. mans.	Hym. nana	Ascar. lumbr.	Trich. trich.	***Sign.***	Schist. haem.	***Sign.***
No.	Amebe	Giard. lamb.	Trich. intest.	Larve d`ang.	***Sign.***	Ankyl. duod.	Schist. mans.	Hym. nana	Ascar. lumbr.	Trich. trich.	***Sign.***	Schist. haem.	***Sign.***

7.2 Fragebogen für die Anamnese (Originalformular)

Nom: _____ RR : _____

Code: _____ Date : _____

Ecole: _____

1. A quand remonte ta dernière maladie ?

   _____

2. De quoi as-tu souffert ?

   _____

3. Et aujourd'hui comment te portes-tu ?

   _____

4. Suis-tu les cours de sport à l'école oú est-ce que tu fait du sport à la maison? OUI/NON
5. Si non pourquoi ?

   _____

6. As-tu une fois eu des crises épileptiques/convulsions ? OUI/NON
7. Si oui à quand remontent les dernières crises ?

   _____

8. Combien de fois as-tu tes crises (par exemple par mois)?

   _____

9. As-tu une fois des gonflements des pieds et/ou du visage ? OUI/NON

7.3 Formblatt für die Messung von Hautfalten, Gewicht und Größe (Originalformular)

NOM : _____

CODE : _____

ECOLE : _____

DATE : _____

1. La mesure de la graisse

Le bras : _____mm
_____mm La moyenne : _____mm
_____mm

Le bas de l ‘omoplate : _____mm
_____mm La moyenne : ____mm
_____mm

Le ventre : _____mm
_____mm La moyenne : _____mm
_____mm

2. La mesure du poids : _____kg
_____kg La moyenne : ____kg

3. La mesure de la taille : _____cm
_____cm
_____cm La moyenne : _____cm

7.4 Formblatt für die Durchführung des Belastungstests (Originalformular)

NOM : _____

CODE : _____

ECOLE : _____

DATE _____

***Tension artérielle:*_____**

1. **LA MESURE DU BATTEMENT DE COEUR**

D'abord :_____

4 km/h : 1min : _____
2min : _____
3min : _____

6 km/h : 1min : _____
2min : _____
3min : _____

8 km/h : 1min : _____
2min : _____
3min : _____

10 km/h : 1min : _____
2min : _____
3min : _____

12 km/h : 1min : _____
2min : _____
3min : _____

14 km/h : 1min : _____
2min : _____
3min : _____

Terminé à : _____

2. **LA MESURE DU LACTATE**

A : D'abord : _____mmol/l
B : 4 Km/h : _____mmol/l
C : 6 Km/h : _____mmol/l
D : 8 Km/h : _____mmol/l
E : 10 Km/h : _____mmol/l
F : 12 Km/h : _____mmol/l
G : 14 Km/h : _____mmol/l

Danksagung

Bei folgenden Personen möchte ich mich besonders bedanken:

Prof. Dr. Hartwig Schulz-Key für die Überlassung des Themas und die Ausdauer bei der Betreuung.

Prof. Dr. Peter Soboslay für die Unterstützung bei Organisation und Durchführung der Studie vor Ort.

Prof. H.-H. Dr. Dickhuth aus der Abteilung Rehabilitative und Präventive Sportmedizin, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Universität Freiburg für die Beratung bei der Planung der Belastungstests.

PD Dr. Kai Röcker aus der Abteilung Rehabilitative und Präventive Sportmedizin, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Universität Freiburg für die Bereitstellung des Ergonizer-Programms und die uneigennützige Hilfe bei der Auswertung der Laktatwerte.

Herrn Prof. Dr. Dr. P. Stingl für die Übernahme der ärztlichen Leitung, die fachliche Unterstützung, den finanziellen Beitrag aus dem Afrika-Stingl-Fonds und die Einreichung des Ethikantrages.

Herrn Prof. Dr. H.-C. Heitkamp für die Bereitschaft, das Zweitgutachten zu übernehmen.

PD Dr. M. Eichner und Dr. Tina Herberts vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die Beratung vor Studiendurchführung und die statistische Auswertung der Daten.

Michael Küblbeck für die geleistete Vorarbeit, die gute Zusammenarbeit und die geduldige Beratung in allen Fragen.

Timothée Baronah, Valérie Adzri und Yvette Adjato für die engagierte Mitarbeit und den unermüdlichen Einsatz in Togo.

Des Weiteren möchte ich mich bei der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (gtz) für die Unterstützung der Studie vor Ort bedanken.

Dank gilt auch dem den Sprechern und Kollegiaten des DFG-Graduiertenkollegs „Lebensstile, soziale Differenzen und Gesundheitsförderung“ für Anregungen und Diskussionen.

Außerordentlich möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, und Marco Huth für die Unterstützung und Geduld während meines Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Ariane Zacher
Geburtsdatum:	02.09.1977
Geburtsort:	Reutlingen

Schulbildung

1984-1988	Grundschule, Freibühlschule Engstingen
1988-1997	Friedrich-Schiller-Gymnasiums, Pfullingen, Abitur

Studium

SS 1998	Immatrikulation an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen im Fach Medizin
März 2000	Ärztliche Vorprüfung
März 2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2004-	
September 2005	Praktisches Jahr Städtische Kliniken Esslingen
	(Gynäkologie: Auslandstertial in Mexiko)
29. November 2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Dissertation

Juli 2001	Überlassung des Themas
Juli 2001-Juni 2003	Teilnahme am Tübinger Graduiertenkolleg „Lebensstile,soziale Differenzen und Gesundheitsförderung“ als Stipendiatin
Oktober 2001- März 2002 und Mai 2002-August 2002	Aufenthalte in Sokodé, Togo/Westafrika zur Durchführung der Studie

Beruf

März 2006	Antritt einer Assistenzarztstelle in der Frauenklinik Pforzheim