

Aus dem Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Sektion Humanparasitologie

Leiter: Professor Dr. P. G. Kremsner

Epidemiologische Untersuchung der Malaria bei
Neugeborenen in den ersten drei Lebensmonaten in
Lambaréné/ Gabun

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alexandra Carolin Ritz
aus
Stuttgart

2007

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. P. Grobusch

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gleiter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	7
1.1 Malaria: Geschichte, Lebenszyklus von Plasmodien, Verbreitung	
a) Einführung	7
b) Geschichte	7
c) Arten	8
d) Lebenszyklus	8
e) Verbreitung	11
1.2 Malaria bei Kindern	12
1.3 Klinik der Malaria	13
a) Besonderheiten der verschiedenen Plasmodienarten	13
b) Unkomplizierte Malaria tropica	14
c) Komplizierte Malaria tropica	14
d) Zerebrale Malaria	15
e) Anämie und Hypoglykämie bei Malaria	15
1.4 Malaria in der Schwangerschaft	16
1.5 Diagnostik der Malaria	16
a) Das Lichtmikroskop	17
b) Der Malariaschnelltest	17
c) Die QBC- Methode	18
d) PCR- Verfahren	18
1.6 Therapie der Malaria	18
a) Unkomplizierte Malaria tropica	19
b) Komplizierte Malaria tropica	19
c) Malaria tertiana und Malaria quartana	19
d) Prophylaxe für Reisende	19
e) Alternative Medikamente	19
f) Chemoprophylaxe für Einheimische	20
1.7 Sozioökonomische Probleme	20
a) Armut und Malaria	20
b) Ausrottung der Malaria	21
c) Beeinträchtigung durch Malaria	21
d) Resistenzentwicklung	21
	Seite
Fragestellung	23

2.	Patienten und Methoden	24
2.1	Longitudinale Studie zur Beurteilung des Infektionsstatus und der Immunität von Müttern und ihren Kindern in Lambaréné, einschließlich einer intermittierenden Behandlung der Kinder mit Sulfadoxine- Pyrimethamine zur Malariakontrolle und ihre Langzeitauswirkung auf die Gesundheit.	24
2.2	Studienort Lambaréné, Gabun	
	a) Gabun	26
	b) Lambaréné	28
2.3	Rekrutierung	20
2.4	Untersuchung	30
2.5	Krankheitsfall	31
2.6	Laboruntersuchung	32
2.7	Ethikvotum	33
2.8	Statistikmethoden	33
3.	Ergebnisse	34
3.1	Beschreibung der Studienteilnehmer	34
3.2	Studienverlauf	41
3.3	Auftreten von Parasitämien	42
3.4	Beschreibung der asymptomatischen Parasitämiegruppe	44
3.5	Asymptomatische Parasitämie	45
3.6	Beschreibung der Malariagruppe	46
3.7	Malaria	48
3.8	Verletzungen des Protokolls	52

	Seite
4. Diskussion	53
5. Andere Untersuchungen	63
6. Zusammenfassung	68
7. Anhang	69
8. Abkürzungsverzeichnis	71
9. Literaturverzeichnis	73
10. Lebenslauf	91

1. Einleitung

1.1 Malaria, Geschichte, Lebenszyklus von Plasmodien, Verbreitung

a) Einführung

Malaria ist eine von Parasiten der Gattung *Plasmodium* (*P.*) verursachte Tropenkrankheit. Die Erreger werden durch den Stich einer weiblichen Stechmücke der Gattung *Anopheles* übertragen. An Malaria versterben mehr als eine Millionen Menschen jährlich. 75% dieser Todesfälle betreffen Kleinkinder. 90% der Fälle weltweit treten in Afrika auf. Bei 25% aller Todesfälle bei afrikanischen Kindern ist eine Malariainfektion die Ursache. Das charakteristischste Symptom der Malaria ist das so genannte „Wechselfieber“, bei dem sich Phasen von hohem Fieber mit beschwerdefreien Intervallen abwechseln (Breman 2001, World Health Organisation 2005, Winstanley et al. 2005, Snow 2000).

b) Geschichte

Bis ins 19. Jahrhundert war Malaria, überwiegend durch den Erreger *P. vivax* verursacht, auch in Europa, Nordamerika und Russland verbreitet. Malaria wurde in Europa bis Ende der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts ausgerottet. Dies resultierte aus einer intensiven Bekämpfung durch die Trockenlegung von Sümpfen, die Anwendung des Insektenvernichtungsmittels DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan), die Verwendung von Chemoprophylaxen sowie die gleichzeitigen Veränderungen in der landwirtschaftlichen Bodennutzung und schließlich durch eine Verbesserung der sozialen und medizinischen Rahmenbedingungen. Heutzutage ist sie in Europa im Wesentlichen auf durch Reiserückkehrer importierte Fälle, hauptsächlich verursacht durch *P. falciparum*, beschränkt (White 2004, Bruce-Chwatt und de Zulueta 1980, Hay et al. 2004).

Der Name „Malaria“ kommt aus dem italienischen (*mal aria*) und bedeutet „schlechte Luft“, da man davon ausging, dass die Krankheit durch miasmatische Einflüsse hervorgerufen werde.

1880 fand der französische Militärarzt Laveran heraus, dass der Erreger der Malaria ein Parasit ist, der in den roten Blutkörperchen lebt und widerlegte so die damals vorherrschende Meinung, der Erreger sei ein Bakterium. Manson vermutete 1894, dass die Krankheit von Stechmücken übertragen werde. 1897 konnte sein Schüler Ross den Lebenszyklus des Parasiten vollständig aufklären. Sowohl Ross als auch Laveran wurden für ihre Erkenntnisse in der Malariaforschung mit dem Medizin-Nobelpreis geehrt. Heute unterscheiden wir 442 *Anopheles*-Spezies, von denen 70 den Malariaerreger übertragen (White 2004, Bruce-Chwatt 1988, Knobloch et al. 2002).

c) Arten

Gegenwärtig ist eine Vielzahl von Malariaerregern bekannt, von denen vier humanpathogen sind. Hierbei handelt es sich um

- *Plasmodium malariae, den Erreger der Malaria quartana*
- *Plasmodium vivax den Erreger der Malaria tertiana*
- *Plasmodium ovale, der ebenfalls die Malaria tertiana verursacht sowie*
- *Plasmodium falciparum den Erreger der Malaria tropica.*

d) Lebenszyklus

Plasmodien werden durch den Stich einer weiblichen *Anopheles*-Mücke übertragen. Beim Blutsaugen gelangen Sporozoitien aus den Speicheldrüsen der Mücke in die menschliche Blutbahn und von dort in die Hepatozyten, in denen bei allen vier Spezies des Erregers die erste asexuelle Vermehrung (hepatische Phase) stattfindet. Nach Reifung der Merozoiten rupturieren die Hepatozyten. Die Parasiten gelangen in die Blutbahn. Bis zu diesem Zeitpunkt treten noch keine Symptome beim infizierten Menschen auf (White 2004).

P. vivax und *P. ovale* bilden darüber hinaus Schlafstadien (Hypnozoiten) aus, die für Wochen bis Jahre in den Hepatozyten verharren können. Durch ein bislang unbekanntes Signal wird die extraerythrozytäre Schigonie wieder aufgenommen, was beim Patienten auch lange Zeit nach der Erstinfektion zu einem Malariarückfall führen kann. Auch nach einer Infektion mit *P. malariae* wurden

nach Jahren und sogar Jahrzehnten Rekrudeszenzen beschrieben, obwohl diese Spezies keine Hypnozoiten ausbildet (Knobloch et al. 2003).

Die beweglichen Merozoiten penetrieren die Erythrozytenmembran und verbleiben, eingehüllt in ihre Plasmamembran, im Zytosol des Erythrozyten liegen. Am Anfang ihrer Entwicklung gleichen sich die verschiedenen frei beweglichen Parasitenformen noch stark: Fast alle besitzen die so genannte Siegelringform (White 2004).

Während des Wachstums ernähren sich alle Parasiten von erythrozytärem Hämoglobin. In dieser Phase kommt es bei *Plasmodium falciparum* auch zum Phänomen der Zytoadhärenz in der kapillären Endstrohmbahn, in der die Schizontenreifung stattfindet. Dieser Prozess ist maßgeblich verantwortlich für die Pathophysiologie der schweren *Malaria tropica* (White 2004).

Über Vermehrungsstadien (Trophozoiten und Schizonten) werden erythrozytäre Merozoiten gebildet. Nach 36 bis 54 Stunden Entwicklungsdauer rupturiert der Wirts-Erythrozyt. Je nach Plasmodienspezies werden 6 bis 36 Merozoiten freigesetzt, die sofort weitere Erythrozyten befallen (White 2004).

Nach mehreren Entwicklungszyklen differenzieren sich einige wenige Merozoiten zu Gametozyten. Dieser Entwicklungsschritt dauert vier bis zehn Tage. Nach einem Stich einer *Anopheles*-Mücke werden die Gametozyten aus der menschlichen Blutbahn in den Gastrointestinaltrakt des Insektes aufgenommen. Dort teilt sich der männliche Gametozyt oder Mikrogamet mehrmals. Aus jedem der aus der Teilung resultierenden acht Kerne entsteht nun ein Flagellum, das mit dem weiblichen Makrogameten zur Zygote verschmilzt. Nach ca. 24 Stunden wird der aus der Verschmelzung resultierende Oozyt beweglich und penetriert das Epithel des Moskitomitteldarmes, wo er sich auf dessen Außenseite zur Oozyste wandelt. In der Oozyste entwickeln sich zahlreiche bewegliche Sporozoiten, die nach der Ruptur der Zyste in die Zölmhöhle des Moskitowebchens freigesetzt werden. Die Sporozoiten wandern daraufhin zu den Speicheldrüsen der *Anopheles*-Mücke. Beim Stich durch ein infiziertes *Anopheles-Weibchen* beginnt ein neuer Lebenszyklus des Parasiten im Menschen (White 2004, Knobloch et al. 2003).

Lebenszyklus von Plasmodien

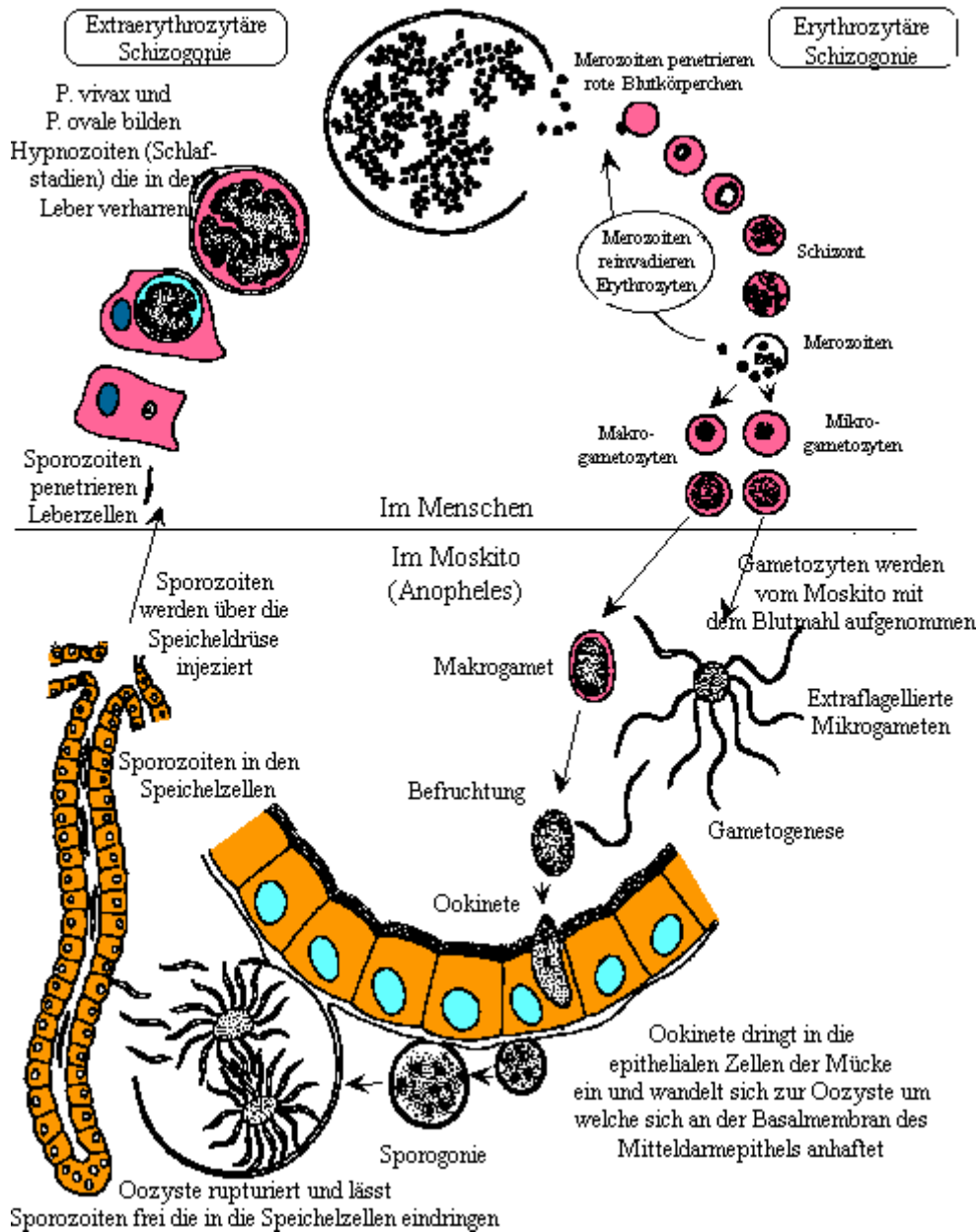


Abbildung 1: Lebenszyklus von *Plasmodien*
www.wehi.edu.au/MalDB-www/Plasmodium.gif

e) Verbreitung

Malaria wird in allen subtropischen und tropischen Gebieten der Erde übertragen. Die meisten der lebensgefährlichen Malariaerkrankungen treten jedoch in Afrika auf (World Health Organisation 2005). Warme Temperaturen, heftiger Regenfall und eine hohe Luftfeuchtigkeit sind die idealen Bedingungen für die Anopheles-Mücke. Die häufigste und effizienteste Überträgerin ist *Anopheles gambiae*, deren Vorkommen sich auf Gebiete des afrikanischen Kontinents südlich der Sahara beschränkt. Sie legt ihre Eier in sonnenexponierten, stehenden Gewässern. Eine durchschnittliche Niederschlagsmenge von 80 mm Regen pro Monat für wenigstens drei bis fünf Monate ist das Minimum für eine stabile Malariaübertragung (Craig et al. 1999, White 2004, Gallup und Sachs 2001).

Das Ausmaß der Parasitämie im Individuum wird traditionell über die Milz- und Parasitenrate definiert. Man unterscheidet folgende vier Kategorien:

1. Hypoendemie: Milzrate oder Parasitenrate 0 - 10 % bei Kindern zwischen 2 und 9 Jahren
2. Mesoendemie: Milzrate oder Parasitenrate 10 - 50 % bei Kindern zwischen 2 und 9 Jahren
3. Hyperendemie: Milzrate oder Parasitenrate 50 – 75 % bei Kindern zwischen 2 und 9 Jahren und hohe Erwachsenenmilzrate
4. Holoendemie: Milzrate und Parasitenrate über 75 % und Erwachsenenmilzrate niedrig. Parasitenraten in den ersten Lebensjahren sind hoch (White 2004).

In Gegenden mit Holo- und Hyperendemiegebieten, wie in den meisten tropischen Gebieten Afrikas, erkranken die Bewohner mehrmals im Laufe ihres Lebens an Malaria (Cattanji 1986).

Trotz gleicher entomologischer Inokulationsrate treten bei einigen ethnischen Gruppen niedrigere Inzidenzen und Prävalenzen der klinischen Malaria auf. In einer Studie in Nepal wurde dies auf das gehäufte Auftreten von α -Thalassämie zurückgeführt (Kwiatkowski et al. 2005, Modiano et al 1991).

Die Fulbe sind eine ethnische Gruppe aus Ghana, Mali, Burkina Faso und der Elfenbeinküste, die sich durch signifikant niedrigere Inzidenz- und Prävalenzrate für Malaria im Vergleich zu anderen dort ansässigen Ethnien auszeichnet (Paganotti et al. 2004). Im Vergleich zur ethnischen Gruppe der Mossi zeigte sich jedoch bei den Fulbe eine niedrigere Prävalenz der Thalassämie, Glukose 6 Phosphat-Dehydrogenase A- und HLA-B531 sowie Hämoglobin C (Modiano et al. 2001). Diese Untersuchungen legen einen Unterschied in immunogenetischen Faktoren der verschiedenen Gruppen nahe: So hatten die Fulbe in einer Studie weitaus höhere Spiegel von IgG- und IgE-Antikörpern gegen Malaria, als eine andere ethnische Gruppe aus diesem Gebiet, die eine höhere Inzidenz und Prävalenz für Malaria aufwies (Dolo et al. 2005).

1.2 Malaria bei Kindern

Malaria ist die häufigste Todesursache bei afrikanischen Kindern unter fünf Jahren. Bis zu fünf Prozent der Kinder, die in Malariagebieten geboren werden, sterben an Malaria (Bremner 2001).

Kinder sind je nach Alter und Wohngebiet unterschiedlichen Risiken bezüglich der Malaria ausgesetzt.

Malaria tritt bei Kindern unter sechs Monaten selten auf. Findet eine dieser seltenen Infektionen statt, so sind die Symptome meist weniger schlimm als bei älteren Kindern und die Krankheit verläuft nur selten tödlich. Es wird davon ausgegangen, dass in holoendemischen Gebieten, wie z. B. in Teilen

Westafrikas, die schwere Form der Malaria vor allem Kinder über sechs Monaten befällt (Afolabi et al. 2001, Adams und Maegraith 1966).

Die meisten Kinder, die in Gebieten leben, in denen eine dauerhaft gleich bleibende Malariaepidemiologie vorliegt, sind chronische asymptomatische Träger von *P. falciparum* (Holding und Snow 2001).

Unbehandelte *P. falciparum* Malaria kann bei Ausbleiben einer neuen Infektion bis zu 18 Monate im Körper persistieren (Kraiden et al. 1991). Wenn Kinder nach einer asymptomatischen Parasitämie symptomatisch werden, zeigt sich häufig ein zuvor nicht ausgeprägter Parasitengenotyp im Blut (Kun et al. 2002). Gerade in dem Gebiet, das in dieser Studie beschrieben wird, treten asymptomatische Parasitämien bei Kindern zwischen drei und zehn Jahren sehr selten auf, bzw. es stellen sich schon nach wenigen Tagen Symptome ein (Missinou et al. 2003). In Lambaréné und Umgebung sind asymptomatische *Plasmodium falciparum* Infektionen recht häufig bei Jugendlichen und Erwachsenen anzutreffen. Die ersten asymptomatischen *P. falciparum*-Infektionen treten vereinzelt ab dem Alter von ungefähr fünf Jahren auf. Dies ist somit genau die Zeitspanne, in der die schützende Immunantwort effektiv genug wird, um die Parasitenmultiplikation zu kontrollieren (Kun et al. 2002).

In Afrika erreichen Jugendliche im Alter zwischen 12 und 15 Jahren oder älter den endgültigen Teilimmunstatus, der sie gegen die Krankheit schützt. Dagegen können Kleinkinder schon nach wenigen Expositionen gegenüber *P. falciparum* eine Resistenz aufbauen, die sie vor schwerer Krankheit bewahrt (Gupta et al. 1999).

Das Alter, in dem Kinder die funktionelle Immunität gegen Malaria erwerben, hängt vor allem von der Malariaendemizität ab. In Gebieten mit sehr hohen Übertragungsraten wird die Teilimmunität schneller ausgebildet (McGregor 1986).

1.3 Klinik der Malaria

a) Besonderheiten der verschiedenen Plasmodienarten

Von den vier Plasmodienspezies, die Menschen befallen können, ist *P. falciparum* die gefährlichste (Gupta 1994). Afrika ist die einzige größere Region der Welt, in der Plasmodium *falciparum*-Malaria dominiert (Gallup und Sachs 2001).

Die in Gabun selten vorkommenden Parasiten *P. malariae* und *P. ovale* führen sehr selten zum Tod (Neva 1967). Die Besonderheit bei *P. malariae* ist, dass sie bei Kleinkindern vermehrt zu Nierenkomplikationen mit ungünstiger Prognose führt (Hendrickse 1972).

Die ersten Symptome von *P. falciparum*-Malariainfektionen sind Fieber, Rigor, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schmerzen (v.a. Glieder- und Abdominalschmerzen), Husten, Übelkeit und Durchfall (Snow 1999).

Bei der Malaria tropica wird unterschieden zwischen der unkomplizierten und der komplizierten Form sowie einer Sonderform, der zerebralen Malaria.

b) Unkomplizierte Malaria tropica

Bei klinischen Zeichen der unkomplizierten Malaria tropica dominieren Splenomegalie, Hepatomegalie, Blässe, Ikterus und Dehydration. Am einprägsamsten ist die typische Fieberkurve mit plötzlich einsetzender rapider Erhöhung der Körpertemperatur, die nicht selten zu Rigor führt. Darauf folgt eine so genannte „heiße Phase“ mit Gesichtsrötung und Tachykardie, die mehrere Stunden anhält. Anschließend erfolgt eine schnelle Entfieberung mit ausgeprägtem Schwitzen und symptomatischer orthostatischer Hypotonie. Im Labor sind erniedrigte Haptoglobin- und Hämoglobinwerte, erhöhte Transaminasenwerte, eine Thrombozytopenie sowie eventuell eine Leukozytopenie und erhöhte Bilirubinwerte typisch für den pathologischen Befund (Knobloch 2003, Herold 2004, Grobusch und Kremsner 2005).

c) Komplizierte Malaria tropica

Eine unkomplizierte Malaria tropica kann innerhalb von Stunden bis Tagen in eine komplizierte Malaria tropica übergehen. Typische Symptome hierfür sind Anämien, Hypoglykämien, Lungenödeme, Bewusstseinsstörungen durch zerebrale Malaria und das so genannte „Acute respiratory distress syndrom“,

ARDS (Murphy und Breman 2001). Andere Symptome sind Niereninsuffizienz und Hämoglobinurie, Schock, Spontanblutungen, Azidose und Hyperparasitämie. Durch Hämolyse und Leberbeteiligung kann ein Ikterus ausgebildet werden (Knobloch et al. 2003). Bei sehr seltener Myokardbeteiligung können ST-Streckenhebungen und QT-Verlängerungen auftreten. Außerdem wurden Perikardergüsse und linksventrikuläre Hyperkinesien beschrieben (Bethel et al. 1996, Franzen et al. 1992).

d) Zerebrale Malaria

Bei zerebraler Malaria können die Symptome von Bewusstseinstörungen und Verwirrtheit bis hin zum Koma reichen (Warrell 1997). Die ‚case fatality rate‘ (CFR = Anzahl der Toten / Anzahl der Fälle) von zerebraler Malaria unter Routinebedingungen in den Krankenhäusern von Entwicklungsländern wird auf 30 - 40 % geschätzt. Bei nicht letalem Verlauf sind mögliche Folgen Halbseitenlähmungen, Sprachbeschwerden, Verhaltensstörungen, Blindheit, Hörbeschwerden, Epilepsie und zerebrale Lähmung (Snow et al. 1999, Murphy und Breman 2001).

e) Anämie und Hypoglykämie bei Malaria

Die Pathogenese der Anämien bei Malaria ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Einige bekannte Faktoren, die zur Anämie beitragen, sind intravaskuläre Hämolyse der infizierten Erythrozyten durch Schizontenruptur, Zerstörung sowohl der befallenen wie auch der unbefallenen roten Blutkörperchen durch Makrophagen und Sequestrierung in der massiv vergrößerten Milz und durch immunologische Prozesse sowie eine unzulängliche Kompensation dieses Erythrozytenverlustes auf Grund einer Dysfunktion des Knochenmarks (Atkinson et al. 2006, Ekvall 2003, Rogerson 2006).

Kleinkinder tendieren bei Malariainfektionen häufiger zu schweren Anämien als ältere Kinder. Da die Symptome der Anämie unspezifisch sind, wird dieses Symptom meist nicht erkannt und in der Folge auch nicht behandelt (Schellenberg et al. 2001).

Einteilung der Anämien nach der WHO:

Milde Anämie = Hämoglobinkonzentration kleiner 11 g/dl oder
Hämatokrit unter 33%.

Schwere Anämie = Hämoglobinwert unter 5 g/dl oder
einem Hämatokrit unter 15 %
(Murphy und Breman 2001).

Von einer Hypoglykämie spricht man bei einem Blutzuckerwert unter 40 mg/dl
(Newton et al. 1998).

1.4 Malaria in der Schwangerschaft

Schwangere Frauen sind, insbesondere in ihrer ersten Schwangerschaft, weit-
aus anfälliger für *P. falciparum* Malaria, auch wenn sie vor der Schwangerschaft
bereits durch Immunität geschützt waren. Die Teilimmunität wird in der ersten
Schwangerschaft jedoch lediglich vermindert und stellt sich nach Beendigung
der Schwangerschaft langsam wieder ein. Am gefährdetsten sind Frauen im
zweiten und dritten Trimenon und in der Postpartumperiode. Die Pathogenese
dieses Phänomens ist noch nicht gänzlich geklärt. Eine Hypothese besagt, dass
die Adhäsion einer besonderen Form der Parasiten an der Plazenta für die
erhöhte Anfälligkeit der schwangeren Frauen gegenüber Malaria verantwortlich
ist. Da diese spezielle Form nur schwangere Frauen infiziert haben die Frauen
vor der ersten Schwangerschaft keine Immunität gegen diese Parasiten und
erkranken insbesondere in der ersten Schwangerschaft an Malaria (Brabin
1997, Diagne et al. 2000, Fried et al. 1998, Fried und Duffy 1996 , McGregor
1984, Mutabingwa et al. 2005).

Eine Malariainfektion der Mutter während der Schwangerschaft kann schwer-
wiegende Folgen für das Neugeborene haben, denn deutlich häufiger als bei
gesunden Müttern kommt es zu Frühgeburten, Mangelgeborenen und nie-
drigem Geburtsgewicht. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit für eine Totgeburt
erhöht (Diagne et al. 2000).

Niedriges Geburtsgewicht ist eine häufige Folge von Malaria in der Schwanger-
schaft (Tako et al. 2005). Es ist ein bekannter Risikofaktor für schlechte neuro-

sensorische, kognitive und Verhaltensentwicklung, wie auch für eingeschränkte schulische Leistungen der Kinder (Teplin et al. 1991, McCormick et al. 1992). Kongenitale Malariainfektionen können eine große Auswirkung auf den Fötus und das Neugeborene haben. Der Parasit kann dem Fötus direkt schaden oder ihn potentiell nutzen, indem er dessen Immunsystem stimuliert oder eine Toleranz hervorruft, die zu einem partiellen Schutz vor Infektion und Krankheit führt (Tobian et al. 2000).

1.5 Diagnostik der Malaria

Im Zusammenhang dieser Arbeit werden hier nur die Routinetechniken, nicht aber neuere experimentelle Techniken besprochen.

a) Das Lichtmikroskop

Das Lichtmikroskop ist ein Mittel zur Parasitenbestimmung. Seit 1950 stehen Mikroskope zur Verfügung, mit denen es möglich ist, Parasitämien von nur 0,002 Parasiten/ μ l zu diagnostizieren. Gleichzeitig kann man mit dieser Technik sowohl die Spezies, die Stufe der Entwicklung und den Grad der Infektion feststellen (Field 1963).

Die Methode des dicken Tropfens, welche von Ronald Ross entwickelt wurde, wird auch heute noch in ähnlicher Weise zur Präparation des Patientenblutes benutzt. Dicke Tropfen dienen der qualitativen Malariadiagnose. Ausstrichpräparate dienen der quantitativen Malariadiagnose (Ross 1903; Planche et al. 2001).

b) Der Malariaschnelltest

Sollte der Goldstandard dicker und dünner Tropfen zur Diagnostik nicht zur Verfügung stehen, können Malaria-Schnelltests eingesetzt werden. Sie weisen immunochromatographisch *P. falciparum* – Histidine rich protein 2 (PfHRP-2) oder parasitenspezifische Laktatdehydrogenase (pLDH) nach. Eine Sensitivität von 90 % kann aber erst bei einer Parasitendichte von über 100 Parasiten/ μ l erreicht werden. Außerdem kann es zu einer Persistenz der Antigenämie nach der eigentlichen Infektion kommen, was zu falsch positiven Resultaten führt.

Eine quantitative Bestimmung der Parasitenlast ist nicht möglich (Jelinek et al. 1999, Kundu et al. 2005, Mangold et al. 2005).

c) Die QBC-Methode

Eine andere Möglichkeit zur Malariadiagnostik ist die QBC-Methode. Bei dieser Methode werden Parasiten unter dem „Buffy Coat“ angereichert, in dem man sie zentrifugiert und anschließend die Parasiten-DNA mit Acridinorange anfärbt. Der Vorteil der Methode liegt in ihrer schnellen praktischen Anwendung. Die Sensitivität ähnelt der des dicken Tropfens, jedoch sind eine Spezialausrüstung und ein Speziallabor Voraussetzung für die Anwendung dieser Methode (Schindler et al. 2001, Lema et al. 1999).

d) PCR-Verfahren

Sensitivere, zugleich aber auch aufwendigere Entwicklungen in der Mikrobiologie sind die DNA-Verfahren (Bruce-Chwatt 1987). Bei diesen Verfahren wird Parasiten-DNA aus den infizierten Erythrozyten isoliert und geklont. Hieraus werden die für die einzelnen Plasmodienspezies spezifischen Sequenzen herausgetrennt und bestimmt (Craig 1987). Mit Hilfe der PCR kann eine Speziesunterscheidung vorgenommen werden. Die neueste Weiterentwicklung dieser Methode stellt die Real Time PCR dar. Der Vorteil bei dieser Methode liegt in der schnelleren Durchführung. Der gesamte Prozess kann in drei Stunden durchgeführt werden (Mangold et al. 2005).

1.6 Therapie der Malaria

Eine einheitliche Therapieempfehlung zur Behandlung der unterschiedlichen Formen der Malaria wird durch die steigenden Zahlen der gegen Antimalariamittel resistenten *Plasmodienstämme* immer schwieriger. Um eine effektive und kostengünstige Malariatherapie durchzuführen, muss nach Spezies, dem Gebiet der vorliegende Resistenzlage und bei Malaria tropica zwischen komplizierter und unkomplizierter Form differenziert werden (Yeung et al. 2004, Winstanley et al. 2004).

a) Unkomplizierte Malaria tropica

Bei unkomplizierter Malaria tropica in Ländern ohne Chloroquin-Resistenzen empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) eine orale Therapie mit Chloroquin. Bei bestehender Resistenz sollte eine Malariatherapie mit Mefloquin, Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin erfolgen (AWMF 2002).

b) Komplizierte Malaria tropica

Bei einer komplizierten Malaria tropica empfiehlt sich eine intravenöse Gabe von Chinin in Kombination mit Doxzyklin oder Clindamycin (AWMF 2002). In absehbarer Zukunft werden intravenös verabreichte Artesunate diese Therapieempfehlung ersetzen.

c) Malaria tertiana und Malaria quartana

Sowohl bei Malaria tertiana als auch bei Malaria quartana wird eine Therapie mit Chloroquin oral empfohlen. In Gebieten mit Chloroquin-Resistenz sollte eine Behandlung mit Mefloquin durchgeführt werden. Zusätzlich sollte bei Malaria tertiana eine Nachbehandlung mit dem Gewebsschizontozid Primaquin angeschlossen werden, um Rezidive durch Hypnozoiten zu verhindern (AWMF 2002).

d) Prophylaxe für Reisende

Abhängig vom Gebiet werden zur Prophylaxe und zur so genannten „Standby-Medikation“ Kombinationen von Arthemether mit Lumefantrin, Atovaquon mit Proguanil, Chloroquin, Doxycyclin, Mefloquin oder Proguanil vorgeschlagen (DTG 2003).

e) Alternative Medikamente

Verschiedene Studien zeigten, dass das seit langem in China angewandte Artesunat anderen Medikamenten bei der Bekämpfung der Malaria nicht

nachsteht (Krudsood et al. 2003, Barradell et al. 1995, Borrmann et al. 2003, van Agtmael et al. 1999). Bis heute traten keine Resistenzen gegen auf Artesimin basierenden Medikamenten auf (Yeung et al. 2004). Jedoch ist eine auf Artesimin basierende Kombinationstherapie weitaus teurer als eine Behandlung mit Chloroquin oder Sulfadoxin-Pyrimethamin, wie sie in den meisten betroffenen Ländern weiterhin durchgeführt wird (Bremant et al. 2004). Trotz Produktionsengpässen hat die Mehrzahl der afrikanischen Staaten mittlerweile Artesunat-Kombinationstherapien als First-Line-Therapieempfehlung übernommen.

f) Chemoprophylaxe für Einheimische

Um eine Malaria von vornherein zu vermeiden, wird in endemischen Gebieten Schwangeren und Kleinkindern häufig zu einer Chemoprophylaxe geraten. Bei einer Bevölkerung mit hohem Risiko kann diese die Malariamortalität- und Morbidität senken. Teilweise kommt es bei Kindern, denen schon im Kleinkindalter eine Chemoprophylaxe verabreicht wurde, zu einem Rebound-Phänomen nach Absetzen des Medikaments. Andere negative Effekte im Zuge einer Chemoprophylaxe sind die zunehmende Resistenzentwicklung und ein Verlust der Immunität. Diese Nachteile sind jedoch nicht in allen Fällen zu beobachten und kommen nur vereinzelt vor (Prinsen-Geerligs 2003).

1.7 Sozioökonomische Probleme

a) Armut und Malaria

Etwa 95% der Kindstode ereignen sich in weniger entwickelten Ländern. Deswegen kommen die meisten Neuerungen, welche einen wesentlichen Einfluss auf die Gesundheit von Kindern nehmen, vor allem Kindern in der dritten Welt zugute (Shann et al. 1995).

Wenn man die 150 Staaten, für die Werte des BIP (Bruttoinlandsproduktes) bei der World Bank vorliegen, nach dem BIP ordnet, so befinden sich außer dreien alle 44 Staaten, in denen komplizierte Malaria vorkommt, in der unteren Hälfte der Ränge. Die Philippinen, Gabun und der Oman bilden hiervon Ausnahmen:

Gabun und Oman verdanken ihren Reichtum dem Öl und sind auf den Plätzen 34 und 41 zu finden (Gallup und Sachs 2001).

Das Einkommenswachstum pro Kopf in Ländern mit schwerer Malaria war zwischen 1965-1990 fünf Mal niedriger als das von Ländern ohne Malaria. Mangelnder Malariaschutz schreckt ausländische Investoren und Touristen ab. Länder, die es geschafft haben, Malaria im Laufe der Zeit zu reduzieren, hatten ein sehr viel größeres ökonomisches Wachstum (Gallup und Sachs 2001).

b) Kontrolle der Malaria

Immer noch gibt es kontroverse Diskussionen über die Möglichkeiten, Malaria zu kontrollieren. In Studien wurde gezeigt, dass durch den Einsatz von Insektiziden das Maximum der Inokulationsrate von Monat 3 auf Monat 6 verschoben werden kann, wodurch die Zahl der Neugeborenen und Kleinkinder mit Parasitämien erheblich gesenkt wurde, so dass in der Folge die Todesrate in der Population sank (Payne et al. 1976).

c) Beeinträchtigung durch Malaria

Potentiell negative Auswirkungen der Malaria auf die kognitive Entwicklung, Leistung und Motivation der Betroffenen können durch eine akute Episode von schwerer und komplizierter Malaria ausgelöst werden; Patienten können ebenfalls in ihrer Leistungsfähigkeit durch die Folgen chronischer Infektion, wiederholter Erkrankungen, Anämie oder Unterernährung beeinträchtigt werden.

Man schätzt, dass in der Folge der Malariabehandlung mehr als 19000 Kinder zwischen null und neun Jahren in stabilen Malariagebieten Afrikas durch eine gegen die Malariaanämie eingesetzte Bluttransfusion mit HIV infiziert wurden (Snow et al. 1999).

d) Resistenzentwicklung

Bei vielen Patienten in Endemiegebieten wird Malaria durch die unzureichende Medikamentenadministration- seien es falsche Dosierungen, seien es unzu-

reichende Medikamente- nur mit eingeschränktem Erfolg therapiert. So kann eine milde Form der Malaria in eine schwere übergehen- mit all den oben genannten Komplikationen. Durch die steigende Zahl von Mehrfachresistenzen nimmt die Mortalität zu (Snow et al. 1999).

Trotz eines allgemeinen Trends zur Abnahme der Sterblichkeit in der Kindheit steigt die Zahl der Malariatoten insgesamt an. Zwischen 1960 und 1970 war es gelungen, die Malariamortalität durch die Einrichtung von Gesundheitszentren und den Einsatz von Chloroquin spürbar zu senken. Leider wurde schon in den 80er Jahren in vielen Ländern mit der Selbst- und damit häufig Fehlbehandlung begonnen. In der Folge hat in manchen Gebieten die Malariamortalität 1990 wieder dasselbe Niveau wie 60 Jahre zuvor erreicht (Snow et al. 2001). Das Problem der Resistenzen beschränkt sich jedoch nicht nur auf Chloroquin: in vielen Gebieten wird ein Zuwachs der Resistenzen gegen Sulfadoxin-Pyrimethamin verzeichnet (WHO 2004). Dies führt dazu, dass für die Betroffenen die Kombinationen der Artesunatklasse als einzige sinnvolle Malaria-medikamente übrig bleiben (Attaran et al. 2004). 1998 hat die WHO ihre Roll Back Malaria Kampagne ins Leben gerufen: Ziel dieses Millionendollarprojektes ist eine Halbierung der Malariamortalität bis 2010 (Nabarro et al. 1998) – ein ambitioniertes Ziel, das mit Sicherheit nicht erreicht werden wird.

Fragestellung

Es existiert eine Reihe von epidemiologischen und immunologischen Studien über die Inzidenz der Malaria in den ersten drei Lebensmonaten. Diskutiert wird unter anderem die Rolle der Immunität gegenüber Malaria in den ersten Lebensmonaten.

Ziel dieser Arbeit ist, die Inzidenz und Mortalität von Kindern bis drei Monaten in einem hyperendemischen Malariagebiet im zentralafrikanischen Regenwaldgebiet für *P. falciparum* festzustellen.

2. Patienten und Methoden

Die Studie wurde zwischen Dezember 2002 und Juli 2004 im Rahmen einer intermittierenden präventiven Therapiestudie mit Sulfadoxin-Pyrimethamin, in Lambaréné, Gabon durchgeführt.

2.1 Longitudinale Studie zur Beurteilung des Infektionsstatus und der Immunität von Müttern und ihren Kindern in Lambaréné, einschließlich einer intermittierenden Behandlung der Kinder mit Sulfadoxin-Pyrimethamine zur Malariakontrolle und ihre Langzeitauswirkung auf die Gesundheit

Die Daten dieser Doktorarbeit wurden im Rahmen der oben genannten Studie gesammelt. Es handelt sich um eine placebokontrollierte Doppelblindstudie, die in Lambaréné durchgeführt wurde.

Hauptziel dieser Studie ist, die Morbidität sowie die Mortalität der Malaria zu reduzieren, den Immunitätsstatus der Mütter und Kinder zu untersuchen und hierdurch eine effektive Malariakontrollstrategie zu finden.

Mit dem Ziel, die Malariainzidenz zu senken, wurde eine intermittierende präventive Behandlung für Kleinkinder (englisch: Intermittent preventive treatment for infants - IPTi) untersucht. Dieses Konzept basiert auf einer mehrmaligen Behandlung mit einem Malariamedikament, ungeachtet einer möglichen inapparenten Parasitämie. IPTi kann jedem Kind während der Routineimpfungen verabreicht werden. Der mögliche Nutzen einer solchen, kostengünstigen Intervention liegt in der Ausnutzung der Vorteile einer Quasi-Chemoprophylaxe unter Vermeidung der Nachteile einer Dauermedikation. Die mögliche Gefahr einer solchen Chemoprophylaxe ist ein Verlust oder eine verzögerte Entwicklung der Malariaimmunität. Nach einer solchen Intervention könnte sich eine Phase erhöhter Malariainzidenz anschließen und somit zu einem so genannten Rebound-Effekt führen. Außerdem könnte eine gleichzeitig gegebene Medikation die Wirkung der Impfungen verändern und es könnte zu

einem Anstieg der Resistenzen gegen dieses Malariamedikament kommen (Bremant et al. 2005, Macete et al. 2006).

Eine initial durchgeführte Studie von Schellenberg et al. 2001 zeigte eine signifikante Reduktion der Malariafälle durch die Chemoprophylaxe mit SP in Tansania ohne einen Rebound-Effekt. Auf der Basis dieser Studie wurde ein Konsortium aus unabhängigen Forschungsgruppen gebildet, mit der Aufgabe, zusammen mit UNICEF und der WHO, weitere Daten zur IPTi-Strategie zu erbringen (Macete et al. 2006).

Seitdem wurden eine Reihe von Studien durchgeführt: in Mosambik und Ghana zeigten sich bei IPTi Studien mit SP eine Senkung der Inzidenz der klinischen Malaria ohne beziehungsweise mit einem geringen Rebound-Effekt (Chandramohan et al. 2005, Macete et al. 2006). Marks et al. 2005 ist die erste Studie, in der nach einer einmaligen Gabe von SP bei Routineimpfungen ein Rebound-Effekt, ausgelöst durch hochresistente Parasiten, entdeckt wurde. Sehr effektiv zeigte sich eine IPTi-Studie von Cisse et al 2006, bei der eine dreimalige Anwendung von Artemether und SP eine 86 %ige Reduktion von klinischen Malariaepisoden ergab.

Die Rekrutierung der Patienten unserer SP-Studie in Lambarene, inklusive schriftlicher Einwilligungserklärung der Erziehungsberechtigten, wurde im HAS (Hôpital Albert Schweitzer) und HG (Hôpital Général) in Lambaréné durchgeführt.

In den Monaten 3, 9 und 15 kamen die Mütter in das LHAS (Labor des Hôpital Albert Schweitzer). Dort wurden die Kinder nach festgelegten Kriterien (Anhang a) untersucht. Anschließend wurde den Kindern, abhängig von deren Patientennummern, eine bestimmte Tablette, Verum oder Placebo, verabreicht. Es folgte eine venöse Blutentnahme zur Erstellung der Biochemie (Kreatinin und ALT) und eines großes Blutbildes. Am 7. sowie 28. Tag nach Gabe der Medikation wurden die Kinder an ihrem Wohnort vom Laborteam besucht. Im Rahmen dieser Visite wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt, um eventuelle Nebenwirkungen zu dokumentieren und zu behandeln. Bei jedem

Besuch im LHAS wurde venöses Blut entnommen und an den Tagen 0 und 28 wurden ein dicker Tropfen und ein Filterpapier für die PCR präpariert.

Jeden vollen Monat nach Geburt bis zum Erreichen des zweiten Lebensjahres wurden Hausbesuche bei den Familien durchgeführt. Diese Besuche beinhalteten die Untersuchung des Kindes sowie die Anfertigung eines dicken Tropfens, um eine eventuelle Parasitämie festzustellen. Wenn eine Krankheit erkannt wurde, brachte man das Kind umgehend ins LHAS, um es ausführlich zu untersuchen und zu behandeln.

Erkrankte das Kind während der zwei Jahre, so hatten die Erziehungsberechtigten die Möglichkeit, das Labor aufzusuchen und eine kostenlose Untersuchung und Behandlung für das Kind zu erhalten. Taxigeld sowie eventuelle Kosten für Medikamente wurden erstattet. Jeder dicke Tropfen von Hausbesuchen, Behandlungstagen oder Krankheitsfällen wurde auf Parasitämie untersucht.

Im Falle eines positiven Resultates in Verbindung mit aktuellem Fieber oder Fieber in den letzten 48 Stunden wurde das Kind mit Artesunate behandelt. 28 Tage nach der ersten Artesunatverabreichung wurde ein dicker Tropfen hergestellt, um die Parasitämie zu kontrollieren. An den Tagen 0, 4 und 28 wurde venöses Blut entnommen.

Zur SP-Studie assoziiert ist eine Schwangerschaftsstudie, welche Frauen ab dem zweiten oder dritten Trimester der Schwangerschaft überwacht, um Daten über den Parasitenbefall in der Schwangerschaft und der Geburt zu analysieren.

2.2 Studienort Lambaréné, Gabun

a) Gabun

Gabun liegt an der westlichen Atlantikküste Zentralafrikas, angrenzend an Äquatorialguinea, Kamerun und die Republik Kongo. Im Westen wird es durch eine 885 km lange Küste zum Atlantik begrenzt. Der Äquator verläuft durch das 267,667 km² große Land. Das westliche Küstentiefland steigt nach 200 km in

Richtung Osten stufenförmig bis zur Niederguineaschwelle an. Hier liegt mit 1575 m Höhe der höchste Punkt des Landes: der Mont Iboundji. Gabun hat 1,3 Millionen Einwohner und eine Bevölkerungswachstumsrate von 2,54 %. Die offizielle AIDS-Seroprävalenzrate liegt bei 9 %. Die Kindersterblichkeit liegt bei 100 (männlich) beziehungsweise 79 (weiblich) pro 1000 Kindern. 55 – 75 % der Gabunesen sind Christen, während der Rest der Bevölkerung indigenen Religionen anhängt. Nur eine kleine Minderheit von weniger als 1 % bekennt sich zum Islam. Die Amtssprache ist französisch. 1960 erlangte Gabun seine Unabhängigkeit von Frankreich, seit 1968 ist Gabun eine Republik. Seitdem heißt der amtierende Präsident El Hadj Omar Bongo (World Health Organisation 2006, CIA 2006).

Es herrscht äquatoriales Klima mit hoher Luftfeuchtigkeit. Zwei Trockenzeiten - von Mai bis September und von Dezember bis Januar - wechseln sich mit zwei Regenzeiten - von Februar bis April und von Oktober bis November - ab. Während der Trockenzeit wehen Passatwinde.

Die Vegetation besteht überwiegend aus Primär- und Sekundärregenwald. *Plasmodium falciparum* ist in ca. 95% der Fälle in Gabun der Erreger der Malaria (Wildling et al. 1995, DTG 2003).



Abbildung 2: Landkarte von Gabun
<http://www.meriam-webster.com/cgi-bin/nytmmaps.pl?gabon>

b) Lambaréné

Die in dieser Dissertation dargestellte Studie wurde in Lambaréné, einer der insgesamt neun Provinzhauptstädte Gabuns, durchgeführt. Lambaréné ist die drittgrößte Stadt des Landes und Hauptstadt der Provinz Moyen-Ogooué. Sie liegt 180 km östlich von Libreville, der Hauptstadt des Landes. Lambaréné befindet sich 70 Kilometer südlich des Äquators und 240 km östlich der Atlantikküste. Die verschiedenen Stadtteile von Lambaréné liegen am Ufer des größten Flusses des Landes, des Ogooué und sind umgeben von Plantagen, Sekundärwald und Regenwald. In Lambaréné liegt, mit geringen jahreszeitlichen Abweichungen, die monatliche Durchschnittstemperatur bei 27 °C bei einer relativen Feuchtigkeit zwischen 80 und 90 %. Ausgiebige Regenfälle während der Regenzeiten ergeben einen mittleren jährlichen Niederschlag von 1500 mm.

Das Stadtgebiet von Lambaréné erstreckt sich auf einer Flussinsel sowie die umgebenden Flussuferbereiche. Im Stadtteil Grand Village liegt auf einem Berg auf der Ogooué-Insel das HG, das staatliche Krankenhaus. Am nördlichen Flussufer liegt das private HAS. Hier befinden sich die Abteilungen für Kinderheilkunde, Gynäkologie und Geburtshilfe, Chirurgie, Innere Medizin, Psychiatrie, eine sogenannte „Public-Health-Einheit“, die sich unter anderem um die AIDS-Aufklärung und die Administration von frühkindlichen Impfungen kümmert, sowie das Forschungslabor (Wildling et al. 1995, Sylla et al. 2001, Sylla et al. 2000).

Lambaréné hat die typische Parasitendichte und Parasitenrate eines stabil hyperendemischen Malariagebietes. Die entomologische Inokulationsrate (EIR) liegt im Durchschnitt bei 50 infektiösen Stichen pro Jahr. Die Hauptvektoren der Malaria in diesem Gebiet sind *Anopheles gambiae* und *Anopheles mouchetii*. In der langen Regenzeit ist die Inzidenz von *Malaria tropica* am niedrigsten, während in der Trockenzeit und vor allem in der kurzen Regenzeit eine Zunahme der Parasitenrate und -dichte erfolgt. Die dominante auftretende Malariaspezies ist *P. falciparum*, außerdem kommen auch *P. malariae* und sehr selten *P. ovale* vor. *P. vivax* kommt in diesem Gebiet nicht vor, denn das Fehlen des erythrozytären Duffy-Antigens bei den meisten Afrikanern macht es *P. vivax* unmöglich, die Erythrozyten zu invadieren. Kinder in Lambaréné sind vielen verschiedenen Genotypen von *Plasmodium falciparum* ausgesetzt. Morbidität und Mortalität sind fast ausschließlich auf Säuglinge und Kinder in den ersten Lebensjahren beschränkt. Die Anzahl der Malariainfizierten schwankt sowohl saisonal als auch zwischen den verschiedenen Stadtteilen von 13 bis 66 %, wobei vor allem Kinder im Alter zwischen einem Jahr und 14 Jahren betroffen sind (Planche et al. 2001, Missinou et al. 2001, Miller et al. 1976, Sylla et al. 2001, Wildling et al. 1995).

2.3 Rekrutierung

An jedem Werktag wurden während des Vormittags im HAS und im HG die Geburtenbücher nach stattgefundenen Geburten durchgesehen. Die Er-

ziehungsberechtigten der Neugeborenen wurden mit Hilfe eines Merkblattes, welches im Anhang zu finden ist, und zusätzlich mündlich durch Medizinstudenten oder Ärzte über die Studie aufgeklärt. Alle wichtigen Punkte der Studie wurden somit schriftlich und mündlich erklärt. Den Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, nach einer Bedenkzeit anstehende Fragen mit den medizinisch geschulten Untersuchern zu klären. Bei einer Einwilligung wurde die Aufnahme mit der Unterschrift der Eltern abgeschlossen. Aufgrund des erhöhten Zeitaufwands und der damit verbundenen logistischen Probleme wurden ausschließlich Kinder aufgenommen, die im Umkreis von maximal 15 km um Lambaréné wohnten und deren Eltern nicht die Absicht hatten, aus Lambaréné und Umgebung wegzuziehen. Ein anderes Ausschlusskriterium waren kongenitale Malformationen.

2.4 Untersuchungen

Insgesamt wurden zwei Untersuchungen im Haus des Patienten durchgeführt und eine im LHAS.

Nachdem die Mütter das Krankenhaus verlassen hatten, wurden sie zu Hause aufgesucht. Um das Haus bei den folgenden Hausbesuchen wieder zu finden, wurde ein genauer Plan der Umgebung gezeichnet. Zusätzlich wurde jedem Kind eine Nummer zugeordnet, die in den Aufnahmebögen und im Gesundheitsbuch des Kindes, das bei der Mutter verblieb, vermerkt wurde.

Jeweils nach dem ersten (M1) und dem zweiten Monat (M2) nach Geburt des Kindes fanden die aktiven Untersuchungen statt. Die Kinder wurden zu Hause aufgesucht. Die Mütter wurden nach Auffälligkeiten des Kindes befragt, die auf etwaige Krankheiten hinweisen hätten können. Eine körperliche Untersuchung wurde durchgeführt (Anhang a). Anschließend wurde ein dicker Tropfen angefertigt, um die eventuelle Parasitenlast und -spezies festzustellen (Anhang b). Bei einem akuten Krankheitsverdacht, z. B. bei Fieber oder Durchfall, wurde das Kind zur weiteren Untersuchung und eventuellen Behandlung in das LHAS geschickt. Alle Untersuchungsergebnisse wurden dokumentiert. Am Ende des

Hausbesuches im zweiten Monat wurde mit den Erziehungsberechtigten ein Termin für den dritten Monat vereinbart.

Drei Monate nach der Geburt wurde das Kind samt Begleitperson ins LHAS zur dritten Untersuchung (M3) eingeladen. Um den Studienteilnehmern keine Kosten zu verursachen, wurde ihnen das nötige Taxigeld für Hin- und Rückfahrt im Anschluss an die Untersuchung ausgehändigt. Nach einer ausführlichen Anamnese durch Befragung der Begleitperson wurden die vorgenommenen Impfungen aus dem mitgebrachten Gesundheitsbuch notiert. Anschließend wurde eine ausführliche körperliche Untersuchung des Kindes durchgeführt (Anhang a). Zum Schluss wurde venös Blut abgenommen und ein dicker Tropfen sowie ein Filterpapier zur PCR-Analyse angefertigt.

2.5 Krankheitsfall

Bei jedem Besuch wurden die Erziehungsberechtigten darauf hingewiesen, dass ihnen im Krankheitsfall des Kindes die Möglichkeit einer kostenlosen Untersuchung und Behandlung im LHAS offen steht. Außerdem wurde das Kind bei Krankheitssymptomen während der Visiten bzw. bei Feststellung einer Parasitämie zur weiteren Behandlung ins Labor überwiesen. Somit war eine fast lückenlose Erfassung der Krankheitsinzidenz unter den Studienkindern möglich.

Im Labor wurden bei jedem krankheitsverdächtigen Kind eine ärztliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Bei Verdacht auf Malaria wurde ein dicker Tropfen entnommen (Anhang b).

Alle behandlungsbedürftigen Erkrankungen wurden mit kostenlosen Medikamenten therapiert. Anfallende Ausgaben der Patienten für Hin- und Rückfahrt zum LHAS wurden erstattet. Besonders schwere Krankheitsfälle wurden ins HAS eingewiesen.

Im Falle einer Malariadiagnose, definiert als gemessene Körpertemperatur über 38,3 ° C rektal oder eine positive Fieberanamnese der letzten 48 Stunden, wurde das Kind fünf Tage lang mit Artesunat behandelt. Diese Behandlungsmethode hat sich in zahlreichen Untersuchungen als äußerst

wirksam erwiesen (Looareesuwan et al. 1997, Anhang c, Schwarz et al. 2005). Die Medikationsapplikation wurde im LHAS von medizinischem Personal, Ärzten oder Medizinstudenten überwacht. An den Tagen 0, 4 und 28 nach positiver Malariadiagnostik wurde dem Kind venös Blut entnommen und ein dicker Tropfen samt Filterpapier angefertigt.

2.6 Laboruntersuchung

Die Parasitämie wurde durch einen dicken Tropfen nach der so genannten „Lambaréné- Methode“ bestimmt. Hierzu wurden 10 µl Blut auf 1,8 cm² eines Objektträgers aufgetragen. Nach dem Trocknen im Wärmeschrank wurde er mit einer pH 7,2 gepufferten Giemsa-Lösung 20 Minuten gefärbt. Nach erneutem Trocknen wurde der Objektträger unter dem Mikroskop mit einer Ölemulsion betrachtet. Bei einem malaria-positiven Ergebnis wurden in 100 Gesichtsfeldern die Parasiten ausgezählt und der Durchschnitt mit dem Faktor 650 multipliziert, um die Parasitenzahl je µl zu bestimmen (Planche 2001).

Das abgenommene Blut wurde in einem EDTA-Röhrchen und einem Heparinröhrchen gesammelt. Das Blut aus dem EDTA-Röhrchen wurde mit einem Cell-Dyn 3000[®] (Abott GmbH &CO., Mountain View, CA) bearbeitet, um ein Blutbild zu erhalten.

Das heparinisierte Blut wurde zur biochemischen Analyse genutzt. Nach Zentrifugation und Abnahme des Serums wurden ALT (Alanin-Aminotransferase) und Kreatinin bestimmt. Hierzu wurden 10 µl auf ein entsprechendes DTSC II-Modul getropft, welches die Analysemaschine System Typ Vitros chemistry DT 60 II (Eastman Kodak, Rochester, NY) automatisch einzog. Die bestimmten Werte für Kreatinin und ALT wurden von der Maschine in Form eines bedruckten Papierauszugs angegeben. Die Ergebnisse wurden auf den hierfür angefertigten Vordrucken vermerkt.

Die ALT ist ein sensitiver Marker für Zellschädigungen und Störung der Membranfunktion der Leber und wird zur Leberdiagnostik eingesetzt.

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatin, das zur Muskelmasse proportional ist. Es eignet sich zur kruden Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (Clearance) und somit zur Nierendiagnostik.

Blutreste wurden nach Serum und Plasma getrennt, eingefroren und für weitere Studien asserviert.

2.7 Ethikvotum

Die Untersuchung ist Teil der Longitudinalen Studie zur Beurteilung des Infektionsstatus und der Immunität von Müttern und ihren Kindern in Lambaréné, einschließlich einer intermittierenden Behandlung der Kinder mit Sulfadoxine-Pyrimethamine zur Malariakontrolle und ihre Langzeitauswirkung auf die Gesundheit.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Internationalen Stiftung des Hôpital Albert Schweitzer geprüft und genehmigt.

2.8 Statistikmethoden

Der arithmetische Mittelwert x_{quer} wurde nach der Formel

$$X_{\text{quer}} = \frac{\text{Summe aller } x\text{-Werte}}{\text{Anzahl aller } x\text{-Werte}} = \frac{\sum x_i}{n}$$

errechnet.

Die Inzidenzdichte wurde nach der Formel

$$I = \frac{X}{T}$$

I = Inzidenzdichte

X = Anzahl der aufgetretenen Ereignisse

T = Anzahl der Beobachtungsmonate

errechnet.

Die kumulative Inzidenz wurde durch die Formel

$$K_i = \frac{X}{n}$$

K_i = kumulative Inzidenz

X = Anzahl der aufgetretenen Ereignisse

n = Anzahl der Patienten

berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienteilnehmer

Zwischen Dezember 2002 und Juli 2004 wurden 994 Neugeborene im Hôpital Général und im Hôpital Albert Schweitzer aufgenommen. Das Durchschnittsalter der Mütter betrug 25 Jahre. Die jüngste Mutter gebar das Studienkind im Alter von 13 Jahren, die Älteste im 43sten Lebensjahr.

Bei 142 Müttern wurde ein positiver dicker Tropfen während der Schwangerschaft dokumentiert, 15 Mal wurde ein positiver TPHA-Test verzeichnet, bei drei Müttern wurden Askariden unter dem Mikroskop gesehen, bei einer Mutter wurde Loiasis diagnostiziert. Fünf Frauen litten zudem unter einer nachgewiesenen Harnwegsinfektion.

Krankheiten	Anzahl der Mütter
dicker Tropfen positiv während der SS	142
TPHA Test positiv während der SS	15
Askariasis im Blutaussstrich während der SS	3
Filarien im Blutaussstrich während der SS	1
Harnwegsinfekt	5

Tabelle 1: Krankheiten der Mütter während der Schwangerschaft

Das Verhältnis Mädchen zu Jungen unter der Studienpopulation betrug 1:1,16.

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 3,029 g, wobei sich die Messwerte zwischen 1,180 g und 4,680 g bewegten. Die mittlere Geburtsgröße betrug 49 cm. Das größte Kind maß bei der Geburt 59 cm, das kleinste 30 cm. Der mittlere Kopfumfang bei Geburt war 33 cm. Hier wurden Werte zwischen 22 cm und 50 cm gemessen.

arithmetischer Mittelwert des Geburtsgewichtes	3,029 g
arithmetischer Mittelwert der Größe bei Geburt	49 cm
arithmetischer Mittelwert des Kopfumfanges bei Geburt	33 cm
Modalwert der Anzahl der Geschwister bei Geburt	1
Median der Anzahl der Geschwister bei Geburt	2

Tabelle 2 : Eigenschaften der Studienkinder bei Geburt

30,2 % der Studienkinder waren Erstgeborene. 0,2 % dagegen haben 12 Geschwister. Die Verteilung der Anzahl der Geschwister veranschaulicht

Tabelle 3.

Anzahl der Geschwister	Prozent der Studienkinder
keine Angaben	0,41
0	30,2
1	21,19
2	15,86
3	9,11
4	9,11
5	5,94
6	3,68
7	2,35
8	1,02
9	0,51
10	0,31
11	0,2
12	0,2

Tabelle 3: Anzahl der Geschwister

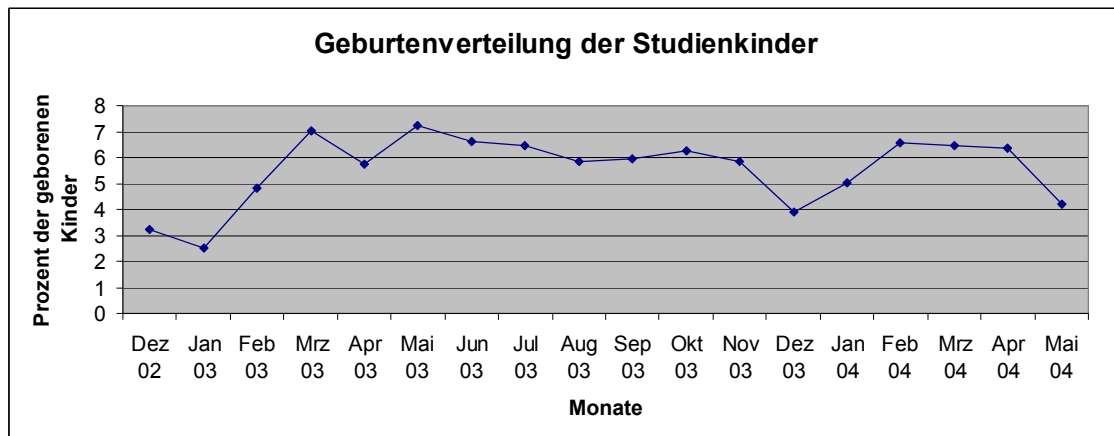
65 % der Studienkinder wurden im Hôpital Albert Schweitzer geboren, 33 % im Hôpital Général und 2 % waren Hausgeburten beziehungsweise wurden in anderen Krankenhäusern geboren.

Die Verteilung der Geburten über den Studienzeitraum zeigen Tabelle Geburtsmonate und Grafik Geburtenverteilung.

Geburtsmonat der Studienkinder	Prozent in diesem Monat geborener Kinder
Dez 02	3,21%
Jan 03	2,52%
Feb 03	4,83%
Mrz 03	7,04%
Apr 03	5,73%
Mai 03	7,24%
Jun 03	6,64%
Jul 03	6,44%
Aug 03	5,84%

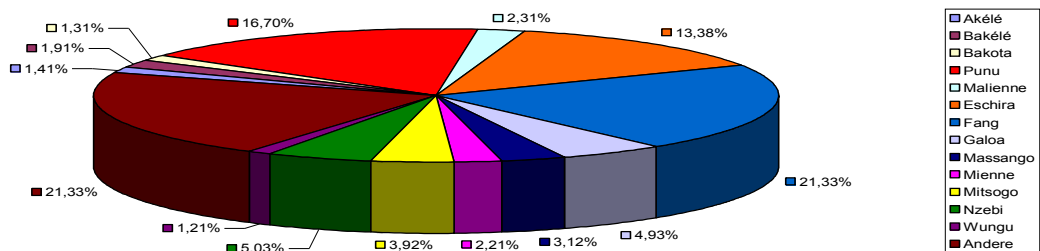
Geburtsmonat der Studienkinder	Prozent in diesem Monat geborener Kinder
Sep 03	5,94%
Okt 03	6,24%
Nov 03	5,84%
Dez 03	3,92%
Jan 04	5,03%
Feb 04	6,54%
Mrz 04	6,44%
Apr 04	6,34%
Mai 04	4,23%

Tabelle 4: Geburtsmonate



Grafik 1: Geburtenverteilung

Bei den Aufnahmen der Studienkinder wurden 88 verschiedene Ethnienzugehörigkeiten angegeben. Die grössten Gruppen bildeten Fang (21,33 %), Punu (16,70 %) und Eschira (13,38 %). Die grösste Gruppe der nicht-gabunesischen Studienteilnehmer bilden mit 2,31 % Kinder mit Eltern aus Mali. Die Ethnienzugehörigkeiten der Studienteilnehmer sind in der Grafik zur Ethnienverteilung dargestellt.



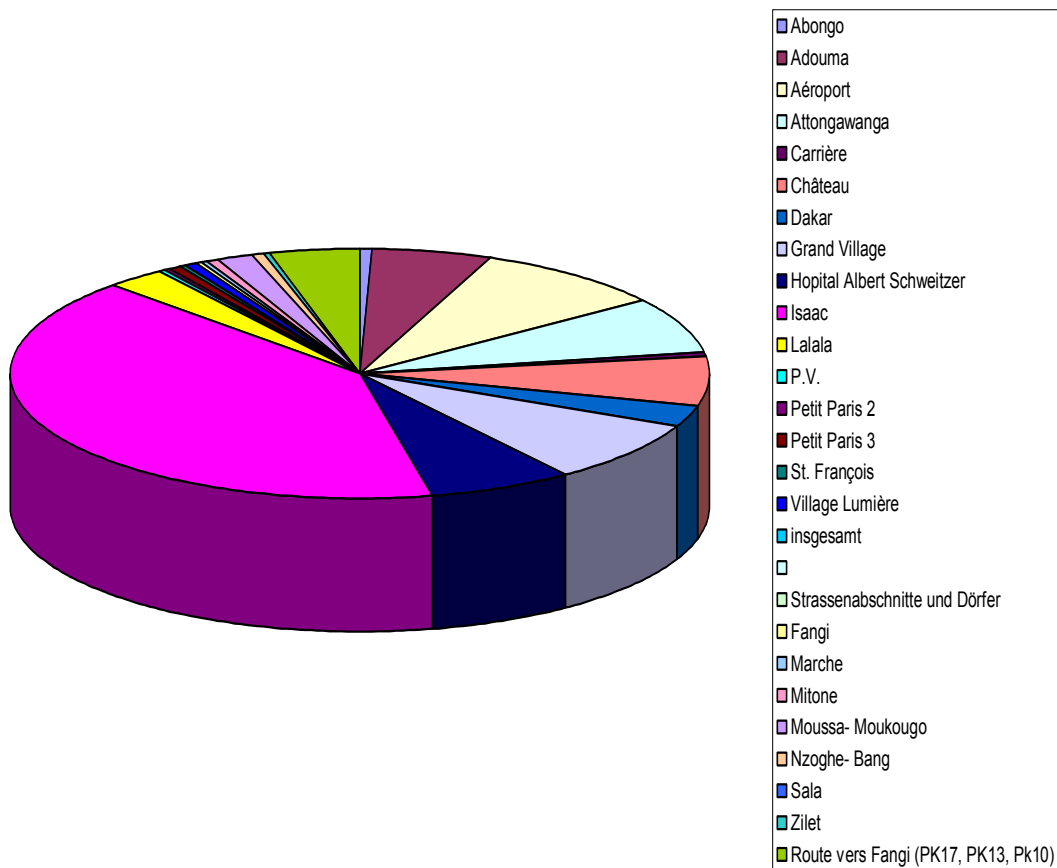
Grafik 2: Ethnienverteilung

Der größte Teil der Studienkinder ist in Lambaréné wohnhaft. Die einzelnen Anteile an den verschiedenen Stadtteilen sind in Tabelle Wohnorte sowie in Grafik Wohnorte aufgelistet. Hier sind auch die umliegenden Dörfer beziehungsweise die Strassenabschnitte aufgelistet, in denen die Studienteilnehmer wohnen.

Stadtviertel von Lambaréné	Anteil der Studienteilnehmer
Abongo	0,60%
Adouma	5,53%
Aéroport	8,75%
Attongawanga	7,44%
Carrière	0,40%
Château	6,54%
Dakar	2,82%
Grand Village	7,85%
Hôpital Albert Schweitzer	6,74%
Isaac	40,95%
Lalala	2,72%
P.V.	0,30%
Petit Paris 2	0,40%
Petit Paris 3	0,30%
St. François	0,40%
Village Lumière	0,50%

Stadtviertel von Lambaréné	Anteil der Studienteilnehmer
Strassenabschnitte und Dörfer	
Fangi	0,30%
Marche	0,30%
Mitone	0,60%
Moussa-Moukougou	1,61%
Nzoghe-Bang	0,60%
Sala	0,10%
Zilet	0,10%
Route vers Fangi (PK17, PK13, Pk10)	4,23%

Tabelle 5: Wohnorte

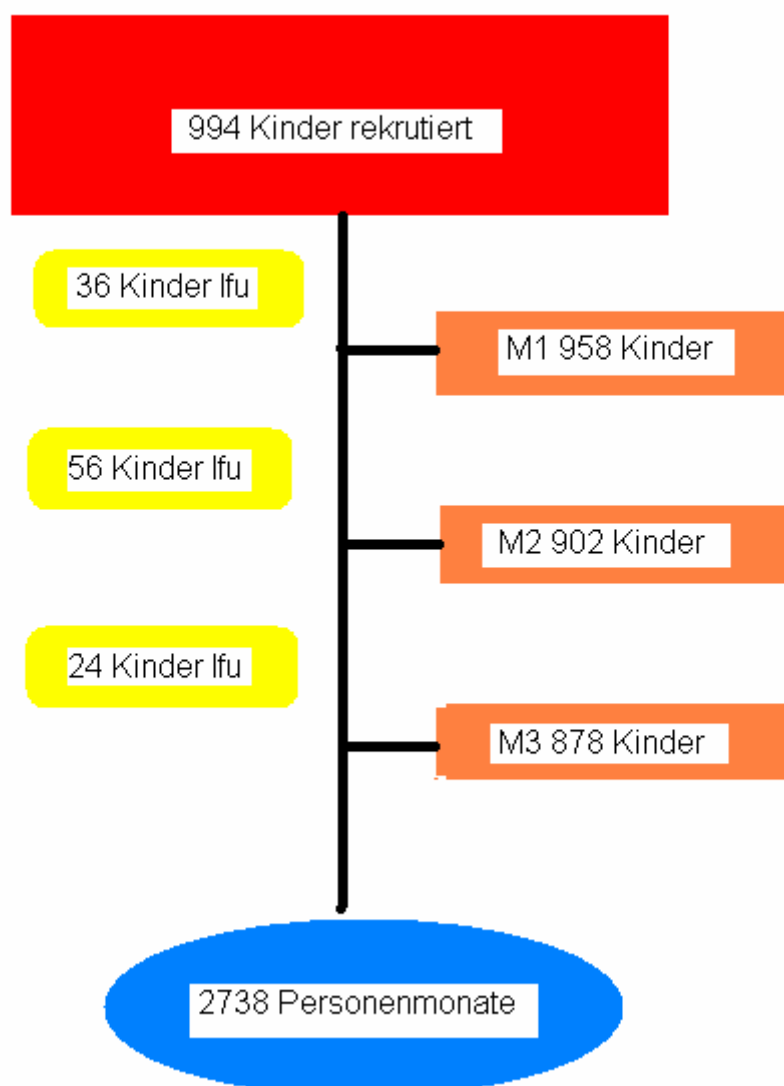


Grafik 3: Wohnorte

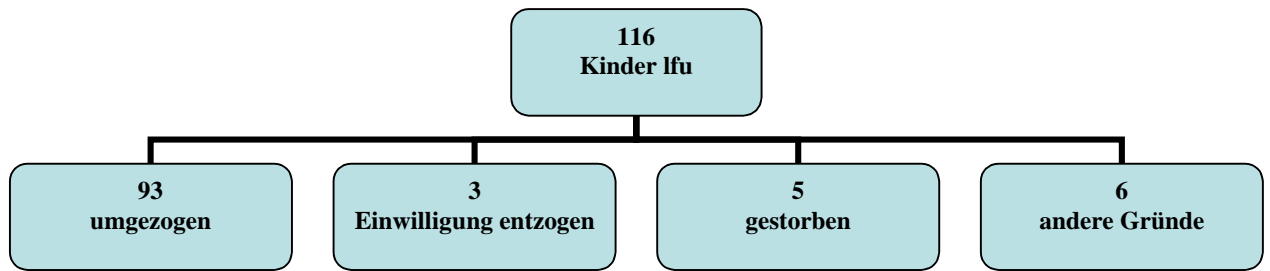
Unter den 994 Studienkindern wurden einige Erkrankungen bei der Aufnahme festgestellt und dokumentiert. 15 Kinder litten unter neonatalen Infektionen. Bei vier Kindern bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Konjunktivitis, drei Kinder litten an einer leichten adaptiven Ateminsuffizienz. Jeweils ein Kind litt unter einem Kephalhämatom, einem Hackenfuß, pustulösem facialem Exanthem, einer Hydrozele, einem Ikterus oder einer Polydaktylie. Bei 133 Kindern wurde ein Geburtsgewicht unter 2500g dokumentiert, was einer Mangelgeburt entspricht.

3.2 Studienverlauf

Im Laufe der Studie sind 116 Kinder vor Erreichen des dritten Monats ausgeschieden. 36 Kinder im ersten Monat, 56 im zweiten Monat und 24 im dritten Monat. Gründe hierfür waren unter anderem Umzug der Mutter, Tod des Kindes und Entzug der Einverständniserklärung. Insgesamt umfasst die Studie somit 2738 Personenmonate. Veranschaulicht werden diese Zahlen in den Grafiken Studienverlauf und verlorene Studienteilnehmer.



Grafik 4: Studienverlauf



Grafik 5: verlorene Studienteilnehmer

3.3 Auftreten von Parasitämien

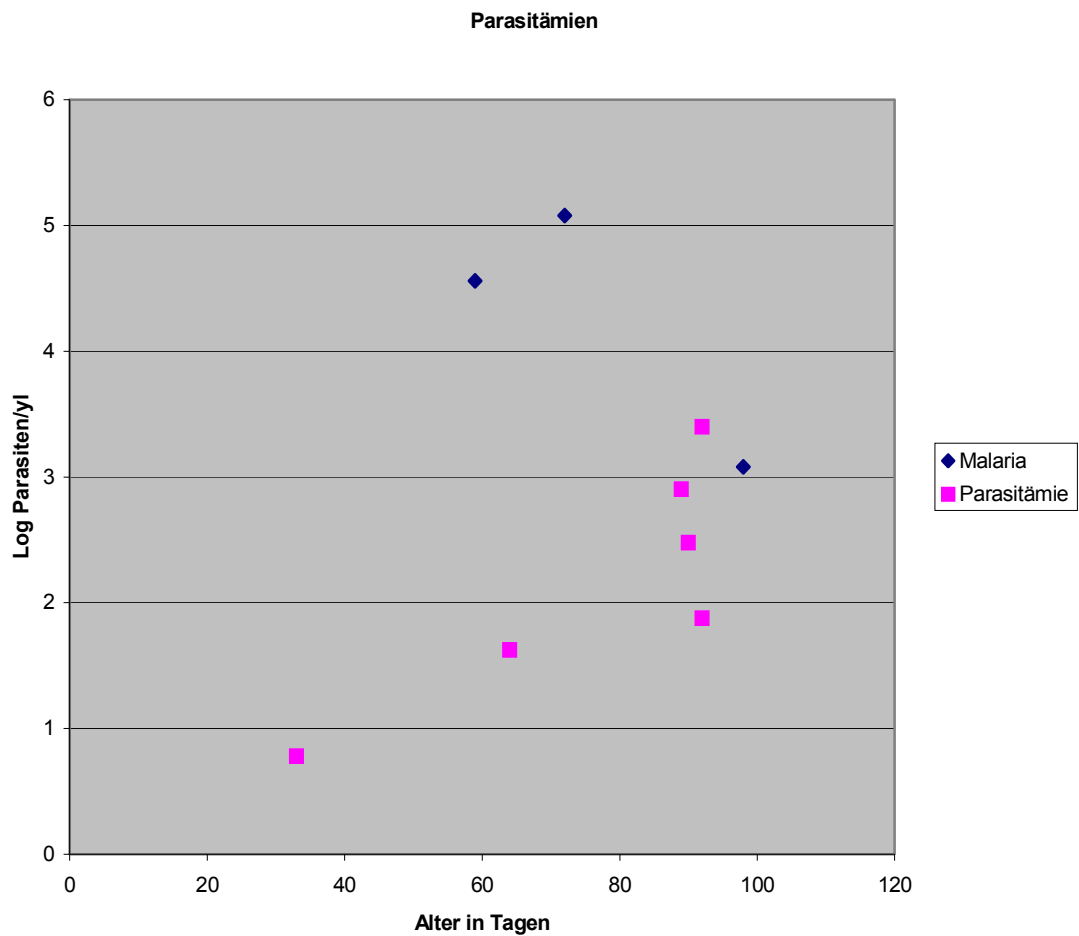
In 2738 Personenmonaten wurden neun Fälle von Parasitämie entdeckt, d.h. von 2738 dicken Tropfen waren neun positiv, das sind 0,33 % der Beobachteten. Somit liegt eine Inzidenzdichte von $9/2738$ oder $3,3/1000$ Personenmonate vor, die kumulative Inzidenz beträgt 0,01.

Bei allen neun Fällen handelte es sich um die Spezies *P. falciparum*.

In drei Fällen wurde die Diagnose Malaria gestellt.

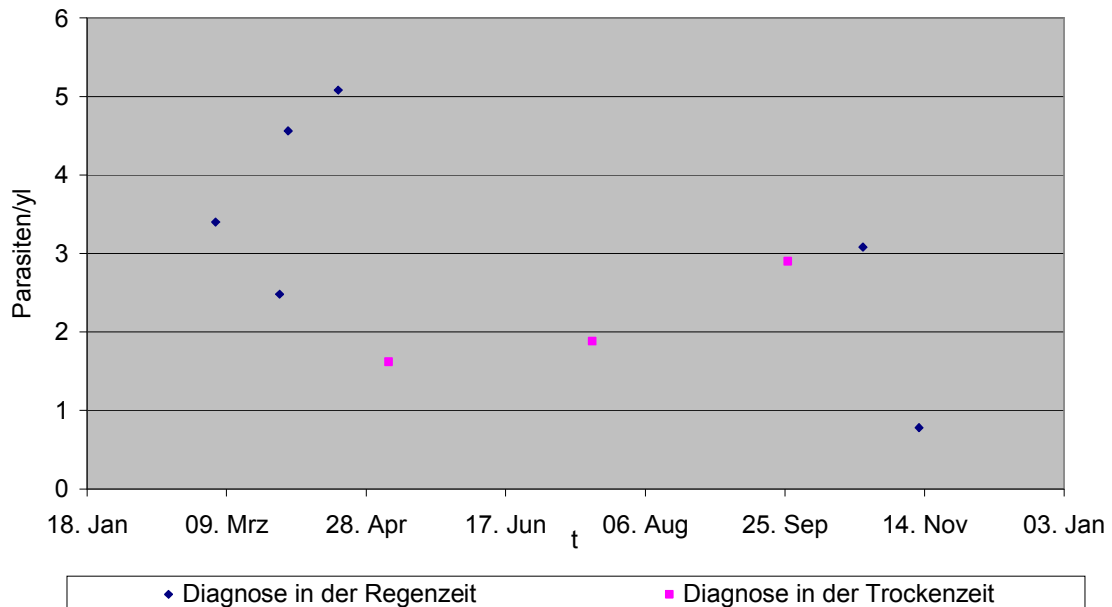
In zwei Fällen wurde das Studienprotokoll verletzt.

Die Altersverteilung und die Höhe der Parasitämien bei allen Fällen von Parasitämie ist auf Grafik Altersverteilung Parasitämie abzulesen.



Grafik 6: Altersverteilung Parasitämie und Malaria

Von den neun Kindern erkrankten sechs während der Regenzeiten von Oktober bis November bzw. von Februar bis April, drei der Studienkinder erkrankten während der Trockenzeiten im Zeitraum von Mai bis September bzw. von Dezember bis Januar. Die Kinder, die während der Trockenzeit erkrankten, zeigten keine Malariasymptome.



3.4 Beschreibung der asymptomatischen Parasitämiegruppe

In 2738 Personenmonaten traten vier Parasitämiefälle auf, die keine Symptome der Malaria beinhalteten und die nach dem Studienprotokoll dokumentiert und behandelt wurden. Dies entspricht 0,15 % der Studiengruppe, einer Inzidenzdichte von 4/2738 und einer kumulativen Inzidenz von 0,0045.

Das durchschnittliche Alter der Mutter bei Geburt des Studienkindes betrug 21,5 Jahre. Zwei der Mütter waren Primigravidae und Primiparae. Im Durchschnitt hatten die Mütter eine vorherige Geburt. Anamnestisch wurden keine Fehlgeburt oder Abtreibungen erhoben. Die Ethnien der Mütter waren Mitschogo, Galoa, Lycier und Punu. Drei der Mütter waren in Issac wohnhaft, eine in St. Francoise. Die Hälfte der Kinder mit asymptomatischer Parasitämie wurde im Hôpital Général geboren, die andere Hälfte im Hôpital Albert Schweitzer. Das Geschlechtsverhältnis der betroffenen Kinder war (m:w) 1:3. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 2771,25 g (range 725 g), die durchschnittliche Länge der Kinder bei Geburt war 48,25 cm (range 4 cm). Der durchschnittliche Kopfumfang der asymptomatischen Parasitämiegruppe bei Geburt betrug 32,25 cm (range 3 cm). Eines der Kinder dieser Gruppe hatte ein

Geburtsgewicht unter 2500 g und wurde deshalb als Mangelgeborenes erfasst. Die einzelnen Daten der Kinder sind in Tabelle Gruppenbeschreibung asymptotische Parasitämie zu finden.

	Alter der Mutter	vorherige Geburten	Besonderheiten i.d. SS.	Fehlgeburten / Abteibungen	Ethnie der Mutter	Wohnort
F	24 J.	0	n	n	Mitschogo	St. Françoise
G	22 J.	2	n	n	Galois	Isaac
H	21 J.	2	n	n	Lycier	Isaac
I	19 J.	0	n	n	Punu	Isaac

	Geburtsort	Geschlecht	Geburtsgewicht	Geburtslänge	Kopfumfang bei Geburt	Geburtsdatum
F	H.A.S.	f	3210 g	50 cm	33 cm	29.06.2003
G	H.G.	f	2710 g	46 cm	33 cm	10.10.2003
H	H.G.	m	2680 g	50 cm	33 cm	18.10.2003
I	H.A.S.	f	2485 g	47 cm	30 cm	03.03.2004

Tabelle 6: Gruppenbeschreibung asymptotische Parasitämie

3.5 Asymptomatische Parasitämie

Die vier Fälle mit asymptomatischen Parasitämie wurden zwischen dem 26.09.2003 und dem 06.05.2004 entdeckt. Alle asymptomatischen Parasitämien wurden während Routinekontrollen gefunden, eine bei der M1-Untersuchung, eine bei der M2-Untersuchung und zwei bei der M3-Untersuchung. Das Durchschnittsalter der Kinder bei Entdeckung der asymptomatischen Parasitämie betrug 69,5 Tage. Die durchschnittliche Parasitendichte der Kinder betrug 837 Plasmodien/ μ l venöses Blut (range

2494), wobei der niedrigste Wert 6 Parasiten/µl betrug und der höchste Wert 2500 Plasmodien/µl Blut.

Bei allen Kindern dieser Gruppe wurde die Spezies *Plasmodium falciparum* gefunden. Keines dieser Kinder zeigte Symptome der Malaria. Keines dieser Kinder wurde medikamentös behandelt. Das wird in Tabelle asymptomatische Parasitämie verdeutlicht.

	festgestellt am	Alter in Tagen	Plasmodien / µl Blut	Spezies	Symptome	Behandlung
F	26.09.2003	89	600	<i>P. falciparum</i>	keine	keine
G	12.11.2003	33	6	<i>P. falciparum</i>	keine	keine
H	05.03.2004	92	2500	<i>P. falciparum</i>	keine	keine
I	06.05.2004	64	42	<i>P. falciparum</i>	keine	keine

Altersgruppe in Monaten	Häufigkeit
26.09.2003	89
12.11.2003	33
05.03.2004	92
06.05.2004	64

Tabelle 7: asymptomatische Parasitämie

3.6 Beschreibung der Malariagruppe

Während der 2738 Personenmonate wurden drei Malariaerkrankungen diagnostiziert. Bei den betroffenen Kindern wurde eine Parasitämie sowie Temperatur von über 38,2 °C gemessen oder eine positive Fieberanamnese der letzten 48 Stunden erhoben, so dass eine Malariadiagnose gestellt werden

konnte. drei Fälle in 2738 Personenmonaten entsprechen 0,11 % der Studien-
gruppe und einer Inzidenzdichte von 3/2738.

Das durchschnittliche Alter der Mutter bei Geburt des Studienkindes betrug 18 Jahre. Zwei der Mütter waren Primigravidae bzw. Primiparae. Durchschnittlich hatten die Mütter 0,33 vorherige Geburten. Anamnestisch wurde keine Fehlgeburt oder Abtreibung erhoben. Die Mütter gehörten den Ethnien Nzebi, Okandé und Fang an. Die Mütter der Studienkinder wohnten mit ihren Kindern in Zilet, Isaac und LaLaLa. Zwei der Malaria-positiven Kinder wurden im Hôpital Albert Schweitzer geboren, eines im Hôpital Général. Das Geschlechtsverhältnis der betroffenen Kinder war (m:w) 1:2. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 3030 g (range 410 g), die durchschnittliche Länge der Kinder bei Geburt war 50,33 cm (range 4 cm). Der durchschnittliche Kopfumfang der Parasitämiegruppe bei Geburt betrug 33 cm (range 4 cm). Eine der Mütter hatte eine im Schwangerschaftsbuch dokumentierte positive Malariaanamnese in der Schwangerschaft: Im zweiten Tertial der Schwangerschaft wurden in einem dicken Tropfen Parasiten der Gattung *Plasmodium falciparum* nachgewiesen. Tabelle Gruppenbeschreibung Malaria veranschaulicht diese Zahlen.

	Alter der Mutter bei Geburt	vorherige Geburten	Besonderheiten i.d.SS	Fehlgeburten / Abtreibungen	Ethnie der Mutter	Wohnort
A	17	1	n	n	Nzebi	Zilet
B	18	0	dT + 13.11.02	n	Okandé	Isaac
C	19	0	n	n	Fang	Lalala

	Geburtsort	Geschlecht	Geburtsgewicht	Geburtslänge	Kopfumfang bei Geburt	Geburtsdatum
A	H.A.S.	f	3160 g	53 cm	35 cm	31.01.2003
B	H.G.	f	3170 g	49 cm	31 cm	05.02.2003
C	H.A.S.	m	2760 g	49 cm	33 cm	17.07.2003

Tabelle 8: Gruppenbeschreibung Malaria

Malaria

Die drei Fälle mit diagnostizierter Malaria wurden zwischen dem 31.03.2003 und dem 23.10.2003 entdeckt. Das Durchschnittsalter der Kinder bei Diagnose der Malaria betrug 76,33 Tage. Die durchschnittliche Parasitendichte der Kinder war 52380 Plasmodien/ μ l venöses Blut (range 118500), wobei der niedrigste Wert 1200 Parasiten/ μ l betrug und der höchste Wert 119700 Plasmodien/ μ l Blut.

Bei allen Kindern dieser Gruppe wurde die Spezies *Plasmodium falciparum* gefunden. Alle Kinder der Gruppe zeigten Symptome einer Malaria. Jedes Kind wurde mit Artesunat behandelt (Tabelle 9: Malaria).

	festgestellt am	Alter in Tagen	Plasmodien / μ l Blut	Spezies	Symptome	Behandlung
A	31.03.2003	59	36240	<i>P. falciparum</i>	ja	Artesunat
B	18.04.2003	72	119700	<i>P. falciparum</i>	ja	Artesunat
C	23.10.2003	98	1200	<i>P. falciparum</i>	ja	Artesunat

Tabelle 9: Malaria

Symptomanamnese

Bei allen Kindern wurde anamnestisch eine positive Fieberanamnese während der letzten 48 Stunden erhoben. Bei Kind B wurde von zweimaligem Erbrechen des Kindes berichtet. Eine anamnestisch festgestellte Diarrhö wurde bei Kind C protokolliert. Bei keinem der Kinder konnte in der Anamnese eine Hämaturie oder das Vorkommen von Krampfanfällen eruiert werden (Tabelle Symptomanamnese).

	Fieber in den letzten 48	Erbrechen	Diarrhö	Hämaturie	Krampf-anfälle	Begleit-symptome
A	ja	nein	nein	nein	nein	j
B	ja	2 mal	nein	nein	nein	j
C	ja	nein	2 mal	nein	nein	j

Tabelle 10: Symptomanamnese

Untersuchungen

Tag 0

An Tag 0 wurde bei zwei Kindern der Malariagruppe eine vergrößerte Milz getastet. Bei Kind B und C wurde eine Temperatur über 38,3 °C gemessen. Die durchschnittliche Temperatur der Kinder an Tag 0 betrug 38,59 °C. Bei Kind C trat eine leichte Anämie mit einem Hämoglobinwert von unter 7,5 g/dl auf, eine schwere Anämie konnte bei keinem der Kinder festgestellt werden.

Kind A litt an Tag 0 zudem unter einer superinfizierten Skabies. Bei Kind C, dem Kind mit der höchsten Parasitämie, trat zugleich eine Harnwegsinfektion auf. Die bei den einzelnen Patienten festgestellten Krankheitssymptome sind Tabelle Untersuchung Tag 0 zu entnehmen.

	Milzgrösse	Fieber-annamnese	Temperaur > 38,3 °C	gemessene Temperatur	Anämie (Hb < 7,5)	schwere Anämie Hb < 5
A	1 cm u. R.b.	positiv	nein	37,75 °C	nein	nein
B	4 cm u.R.b.	positiv	ja			
C	nicht tastbar	positiv	ja			

Table 11: Untersuchung Tag 0

Hb in g/ dl.

Tag 4:

An Tag 4 wurde bei keinem der Kinder eine Temperatur von über 38,1 °C festgestellt. Die durchschnittliche Temperatur an Tag 4 betrug 37,04 °C. Kind A litt an Tag 4 unter einer Rhinitis und Erbrechen. Bei Kind B wurde anamnestisch eine stündlich vorkommende Diarrhö an Tag 3 erruiert, worauf eine WHO-Lösung verabreicht wurde. Bei Kind C konnte zudem eine Harnwegsinfektion festgestellt werden. Anamnestisch berichtete die Mutter von vermindertem Appetit des Kindes. Die bei den einzelnen Patienten festgestellten Krankheitssymptome sind Tabelle Untersuchungen Tag 4 zu entnehmen.

	gemessene Temperatur	Parasitämie
A	37,75	0
B	35,59	0
C	37,79	0

Tabelle 12: Untersuchungen Tag 4

Tag 28:

Die durchschnittliche Körpertemperatur der Kinder an Tag 28 betrug 37,24 °C. Bei keinem der Kinder war seit Tag 4 eine erhöhte Temperatur aufgetreten. Kind A litt unter einer Splenomegalie, Kind B war ohne pathologischen Untersuchungsbefund und Kind C litt weiterhin an einer Harnwegsinfektion und neu aufgetretenerfazialer Dermatitis. Die bei den einzelnen Patienten festgestellten Krankheitssymptome sind Tabelle Untersuchung Tag 28 zu entnehmen, die Laborwerte Tabelle y.

	Rektal gemessene Temperatur	Parasitämie
A	37,5	0
B	37,06	0
C	37,16	0

Tabelle 13: Untersuchung Tag 28

Laborergebnisse

	WBC in %			Hb in g/dl		
	Tag 0	Tag 4	Tag 28	Tag 0	Tag 4	Tag 28
A	8,2	n.d.	n.d.	8,4	n.d.	n.d.10
B	12,1	10,4	7	9,6	10,4	10
C	12	11,9	11,7	8,3	7,6	7,3

	HCT in %			ALT in U/l		
	Tag 0	Tag 4	Tag 28	Tag 0	Tag 4	Tag 28
A	26,3	n.d.	n.d.	26	n.d.	19
B	29,7	37,1	31,2	35	13	31
C	26	23,2	23,4	n.d.	n.d.	n.d.

	Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$		
	Tag 0	Tag 4	Tag 28
A	37	n.d.	33
B	33	46	37
C	36	29	34

Tabelle 14: Laborergebnisse

Durchschnittswerte

	WBC	Hb	HCT	ALT	Kreatinin
Tag 0	10,8	8,77	27,33	30,5	35,33
Tag 4	11,15	9	30,15	13	37,5
Tag 28	9,35	8,65	27,3	25	34,67

Tabelle 15: Durchschnittswerte Laborergebnisse

3.8 Verletzungen des Protokolls

Am 28.03.2003 wurde bei einem Studienkind eine asymptomatische Parasitämie von 300 Plasmodien/ μl Blut festgestellt. Weder eine erhöhte Temperatur, noch eine Fieberanamnese wurden festgestellt. Das Protokoll der Studie sieht in diesem Fall eine weitere Beobachtung des Kindes vor. Das Kind wurde entgegen dem Protokoll akzidentell mit Artesunat behandelt. Wegen dieser Protokollverletzung wurden die Parasitämiedaten des Kindes nicht ausgewertet.

Am 18.07.2003 wurde in einem dicken Tropfen in einem isolierten Gesichtsfeld Trophozoiten gefunden. Da jedoch keine weiteren Gesichtsfelder mit Parasiten gefunden wurden und das Kind keinerlei Symptome zeigte, wurde wegen des Verdachts der Verschmutzung des Objektträgers die Parasitämiedaten des Kindes nicht weiter ausgewertet (Tabelle Verletzungen des Protokolls).

	festgestellt am	Alter in Tagen	Plasmodien/ µl Blut	Spezies	Symptome	Behandlung
D	28.03.2003	90	300	<i>P. falciparum</i>	nein	Artesunat
E	18.07.2003	92	75	<i>P. falciparum</i>	nein	keine

Tabelle 16: Verletzungen des Protokolls

4. Diskussion

Malaria ist in Gabun hyperendemisch. Das tropisch-feuchte Klima, die vielen unbefestigten Strassen und Wege sowie die vielen ärmlichen Holz- und Blechhäuser der Bewohner, bieten eine ideale Brutstätte für die Anopheles-Mücke, die Überträgerin der Malaria.

Deutlich wird diese Situation an der Zahl der Mütter unserer Studienkinder, die im Laufe ihrer Schwangerschaft positiv auf eine Parasitämie getestet wurden. Bei 14 % wurden im Zuge einer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung im dicken Tropfen Parasiten gefunden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei weitem nicht alle Mütter sich einer Schwangerschaftsvorsorge unterziehen. Zusätzlich werden Infektionen zwischen den Vorsorgeuntersuchungen nicht registriert. Somit ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil der Mütter, die während der Schwangerschaft mit Malaria infiziert werden, deutlich höher ist.

Im Gegensatz dazu ist die Malariainzidenz bei den Studienkindern sehr niedrig: 9/2739 bzw. 3,3/100000 Personenmonate, davon sind 1,1/100000 Malariafälle und 1,46/100000 asymptomatische Parasitenträger. In einem Fall ist eine Verunreinigung des dicken Tropfens nicht auszuschließen. Ein asymptomatisches Kind ist trotz fehlender Malaria spezifischen Symptomen mit Artesunat behandelt worden. Im Gegensatz zu der retrospektiven Datenerhebung der Mütter der Studienkinder, ist die aktive wie auch passive prospektive Erhebung der Parasitämieinzidenz der Kinder weniger störanfällig und somit sensitiver.

Zur Erhebung der statistischen Risikobestimmung der *P. falciparum* positiven Kinder ist die Anzahl der erkrankten Kinder zu gering. Interessant ist jedoch, dass sowohl die Gruppe der Malariakinder als auch die Gruppe der asymptomatisch aber positiven Kinder im Durchschnitt ein niedrigeres Geburtsgewicht hatte. Ein Kind war sogar ein Mangelgeborenes.

Herausstechend ist ebenfalls, dass sechs der neun Kinder, bei denen *P. falciparum* im dicken Tropfen gefunden wurde, in Isaac wohnten. Obwohl 41 % unserer Studienkinder in diesem Viertel Lambarénés wohnen, ist dies eine überraschend hohe Zahl. Isaac befindet sich auf dem gegenüberliegenden Ufer des HAS. An der Hauptstrasse finden sich viele Bars und Restaurant. Die Häuser in diesem Viertel sind überwiegend aus Holz und im Vergleich zu anderen Vierteln sehr dicht aneinandergelagert. Die Wege zwischen den Häusern sind unbefestigt, so dass sich nach einem Regenschauer viele Pfützen im Schlamm bilden. Dies ist ein ideales Brutgebiet für die Anophelesmücke.

Bei den Ethnien der betroffenen Kinder gab es keine Gruppe, die mehr als zwei Mal vertreten war. Eine Häufung einer Ethnie hätte einen oder mehrere fehlende oder abgeschwächte vererbte Schutzmechanismen, wie die Sichelzellanämie, Thalassämie oder Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, nahe gelegt. Da diese Schutzmechanismen besonders unter dem evolutionären Druck standen, sind sie in verschiedenen Ethnien unterschiedlich stark ausgebildet (Dolo et al. 2005, Kwiatkowski 2005, Paganotti et al. 2004). Auf einen solchen Nachteil aufgrund der Ethnienzugehörigkeit innerhalb der

Studiengruppe kann jedoch aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht geschlossen werden.

Der positive dicke Tropfen wurde bei sechs der neun Kinder während der Regenzeit entdeckt. Alle drei Malariafälle unserer Studienkinder ereigneten sich während der Regenzeit. Somit handelt es sich bei den drei Fällen während der Trockenzeit nur um asymptomatische Parasitämien. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit der Studie von Wildling et al. (1995), einer epidemiologischen Untersuchung der Malaria in Lambaréné und zwei anderen Untersuchungs-orten. Bei den Erwachsenen wurde hier ein Peak im April und November festgestellt, in diesen Monaten trat jedoch in unserer Studie nur jeweils ein Fall auf. Bei Kleinkindern zeigte sich eine geringe Variation der Parasitenraten im Jahresverlauf (Wildling et al. 1995). Jedoch wurde in dieser Studie in der Gruppe der Kinder unter einem Jahr die geringste Anzahl von positiven dicken Tropfen gefunden. Damit kann auch bei dieser Studie aufgrund der geringen Fallzahl der Plasmodien positiven Kleinkindern keine statistisch relevante Aussage über die Inzidenzverteilung in dieser Altersgruppe in Bezug auf meteorologische Variationen gestellt werden.

Sowohl bei Wildling et al. als auch in unserer Studie traten weitaus weniger positive dicke Tropfen auf, als man es bei der epidemiologischen Lage in diesem Gebiet erwarten würde. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen epidemiologischen Studien aus den verschiedensten Malariagebieten überein (Afolabi et al. 2001; Bloland et al. 1999; Franks et al. 2001; Marsh et al. 1995; Kitua et al. 1996; Singh et al. 2001). Ungeachtet der jeweiligen Transmissionsrate traten in den ersten drei Lebensmonaten bei Säuglingen keine oder nur sehr wenige symptomatische Malariafälle auf. Die wenigen asymptomatischen Parasitämien wurden nach wenigen Tagen eliminiert, meist bevor eine kritische Parasitenlast entstand. Die Mortalität in den ersten drei Monaten war gleich null. In Untersuchungen, die über den drei Monat hinaus die Malariaprävalenz beobachteten, zeigte sich im Verlauf des ersten Lebensjahres eine deutliche Zunahme (Afolabi et al. 2001; Bloland et al. 1999; Franks et al. 2001; Marsh et al. 1995; Fischer et al. 1997; Kitua et al. 1996; Singh et al. 2001).

Es stellen sich die Fragen, warum nur so wenige Fälle von Malaria und Parasitämie in den ersten drei Monaten aufgetreten sind, warum es keinen Fall von schwerer Malaria gab, warum so viele Kinder asymptomatisch blieben und warum die durchschnittliche Parasitenlast so niedrig ist.

Unklar ist, welche Mechanismen eine Infektion mit *Plasmodien* verhindern und die wenigen vorhandenen Infektionen auf einem asymptomatischen Level halten bzw. sie mild verlaufen lassen.

Primär ist die Exposition gegenüber Moskitostichen erniedrigt.

In den ersten drei Monaten können die Säuglinge noch nicht krabbeln. Durch diese Einschränkung in der Beweglichkeit, ist es einfacher, besonders abends und nachts, sie mit Hilfe eines Insektennetzes vor möglichen Moskitostichen zu schützen.

Säuglinge besitzen eine ausgeprägte subkutane Fettschicht, welche es den Moskitos erschwert, eine Kapillare zu finden. Afrikanische Mütter transportieren ihre Säuglinge meist auf dem Rücken. Im Haus werden sie in ein Bett gelegt. Somit ist es möglich, dass die Mütter einige infektiöse Stiche abfangen (Riley et al. 2001).

Ein anderer Vorteil von Säuglingen ist ihre Größe: Port et al. (1980) konnten eine negative Korrelation zwischen Körperoberfläche und Anzahl der Moskitobisse herstellen.

In Gebieten mit hohen Malariatransmissionsraten haben viele ethnische Gruppen eine genetische Teilabwehr gegen Malaria entwickelt. Diese hat, insbesondere in Abwesenheit erworbener Schutzmechanismen, einen großen Einfluss auf den Verlauf einer Malariainfektion (Turner 1996).

Der dominante erythrozytäre Polymorphismus ist die Sichelzellenanämie. In manchen Gebieten Afrikas wird diese Erythrozytenabnormalität von 25 – 30 % der Bevölkerung getragen (Weatherall 1984), obwohl die Mehrzahl der homozygoten Träger der Sichelzellenanämie vor Erreichen des Erwachsenenalters stirbt (Molineaux und Gramiccia 1980). Die heterozygote Sichelzellenanämie kann das Risiko, an einer milden Form der Malaria zu erkranken, um bis zu 60 % reduzieren und senkt die durchschnittliche Parasitenlast im Falle einer Infektion, hat aber keinen Effekt auf die Inzidenz

einer schweren Malaria. Einige aktuelle Veröffentlichungen diskutieren die Möglichkeit, HbS könnte zu einem schnelleren Aufbau einer Malaria spezifischen Immunität führen (Williams et al. 2005, Missinou et al. 2003, Lell et al. 1999).

Bei der Sichelzellenanämie liegt eine Anomalie des Hämoglobins in den Erythrozyten vor: Wenn es Sauerstoff abgibt, lagert es sich in nadelähnlichen Strängen zusammen, die den Erythrozyt zu einer Sichel verzerren. Diese Sichelzellen okkludieren Kapillaren, was zu einer weiteren Sauerstoffreduktion und zu vermehrter Bildung von Sichelzellen führt. Sichelzellen, die von Plasmodien befallen werden, sind instabiler als nicht befallene. Aus diesem Grund tendieren sie dazu, schneller in die Sichelzellform überzugehen. So werden sie schneller abgebaut, was auch gleichzeitig zum Tod des Parasiten führt. Ein weiterer prognostisch günstiger Faktor ist die Reduktion der Penetration des Wachstums sowie der Reifung der Parasiten in den Sichelzellen (Brozovic und Anionwu 1984, Williams et al. 2005).

Andere Erythrozytenanomalien, wie das Fehlen eines spezifischen *P. falciparum*s Rezeptors in den EBA-175-negativen Genotypen, beschränken die Penetration des Parasiten in die Erythrozyten und verhindern die Vermehrung der Parasiten. Einige Formen des „Major Histocompatibility complex“ (MHC), wie z.B. HLA B53, scheinen vor schwerer Malaria zu schützen. Der Schutz erfolgt wahrscheinlich durch die Erkennung wichtiger Antigene. Der schützende Effekt, der mit Thalässemien und dem Mangel an Glukose 6 Phosphat Dehydrogenase (G6PD) einhergeht, welche in ehemaligen und aktuellen Malariagebieten verstärkt vorkommt, ist weitaus schwächer (Weatherall 1997, Ruwende et al. 1995).

Missinou et al. (2003) stellten in unserem Studiengebiet eine signifikante Korrelation zwischen der Sichelzellenanämie, der G6PD und der Mutation in der Promotorregion von TNF mit asymptomatischer *P. falciparum* Infektion her.

Jedoch sind diese genetischen Modifikationen nicht immer positiv.

TNF 2-Träger weisen eine erhöhte Anfälligkeit für zerebrale Malaria auf (Jakobsen et al. 1998, Molineaux 1996). Mannose bindendes Lecithin (MBL) ist ein Akutphase-Protein, welches zur Aktivierung des Komplementsystems führt

(Summerfield et al. 1995). Eine genetisch vererbare Reduktion von MBL führt zu einem erhöhtem Risiko für schwere Malaria und hoher Parasitämie (Luty et al. 1998).

Einer der möglichen Hauptgründe für die niedrige Inzidenz und den milden Verlauf der Malaria in den ersten drei Monaten ist das fetale Hämoglobin (HbF) und seine Elimination.

P. falciparum wächst weitaus langsamer in Erythrozyten mit HbF als in Erythrozyten mit erwachsenem Hb. In einem Mausmodell mit persistierendem HbF konnte gezeigt werden, dass sich die Parasitenentwicklung verzögerte und die Schwere der Infektion reduzierte (Pasvol et al. 1977, Shear 1998).

Die Möglichkeit, HbF zu bilden, stellt sich vor der Geburt ein. Die Normalwerte für Hämoglobin sinken nach der Geburt stetig ab, bis sie im dritten Monat ihren niedrigsten Wert von 9,6 bis 12,8 g/dl erreichen. Im fünften bis siebten Monat rangieren die Werte um 10,1 bis 12,9. Die Geschwindigkeit dieses Rückgangs hängt von der Lebensdauer und dem Verbrauch der Erythrozyten ab. Somit ist in hyperendemischen Gebieten die Zeitspanne, in der das HbF Säuglinge schützt, weitaus kürzer als in Gebieten mit einer niedrigeren Transmissionsrate. Durch die niedrigen Hb-Werte sind die Kinder im Fall einer Malaria jedoch auch anfälliger für schwere Anämien (Riley et al. 2001, Smith et al. 2001).

Die Elimination der HbF enthaltenen Erythrozyten ist einer der Hauptgründe dafür, dass man davon ausgeht, dass die selten vorkommenden kongenitalen Plasmodieninfektionen innerhalb des ersten Monats eliminiert werden (Afolabi et al. 2001, Fischer 1997).

Zusätzlich ist ein vermehrter Anteil alternder und damit weniger infektionsanfälliger Erythrozyten im Säuglingsblut zu finden (Pasvol und Wilson 1982).

Ein umstrittener Punkt ist die protektive Auswirkung des Stillens. In der Veröffentlichung von Afolabi wurde auf den Schutz von IgA hingewiesen, welches über die Muttermilch das Kind vor möglichen Infektionen schützen sollte (Afolabi et al. 2001). In der Muttermilch können sämtliche Sorten von mütterlichen Antikörpern gegen Malaria gefunden werden (Leke et al. 1992). Jedoch ist fraglich, ob diese Ak die Darmpassage überstehen und wie viele im Darm absorbiert werden und in die Blutzirkulation gelangen.

Obwohl alle Immunglobulinklassen auf diese Weise übertragen werden, findet man hauptsächlich IgG im kindlichen Blut, welches die Plazentaschranke passieren kann (Desowitz et al. 1993).

Trotzdem gibt es Veröffentlichungen, aus denen hervorgeht, dass Muttermilch gegen eine Infektion von *Plasmodien* schützen kann. *Plasmodien* sind auf eine externe Quelle vom *p-Aminobenzoessäure* angewiesen, welches in Muttermilch in sehr geringer Konzentration vorkommt (Maegraith et al. 1952). Somit könnten die steigenden Inzidenzzahlen der Kleinkinder durch die Zufütterung von anderen, *p-Aminobenzoessäure*haltige Nahrungsmitteln erklärt werden. Dies könnte auch eine Erklärung für die unterschiedlich hohen Inzidenzzahlen bei verschiedenen Kulturen sein.

Zusätzlich werden mit der Brustmilch noch andere immunologisch-aktiven Moleküle auf das Baby übertragen, welche im Darm absorbiert werden. Ein Beispiel ist der *Transformierende Wachstumsfaktor beta* (TGF β), welcher in hohen Konzentrationen in der Brustmilch vorkommt und im Mausmodell die Parasitenelimination förderte (Saito et al. 1993, Omer und Riley 1998).

Jedoch ist die HIV-Rate in vielen afrikanischen Staaten besonders bei geschlechtsreifen Müttern sehr hoch, und da der HI-Virus mit der Muttermilch übertragen wird, rät man den betroffenen Müttern vom Stillen ab. Aber besonders HIV-infizierte Kinder haben ein größeres Risiko, an Malaria zu erkranken, da sowohl virale als auch bakterielle Infektionen das Immunsystem des Kindes schwächen und somit die Wahrscheinlichkeit einer Malariainfektion erhöhen (Afolabi et al. 2001).

Der Verlauf von HbF und die Auswirkungen des Stillens können als Grund für die in den ersten drei Monaten seltene, aber mit dem Alter steigende Prävalenz der Malaria herangezogen werden. Auch die asymptomatischen oder sehr milde verlaufenden Fälle bei Säuglingen könnten hierdurch erklärt werden. In der Literatur zu diesem Thema findet sich jedoch noch ein anderer Erklärungsansatz.

Einige mütterliche Ak gegen *Plasmodien*, besonders IgG, sind imstande, die Plazentaschranke durch spezifische, Rezeptor vermittelte Kanäle zu

überwinden und könnten den Säugling vor Malaria schützen bzw. eine schnelle Elimination von *Plasmodien* initiieren. Jedoch sind die Konzentrationen der Immunglobuline bei der Mutter weitaus höher als beim Kind, was nahe legt, dass der Schutz des Kleinkindes im Vergleich mit den Müttern geringer ist (Desowitz und Alpers 1993, Campbell et al. 1980, Lo et al. 1996, Rasheed et al. 1995, Simister 1998).

In Gabun wurde eine Studie zum Nachweis von vier Antikörpern gegen *P. falciparum* durchgeführt: IEF, ein intraerythrozytärer Ak, NANP 40, ein Ak gegen circumsporozoites Protein, Ak gegen das Fusionspeptid 31,1, welches auf der Oberfläche von Merozoiten vorkommt und Anti-RESA (Ring-infected erythrocyte surface antigen). Die Höhe von drei Ak sank bis zum dritten, teilweise auch bis zum sechsten Monat, um dann wieder zuzunehmen. Jedoch erreichten die kindlichen Ak erst im Alter von 15 Jahren das Level der Erwachsenen. Eine Ausnahme bildeten die Anti-RESA, diese konnten bei den Kindern nicht gefunden werden. Zusätzlich wurden in dieser Studie Korrelationen zwischen mütterlichen und kindlichen Ak gefunden (Chizzolini et al. 1989).

Werden also die Säuglinge durch mütterliche Antikörper geschützt, ehe sie selbst in der Lage sind, ausreichend Antikörper zu produzieren?

Dies wird von Brabin (1990) wie auch von Riley et al. (2000; 2001) angezweifelt. Sie sehen den hohen Ak-Titer der Kinder als Indikator für hohe Transmissionsraten und damit für eine erhöhte Gefährdung des Kindes.

Jedoch konnte in einigen Studien zu diesem Thema ein positiver Effekt von bestimmten Antikörpern auf die Schwere und Häufigkeit der Malaria nachgewiesen werden (Tebo et al. 2002; Jakobson et al. 1998; Fried et al. 1998; Al-Yaman et al. 1995).

Wenn wir also annehmen, dass Antikörper, die über die Plazenta übertragen werden, die Säuglinge vor Malaria in den ersten drei Monaten schützen, stellt sich die Frage, warum eine geringe Anzahl von Kindern dennoch erkrankt. Liegt es daran, dass die Titer der Antikörper niedriger sind, als bei den Müttern (Chizzolini et al. 1998)? Lösen Antikörper nur eine Resistenz gegen hohe

Parasitämien aus (Riley 2001)? Handelt es sich um eine Antitoxinimmunität, die durch übertragene Immunglobulinen Symptome der Malaria verhindert (Bate et al. 1992)? Oder gibt es deswegen so viele asymptomatische Parasitämien, weil der Körper der Kinder erst „lernen“ muss, ausreichend TNF α zu produzieren, um mit Fieber auf eine Infektion zu reagieren (Scragg et al. 1999)? Gibt es eine Anzahl genetisch unterschiedlicher *P. falciparum*-Arten, gegen die jeweils eine neue Immunität ausgebildet werden muss (Gupta et al. 1994)? Damit wäre es Zufall, dass gerade der Ak für diese spezielle Art übertragen wurde, so dass der Erreger effizient bekämpft werden kann. Die Semiimmunität der Erwachsenen könnte sich somit folgendermaßen entwickeln: Konfrontiert mit aufeinander folgenden Infektionen, werden Überlebende stufenweise besser im Umgang mit einer größeren Menge an möglichen Inokulationen (Molineaux 1996). Hängt die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Kindes von der Abbaugeschwindigkeit der Immunglobuline ab?

Offensichtlich wirkt keine der genannten Schutzmechanismen absolut, sondern alle greifen in einem gewissen Maße ineinander.

So kann man davon ausgehen, dass einige Kinder eine genetische Disposition zur relativen Infektionsabwehr hatten. Die Exposition gegen Moskitos war aufgrund des speziellen Umgangs mit Säuglingen gesenkt. Zusätzlich zur Auswirkung des Stillens und des HbF wurden die Kinder noch von mütterlichen Antikörpern geschützt. Bei unseren neun positiven Kindern waren aber einige dieser Schutzmechanismen zu gering ausgeprägt, so dass die Parasiten die Möglichkeit hatten, sich in ihrem Blut zu vermehren.

Fehlerdiskussion

Es besteht die Möglichkeit, dass einige erkrankte Kinder trotz Studienteilnahme anderswo behandelt wurden (durch andere Mediziner oder die Eltern) und dies trotz unseres monatlichen Nachfragens nicht angaben.

Einige asymptomatische Infektionen könnten sich zwischen unseren monatlichen Kontrollen ereignet haben und beim Zeitpunkt unserer Untersuchung schon eliminiert worden sein. So betrug die durchschnittliche Dauer

einer asymptomatischen Infektion bei der Studie von Franks et al. (2001) vier Wochen). In einer Studie von Biggar et al. (1980) blieb die Serokonversion bei Neugeborenen häufig ohne Klinik, die Parasiteninfektion konnte nur indirekt nachgewiesen werden.

Möglich ist auch, dass die Parasitämie bei einer Untersuchung unter der mikroskopischen Nachweisgrenze lag. Diese niedrige Parasitenlast würde kein Fieber auslösen, da die Wahrscheinlichkeit für Fieber mit der Intensität einer *P. falciparum*-Infektion steigt (Trape 1985, Velema 1991).

Eine andere Fehlerquelle ist der Hawthorne-Effekt, auch Novitätseffekt genannt. Dieser Effekt besagt, dass die Teilnahme an einem Experiment selbst und damit eine Änderung der bisherigen Situation, einen stimulierenden Effekt hat (Lang und Faller 1998). Für unsere Studie könnte das bedeuten, dass die monatlichen Visiten die Erziehungsberechtigten der Kinder für die Malaria-problematik sensibilisiert haben könnte, so dass sie ihr Kind besser schützten, z.B. durch den Gebrauch eines Insektennetzes. Dies wiederum könnte zu einer Senkung der Malariainzidenz geführt haben.

Außerdem ist nicht auszuschließen, dass das Fehlen von schweren Malariafällen bei unseren Studienkindern auf unsere prompten Interventionen zurückzuführen ist.

Trotz all dieser möglichen Fehlerquellen werden die Ergebnisse, die andere epidemiologische Studien mit weitaus kleineren Fallzahlen für diesen Altersabschnitt durch unsere Studie bestätigt. Malaria ist in dieser Altersgruppe selten und sie verläuft meist mild. Hohe Parasitämiezahlen sind aufgrund der aufgeführten protektiven Mechanismen äußerst selten in diesem Alter.

Um eine Gewichtung der protektiven Effekte auf die Inzidenz der Malaria in den ersten drei Monaten nach der Geburt vorzunehmen, wären weitere Studien wünschenswert. Besonders sollte das Zusammenspiel von Ak, HbF und das Fehlen von *p-Aminobenzoessäure* auf eine Infektion mit *Plasmodien* untersucht werden.

5. Andere Untersuchungen

Es gibt einige epidemiologische Studien, die sich mit Malaria in der Altersklasse von 0 bis drei Monaten beschäftigen. Die Untersuchungen wurden in einer Reihe epidemiologisch distinkter Malariagebiete durchgeführt. Jedoch handelt es sich immer um kleinere Beobachtungseinheiten als bei der vorliegenden Studie oder es sind Querschnittsstudien überwiegend von Kindern, die in ein bestimmtes Krankenhaus eingeliefert wurden.

Eine dieser Querschnittsstudien wurde von Afolabi et al. (2001) im Zeitraum von April 1996 bis März 1997 durchgeführt. Es wurden 446 Kinder in den ersten sechs Lebensmonaten ihres Lebens, die sich in einem Krankenhaus in Lagos City einem ländlichen Gebiet in Nigeria aufgenommen wurden, untersucht.

Insgesamt wurde bei 107, also 24 % der Kinder eine Malaria diagnostiziert, von denen jedoch nur bei 35 ein positiver dicker Tropfen nachgewiesen wurde. Die Malariainzidenz stieg kontinuierlich bis zum Monat sechs an.

Afolabi et al. erklärten ihre Ergebnisse mit der Abnahme des Anteils von HbF im Blut und dem Sinken des mütterlichen IgG. Die wenigen Fälle, bei denen Malaria in einem so frühen Alter auftrat, erklärten sie mit dem frühen Abbau der genannten Schutzmechanismen und zusätzlichen möglichen bakteriellen und viralen Infektionen, die zusätzlich die Abwehr gegen Plasmodien schwächen könnten.

Eine sehr umfangreiche longitudinale Studie wurde von Bloland et al. (1999) veröffentlicht. Er untersuchte von 1992 bis 1994 eine Gruppe von insgesamt 1081 Kindern zwischen 0-14 Jahren in West-Kenia in einem hyperendemischen Gebiet. Leider sind die Kinder in der zweiwöchigen follow up-Phase im ersten Lebensjahr zu Altersclustern zusammengefasst, so dass eine genaue Aussage über den Verlauf in den ersten drei Monaten nicht möglich ist. Er stellte fest, dass die Gruppe der 0 bis fünf Monate alten Kinder sowohl in der Parasitenprävalenz wie auch in der Malariaprävalenz der Gruppe der 6-12 Monate alten Kinder deutlich unterliegt.

Franks et al. führte eine longitudinale Kohortenstudie in Prampram, einem Dorf nahe der ghanaischen Küste, durch. 143 Kinder wurden im Zeitraum von 1998

bis 2000 beobachtet und ab der Geburt bis zum Alter von zwei Jahren monatlich untersucht. Durch DNA Sequenzierung sollte herausgefunden werden, ob es sich bei den asymptomatischen Parasitämien um eine dauerhafte Infektion mit demselben Parasit handelt oder ob ständige Infektionen mit verschiedenen Stämmen zu dem Bild einer durchgehenden asymptomatischen Parasitämie führen.

Franks et al. stellten eine Zunahme sowohl der Komplexität wie auch der Dauer der Infektionen mit dem Alter der Kinder fest und zieht das Fazit, dass Infektionen mit *Plasmodien* im Alter von unter fünf Monaten dazu tendieren, asymptomatisch zu sein, aus nur einem Erregerstamm zu bestehen und eliminiert zu werden, bevor das Kind klinische Symptome einer Malaria zeigt. Persistierende asymptomatische Infektionen sind im Alter über fünf Monaten häufiger.

Nach Franks et al. indiziert die Fähigkeit der Kleinkinder, Infektionen zu eliminieren, bevor sie symptomatisch werden, die Präsenz einer effektiven angeborenen Immunität, wie z.B. das schützende HbF und das Fehlen von Parasitenwachstumsfaktoren (Franks et al. 2001).

Eine Untersuchung mit einer größeren Anzahl von Kindern führten Marsh et al. (1995) von 1998 bis 1991 in Kenia durch. Sie untersuchten 1844 Kinder mit einer klinischen Malariadiagnose in der Pädiatrie in einem Krankenhaus von Kilifi, um die Variablen mit der größten prognostischen Aussage über den Krankheitsverlauf herauszufinden.

Da diese Untersuchung keinen epidemiologischen Fokus hatte, wurden keine altersspezifischen Prävalenzzahlen veröffentlicht. Jedoch bleibt festzustellen, dass nur bei 40 % der klinisch als Malariafall diagnostizierten tatsächlich *P. falciparum* im peripheren Blut gefunden wurde. Das mittlere Alter aller klinisch als Malaria diagnostizierten Fälle lag bei 26 Monaten und somit weitaus älter als unsere untersuchte Gruppe (Marsh et al. 1995).

Fischer führte eine Untersuchung zur kongenitalen Malaria bei Müttern und ihren Kindern durch. Er untersuchte 706 Kinder nach der Geburt im Krankenhaus in sechs verschiedenen Ländern (Madagaskar, Kamerun, Nigeria,

Tansania, Zaire und Zimbabwe). 7 % der Neugeborenen waren infiziert, wobei die Spanne von 0 % bis 23 % an verschiedenen Orten ging.

Fischer fand keine Korrelation der Malariaprävalenz zu Chemoprophylaxe oder Jahreszeit (Fischer 1997).

In der Veröffentlichung von Kitua et al. wurde zwischen 1993 und 1994 sowohl eine Querschnittstudie mit 304 Kindern, als auch eine longitudinale Studie mit 216 Kindern, alle zwischen 0-12 Monaten alt, im Dorf Idete, Südost-Tansania durchgeführt.

Auch in dieser Studie stieg die Malariainzidenz stetig bis zum sechsten Monat an. Es gab keine Phase, in der die Neugeborenen absolut gegen Malaria geschützt waren. Die Heilungsraten sind bei Kindern unter zwei Monaten weitaus kürzer als die von älteren Kindern. Kitua et al. erklärten die steigende Anzahl der Malariafälle mit einer passiv übertragenen Immunität, welche das asexuelle Stadium der Parasiten kontrolliert. Zusätzlich nennen sie noch das HbF, die alternde roten Blutkörperchen, die p-Aminobenzoic Defizients resultierend aus ausschließlichem Stillen und eine reduzierten Exposition gegenüber Moskitos als schützende Ursachen. Außerdem sei das Level der klinischen Immunität von der Exposition gegenüber Parasiten abhängig (Kitua et al. 1996).

Singh et al. unternahmen eine epidemiologische Untersuchung von 1997 bis 1998 im Mandla Distrikt von Zentralindien mit einer Untersuchung ihrer 535 Kinder alle vier Wochen bis zum Alter von einem Jahr während einer Malariaepidemie.

Bei 41 % der Kinder wurde während der Untersuchungszeit eine Malaria diagnostiziert. Dabei waren im ersten Monat 22 % positiv, 39 % im zweiten Monat und 50 % im Alter von einem Jahr. Die Prävalenz der Infektionen mit *P. falciparum* nahm kontinuierlich bis zum Monat 11 zu. Klinische Symptome der Malaria wurden bei keinem Kind unter drei Monaten gefunden. Dies wurde mit der geringen Intensität der Infektion erklärt.

Trotz unterschiedlicher Länder, Ethnien, klimatischen Gegebenheiten und epidemiologischen Situationen bestehen einige Gemeinsamkeiten. In allen erwähnten Studien ist eine Zunahme der Malaria und der Parasitämie in den

ersten Monaten aufgetreten. Keine der Studien zeigte eine Häufung von klinischen Fällen im Alter bis drei Monate. Bei einigen Studien traten ausschließlich asymptomatische Parasitämien auf. Keine der Studien hatte eine zahlenmäßig größere Untersuchungsgruppe für die Altersklasse von 0 bis 3 Monaten als die vorliegende (Singh et al. 2001). Die folgende tabellarische Darstellung fasst die Hauptcharakteristika der genannten Studien zusammen.

Publikation	Zeitraum	Ort
Afolabi et al. 2001	April 1996 - März 1997	Lagos City, Nigeria
Bloland et al. 1999	Juni 1992 - Juni 1994	Dörfer in West Kenia
Franks et al. 2001	Ca. 1998 - 2000	Prampram, Südghana
Marsh et al. 1995	Mai 1989 - Nov 1991	Kilifi, Kenia
Fischer 1997	1993 - 1994	Madagaskar, Kamerun, Nigeria, Tansania, Zaire, Zimbabwe
Kitua et al. 1996	Juli 1993 - Oktober 1994	Idete, Tansania
Singh et al. 2001	November 1997 - Januar 1998	Zentralalindien

Publikation	Anzahl der Kinder	Alter der Kinder
Afolabi et al. 2001	446	0-6 Monate
Bloland et al. 1999	1081	0-14 Jahre
Franks et al. 2001	143	0-24 Monate
Marsh et al. 1995	1844	Alle Patienten der Pädiatrie

Publikation	Anzahl der Kinder	Alter der Kinder
Fischer 1997	706	Neugeborene
Kitua et al. 1996	520	0-12 Monate
Singh et al. 2001	535	0-12 Monate

Publikation	Art der Studie	Anmerkungen
Afolabi et al. 2001	Querschnittsstudie, PCD	nur Kinder im Krankenhaus aufgenommen
Bloland et al. 1999	Longitudinale Studie, ACD	Überwachung Neugeborene alle 2 Wochen
Franks et al. 2001	Longitudinale Studie, ACD	Überwachung Neugeborene alle 2 Wochen
Marsh et al. 1995	Querschnittsstudie, PCD	alle Kinder mit Malaria in der Pädiatrie
Fischer 1997	Querschnittsstudie, PCD	Kinder bei Geburt im Krankenhaus getestet
Kitua et al. 1996	zwei Studien, ACD	Longitudinale und Querschnittsstudie
Singh et al. 2001	Longitudinale Studie, ACD	Follow up alle vier Wochen bis zum Alter von einem Jahr

6. Zusammenfassung

Malaria verursacht eine hohe Zahl von schweren Erkrankungen und Todesfällen. Besonders Kleinkinder in Afrika, südlich der Sahara sind durch eine Infektion vital gefährdet.

Im Rahmen einer longitudinalen Kohortenstudie in Lambaréné, Gabun haben wir die Inzidenz der Malaria und der asymptomatischen Parasitämie im Alter von 0-3 Monaten nach Geburt festgestellt. Unsere Studie ist die erste Studie, die in einem solchen Umfang die Inzidenz der Malaria und der asymptomatischen Parasitämie festgestellt hat.

Die Säuglinge wurden monatlich untersucht und ein dicker Tropfen wurde erstellt. Bei möglichen Krankheitsfällen zwischen den Visiten bestand das Angebot einer Gratisbehandlung in unserem Labor. Durch monatliche Untersuchungen inklusive Erstellen eines dicken Tropfens von 994 Säuglingen, die bei Geburt zwischen dem Dezember 2002 und dem Juli 2004 aufgenommen wurden, stellten wir eine Inzidenzrate von 1.1/100.000 Personenmonate fest. In 2738 Personenmonaten wurden drei Malariaerkrankungen und sechs asymptomatische Parasitämiefälle gefunden.

Diese angesichts einer entomologischen Inokulationsrate von 50 infektiösen Stichen pro Jahr sehr niedrige Inzidenz wurde für diese Altersgruppe ebenfalls in vergleichbaren Studien gefunden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass verschiedene Schutzmechanismen die Kleinkinder vor einer Infektion schützen. Die Gewichtung dieser Mechanismen ist in der Literatur strittig. Weitere Studien sind notwendig, um das genaue Zusammenspiel der protektiven Effekte im Detail aufzuklären.

7. Anhang

a) Klinische Untersuchung

1) Allgemeine Beurteilung:

- a) Größe, Gewicht, Kopfumfang:
jeweils bestimmt durch Anlegen eines Maßbandes bzw. durch das Wiegen des Säuglings auf einer Babywaage
- b) Körpertemperaturmessung Rektale Messung mit einem elektronischen Thermometer
- c) Beurteilung des Hautkolorits, der Hautbeschaffenheit und des Geruchs

2) Spezielle Körperregionen

- a) Schädel
Kopfumfang, Asymmetrie, Beurteilung der Fontanellen auf Größe und Spannung
- b) Augen
Pupillengröße und -form, Lichtreaktion der Pupillen, Festgestellt mit Hilfe einer Taschenlampe, Beurteilung der Konjunktiven
- c) Ohren
Durchführung einer Otoskopie
- d) Mundhöhle und Rachen:
Racheninspektion, Beurteilung des Zungenkolorits
- e) Lymphknoten
Palpation der präaurikulären, retroaurikulären, submaxillären, subokzipitalen, nuchalen, axillären und inguinalen Lymphknoten
- f) Thorax
Inspektion der Thoraxform und der Mamillen,
Perkussion der Lunge, Auskultation beider Lungenflügel
- g) Herz und Kreislauf
Palpation des Radialis-, Femoralis- und der Fusspulse

- h) Abdomen
Inspektion der Form,
Palpation des Abdomens, insbesondere der Milz und der Leber zur
Größenfeststellung
Prüfung der Nierenlager auf Druckschmerz
Auskultation des Abdomens auf Darmgeräusche
- i) Genitale
Bei Mädchen: Inspektion der Genitale auf Entzündungen und
Entwicklung
Bei Jungen: Palpation des Hodens zur Feststellung des Deszension
- j) Neurologie:
Kontrolle der Reflexe: Glabellareflex, Puppenaugenphänomen,
Schreitreflex, Babkin-Reflex, Gekreuzterxtensor-Reflex, Saugreflex,
symmetrisch-tonischer Nackenreflex, tonischer Labyrinthreflex, Moro-
Reflex, Galant-Reflex, oraler Suchreflex, Palmarer-Greifreflex, Plantar-
Greifreflex, Babinski-Reflex,
- k) Extremitäten:
Suche nach Gelenkschwellungen, Bewegungseinschränkungen oder
Verletzungen, Beurteilung der Fingernägel
- l) Haut:
Beurteilung der Haut und des Hautturgors, Suche nach Petechien und
Hämatomen

b) Dicker Tropfen

Um einen dicken Tropfen herzustellen, wurde eine Fläche an der Fußsohle des Säuglings, 2 cm entfernt vom Fußrand desinfiziert und anschließend mit einer Lanzette punktiert. Das gewonnene Blut wurde mit Hilfe einer Pipette aufgenommen. 10 µl davon wurden auf einer vorgegebenen Fläche von 1,8 cm² auf einen Objektträger aufgetragen. Nach Trocknen im Wärmeschrank, Färben mit 20 %, auf pH 7,2 gepufferter Giemsa-Lösung über 20 Minuten und anschließend erneutem Trocknen wurde unter dem Mikroskop die Parasitenzahl je Gesichtsfeld im Mittel bestimmt und mit Hilfe eines mikroskopspezifischen Faktors auf die Parasitenzahl je Mikroliter Blut umgerechnet (Planche et al. 2001).

c) Artesunatbehandlung

Die Artesunatbehandlung bestand aus täglicher Gabe einer oralen Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht am Tag 0; 20 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1- 4. Hierzu wurden die Mütter täglich zur selben Uhrzeit in das LHAS bestellt. Nach einer körperlichen Untersuchung des Kindes (siehe Anhang a) wurde der Artesunatsirup mit Hilfe einer Spritze oral appliziert. Anschliessend wurde das Kind eine halbe Stunde überwacht, um ein Erbrechen des Sirups zu verhindern. Alle Schritte der Therapie sowie eventuelle Auffälligkeiten wurden dokumentiert (siehe Anhang Treatmentsheets).

Die Artesunatapplikation wurde aufgrund der Publikation: S. Looareesuwan, P. Wilairatana, S. Vanijanonta, P. Pitisuttihum, Y. Ratanapong, M. Andrial *Monotherapy with Sodium artesunate for uncomplicated malaria in Thailand: a comparison of 5- and 7- day regimens* in dieser Weise gewählt.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACD	- active case detection
Ak	- Antikörper
ALT	- Alanin-Amino-Transferase
AWMF	- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CFR	- Case fatality rate
dT+	- dicker Tropfen positiv
DTG	- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit
EIR	- entomologische Inokulationsrate
G6PD	- Glukose 6 Phosphat Dehydrogenase Mangel
HAS	- Hôpital Albert Schweitzer
Hb	- Hämoglobin
HbF	- fetales Hämoglobin
HbS	- Sichelzellen Hämoglobin
HCT	- Hämatokrit

HG	- Hôpital Général
Ig	- Immunglobulin
IgE	- Immunglobulin E
IgG	- Immunglobulin G
IPTi	- Intermittent preventive treatment in infants
LHAS	- Labor des Hôpital Albert Schweitzer
Ifu	- lost to follow up
LBW	-low birth weight= niedriges Geburtsgewicht
M1	- Untersuchung nach dem ersten Monat
M2	- Untersuchung nach dem zweiten Monat
MBL	- Mannose bindendes Lecitin
n. d.	- nicht durchgeführt
P.	- <i>Plasmodium</i>
PCD	- passive case detection
PCR	- Polymerase chain reaction
QBC	- Quantified Buffy Coat
RESA	- Ring-infected erythrocyte surface antigen
SP	- Sulfadoxine- Pyrimethamine
SS	- Schwangerschaft
TGFβ	- Transformierender Wachstumsfaktor beta
TNF	- Tumor Nekrose Faktor
UNICEF	- United Nations children`s fund
u. R. b.	- unter dem Rippenbogen tastbar
WBC	- White blood count
WHO	- World Health Organisation

9. Literaturverzeichnis

1. Adams ARD, Maegraith BG, eds (1984)
Malaria in children.
Adams and Maegraith: Clinical Tropical Diseases. Eighth edition
Oxford: English language book society. 230- 32.
2. Afolabi BM, Salako LA, Mafe AG, Ovwigho UB, Rabiou KA, Sanyaolu NO, Ibrahim MM (2001)
Malaria in the first 6 month of life in urban African infants with anemia.
Am J Trop Med Hyg. 65 (6): 822- 827.
3. Atkinson SH, Rockett K, Sirugo G, Bejon PA, Fulford A, O`Connell MA, Bailey R, Kwiatkowski DP, Prentice AM (2006)
Seasonal childhood anaemia in West Africa is associated with haptoglobin 2-2 genotype.
PLoS Med. 3(5): e172.
4. Al-Yaman F, Genton B, Anders R, Taraika J, Ginny M, Mellor S, Alpers MP (1995) Assessment of the role of the humeral response to *Plasmodium falciparum* MSP2 compared to RESA and SPf66 in protecting Papua New Guinean children from clinical malaria.
Parasite Immunol. 17 (9): 493-501.
5. Attaran A, Barnes KI, Curtis C, d`Alessandro U, Fanello CI, Galinski MR, Kokwaro G, Looareesuwan S, Makanga M, Mutabingwa TK, Talisuna A, Trape JF, Watkins WM (2004)
WHO, the Global Fund, and medical malpractice in malaria treatment.
Lancet. 363 (9404): 237- 40.
6. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) (2002)
Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationalen Gesundheit (DTG) Diagnostik und Therapie der Malaria.
www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/042-00II.htm
7. Baird JK, Jones TR, Danudirgo EW, Annis BA, Bangs MJ, Basri H, Purnomo, Masbar S (1991)
Age-dependent acquired protection against Plasmodium falciparum in people having two years exposure to hyperendemic malaria.
Am J Trop Med Hyg. 45 (1): 65-76.
8. Barradell LB, Fitton A (1995)
Artesunate. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria.
Drugs. 50(4): 714- 41.

9. Barragan A, Kremsner PG, Weiss W, Wahlgren M, Carlson J (1998)
Age-related buildup of humoral immunity against epitopes for rosette formation and agglutination in African areas of malaria endemicity.
Infect Immun. 66 (10): 4783- 4787.
10. Bassett MT, Taylor P, Bvirakare J, Chiteka F, Govere E. (1991)
Clinical diagnosis of malaria: can we improve?
J Trop Med Hyg. 94 (1): 65-9.
11. Bate CAW, Taverne J, Bootsma HJ, et al. (1992)
Antibodies against phosphatidylinositol and inositol monophosphate specially inhibit tumour necrosis factor induction by malaria exoantigens.
Immunology. 76: 35-41.
12. Bethell DB, Phuong PT, Phuong CX, Nosten F, Waller D, Davis TM, Day NP, Crawley J, Brewster D, Pukrittayakamee S, White NJ (1996)
Electrocardiographic monitoring in severe falciparum malaria.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 90 (3): 266- 269.
13. Biggar RJ , Collins WE, Campbell CC (1980)
The serological response to primary malaria infection in urban Ghanian infants.
Am J Trop Med Hyg. 29 (5) : 720-724.
14. Bloland PB, Ruebush TK, McCormick JB, Ayisi J, Boriga DA, Oloo Aj, Beach R, Hawley W, Lal A, Nahlen B, Udhayakumar V, Campbell CC (1999)
Longitudinal cohort study of the epidemiology of malaria infections in an area of intense malaria transmission I. Description of study site, general methodology, and study population.
Am J Trop Med Hyg. 60(4) : 635-40.
15. Bloland PB, Boriga DA, Ruebush TK, McCormick JB, Roberts JM, Oloo AJ, Hawley W, Lal A, Nahlen B, Campbell CC (1999)
Longitudinal cohort study of the epidemiology of malaria infections in an area of intense malaria transmission II. Descriptive epidemiology of Malaria infection and disease among children.
Am J Trop Med Hyg. 60 (4): 641- 648.
16. Borrmann S, Adegnikaa AA, Missinou MA, Binder RK, Issifou S, Schindler A, Matsiegui PB, Kun JF, Krishna S, Lell B, Kremsner PG (2003)
Short-course artesunate treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Gabon.
Antimicrob Agents Chemother. 47(3): 901- 4.
17. Brabin B (1997)
Malaria in pregnancy: current issue.
Afr Health. 19 (2): 19- 20.

18. Breman JG (2001)
The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden.
Am J Trop Med Hyg. 64 (1, 2): 1-11.
19. Breman JG, Egan A, Keusch GT (2001)
The intolerable burden of malaria: a new look at the numbers.
Am J Trop Med Hyg. 64 (1, 2): iv-vii.
20. Breman JG, Alilio MS, Mills A (2004)
Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary.
Am J Trop Med Hyg. 71(2 Suppl): 1-15.
21. Breman JG, O'Meara WP (2005)
Intermittent preventive treatment for malaria in infants: moving forward, cautiously.
J Infect Dis. 192 (11): 1869-1871.
22. Brozovic M, Anionwu E (1984)
Sickle cell disease in Britain.
J Clin Pathol. 37 (12): 1321-1326.
23. Bruce-Chwatt LJ, DeZulueta J (1980)
The rise and fall of malaria in Europe: a historico-epidemiological study.
Oxford: Oxford University Press.
24. Bruce-Chwatt LJ (1987)
From Lavern's discovery to DNA probes: new trends in diagnosis of malaria.
Lancet. 2 (8574): 1509- 11.
25. Bruce-Chwatt LJ (1988)
History of malaria from prehistory to eradication.
Wernsdorfer WH und Mc Gregor I (eds)
Malaria: Principles and Practice of Malariology.
Edinburgh: Churchill Livingstone: 1-59.
26. Campbell CC, Martinez JM, Collins WE (1980)
Seroepidemiological studies of malaria in pregnant women and newborns from coastal El Salvador.
Am J Trop Med Hyg. 29 (2): 151- 157.

27. Cattani JA, Tulloch JL, Vrbova H, Jolley D, Gibson FD, Moir JS, Heywood PF, Alpers MP, Stevenson A, Clancy R
The epidemiology of malaria in a population surrounding Madang, Papua New Guinea.
Am J Trop Med Hyg. 35(1): 3-15.
28. Chandramohan D, Owusu-Agyei S, Carneiro I, Awine T, Amponsa-Achiano K, Mensah N, Jaffar S, Baiden R, Hodqson A, Binka F, Greenwood B (2005)
Cluster randomised trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana.
BMJ. 331 (7519): 727-733.
29. Chizzolini C, Delaporte E, Kaufmann MH, Akue JP, Verdini AS, Pessi A, del Giudice G (1989)
Age-related prevalence of antibody response against three different, defined Plasmodium falciparum antigens in children from the Haut-Ogooue province in Gabon.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 83(2): 147-51.
30. CIA 2006
The World Fact book, Gabon.
www.cia.gov/cia/publications/factbook/geos/gb.html
31. Cisse B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Ba el H, Richardson K, Hallett R, Sutherland C, Simondon K, Simondon F, Alexander N, Gaye O, Targett G, Lines J, Greenwood B, Trape JF (2006)
Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial.
Lancet. 367 (9511): 659- 67.
32. Clark IA and Chaudhri G (1989)
Relationships between inflammation and immunopathology of malaria.
Malaria: Host Responses to infection.
Ed: Stevenson MM
Boca Raton, SRS Press: 127-146.
33. Craig MH, Snow RW, Le Sueur D (1999)
A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa.
Parasitol Today. 15 (3):105-11.
34. Craig RK (1987)
Methods in molecular medicine.
Br Med J. 295 (6599): 646- 49.

35. Desowitz RS, Elm J, Alpers MP (1993)
Plasmodium falciparum-specific immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgE antibodies in paired maternal-cord sera from east Sepik Province, Papua New Guinea.
Infect Immun. 61 (3): 988-93.
36. Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, Tall A, Fontenille D, Roussilhon C, Spiegel A, Trape JF (2000)
Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period.
N Engl J Med. 343 (9): 598- 603.
37. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG).
Empfehlungen zur Malariavorbeugung.
München (2003)
38. Dolo A, Modiano D, Maiga B, Daou M, Dolo G, Guindo H, Ba M, Maiga H, Coulibaly D, Perlman H, Blomberg MT, Toure YT, Coluzzi M, Doumbo O (2005)
Difference in susceptibility to malaria between two sympatric ethnic groups in Mali.
Am J Trop Med Hyg. 72 (3): 243-248.
39. Ekvall H (2003)
Malaria and anemia.
Curr Opin Hematol. 10 (2): 108- 114.
40. Field JW, Sandosham AA, Fong YL (1963)
The microscopical diagnosis of human malaria 2nd ed.
Institute for medical research no 30 Kuala Lumpur: Economy Printers.
41. Fischer PR (1997)
Congenital malaria: an African survey.
Clin Pediatr (Phila). 36(7): 411-413.
42. Franzen D, Curtius JM, Heitz W, Hopp HW, Diehl V, Hilger HH (1992)
Cardiac involvement during and after malaria.
Clin Investig. 70 (8): 670- 673.
43. Franks S, Koram KA, Wagner GE, Tetteh K, McGuinness D, Wheeler JG, Nkrumah F, Ranford- Cartwright L, Riley EM (2001)
Frequent and persistent, asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections in African infants, characterized by multilocus genotyping.
J Infect Dis. 183 (5): 796- 804.

44. Fried M, Duffy PE (1996)
Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta.
Science. 272 (5267): 502-4.
45. Fried M, Nosten F, Brockman A, Brabin BJ, Duffy PE (1998)
Maternal antibodies block malaria.
Nature. 395 (6705): 851-852.
46. Gallup JL, Sachs J D (2001)
The economic burden of malaria.
Am J Trop Med Hyg. 64 (1-2 Suppl): 85-96.
47. Prinsen-Geerligs PD, Brabin BJ, Eggelte TA (2003)
Analysis of the effects of malaria chemoprophylaxis in children on haematological responses, morbidity and mortality.
Bull World Health Organ. 81(3): 205-1.
48. Grobusch MP und Kremsner PG (2005)
Uncomplicated malaria.
Curr Top Microbiol Immunol. 295: 83- 104.
49. Gupta S, Hill AV, Kwiatkowski D, Greenwood AM, Greenwood BM, Day KP (1994)
Parasite virulence and disease patterns in *Plasmodium falciparum* malaria.
Proc Natl Acad Sci USA. 91 (9): 3715- 3719.
50. Gupta S, Snow RW, Donnelly CA, Marsh K, Newbold C (1999)
Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one or two infections.
Nat Med. 5(3): 340-3.
52. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW (2004)
The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future.
Lancet Infect Dis. 4 (6): 327- 336.
53. Hendrickse RG, Adeniyi A, Edington GM, Glasgow EF, White RH, Houba V (1972)
Quartan malarial nephrotic syndrome. Collaborative clinicopathological study in Nigerian children.
Lancet 1 (7761): 1143-1149.
54. Herold G und Mitarbeiter (2004)
Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.
Auflage 2004 Köln

55. Hoffman SL, Oster CN, Plowe CV, Woollett GR, Beier JC, Chulay JD, Wirtz RA, Hollingdale MR, Mugambi M (1987)
Naturally acquired antibodies to sporozoites do not prevent malaria: vaccine development implications.
Science. 237 (4815); 639-42.
56. Holding PA, Snow RW (2001)
Impact of Plasmodium falciparum malaria on performance and learning: review of the evidence.
Am J Trop Med Hyg. 64(1-2 Suppl): 68-75.
57. Hollingdale MR, Nardin EH, Tharavanij S, Schwartz AL, Nussenzweig RS (1984)
Inhibition of entry of Plasmodium falciparum and P. vivax sporozoites into cultured cells; an in vitro assay of protective antibodies.
J Immunol. 132(2): 909-13.
58. Jakobsen PH, Heegaard PM, Koch C, Wasniowska K, Lemnge MM, Jensen JB, Sim BK (1998)
Identification of an erythrocyte binding peptide from the erythrocyte binding antigen, EBA-175, which blocks parasite multiplication and induces peptide-blocking antibodies.
Infect Immun. 66(9): 4203-4207.
59. Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, von Sonnenburg F, Nothdurft HD, Klein E, Loscher T (1999)
Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travellers.
J Clin Microbiol. 37 (3): 721-723.
60. Kia T (2002)
Exaplan. das Kompendium klinischer Medizin
H. Abdolvahab- Emminger (Hrsg)
Urban und Fischer München Jena: 1049- 1197.
61. Kitua AY, Smith T, Alonso PL, Masanja H, Urassa H, Menendez C, Kimario J, Tanner M (1996)
Plasmodium falciparum malaria in the first year of life in an area of intense and perennial transmission.
Trop Med Int Health. 1 (4): 475- 484.

62. Knobloch J, Bialek R, Bienzle U et al. (2003)
Malaria Grundlagen und klinische Praxis.
Bremen, Uni- Med Verlag
63. Knobloch J (Hrsg)(1996)
Tropen- und Reisemedizin:
Jena, Gustav Fischer Verlag
64. Kraiden S, Panisko DM, Tobe B, Yang J, Keystone JS (1991)
Prolonged infection with *Plasmodium falciparum* in a semi-immune patient.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 85(6): 731-2.
65. Krudsood S, Wilairatana P, Vannaphan S, Treeprasertsuk S,
Silachamroon U, Phomrattanaprapin W, Gourdeuk VR, Brittenham GM,
Looareesuwan S (2003)
Clinical experience with intravenous quinine, intramuscular artemether and
intravenous artesunate for the treatment of severe malaria in Thailand.
Southeast Asian J Trop Med Public Health. 34(1): 54- 61.
66. Kun JF, Mordmuller B, Perkins DJ, May J, Mercereau-Puijalon O, Alpers
M, Weinberg JB, Kreamsner PG (2001)
Nitric oxide synthase 2 (Lambarene) (G-954C), increased nitric oxide
production, and protection against malaria.
J Infect Dis. 184(3): 330-6.
67. Kun JF, Missinou MA, Lell B, Sovric M, Knoop H, Bojowald B, Dangelmaier
O, Kreamsner PG (2002)
New emerging *Plasmodium falciparum* genotypes in children during the
transition phase from asymptomatic parasitemia to malaria.
Am J Trop Med Hyg. 66(6): 653- 658.
68. Kundu R, Ganguly N, Ghosh TK, Choudhury P, Shah RC (2005)
Diagnosis and management of malaria in children recommendations and
IAP plan of action.
Indian Pediatr. 42 (II): 1101-114.
69. Kwiatkowski DP (2005)
How malaria has affected the human genome and what human genetics
can teach us about malaria.
Am J Hum Genet. 77 (2): 171-190.
70. Lang H, Faller H (1998)
Medizinische Psychologie und Soziologie.
Springer Verlag
Berlin Heidelberg

71. Leke RG, Ndansi R Southerland NJ, Quakyi IA, Taylor DW (1992)
Identification of anti-*Plasmodium falciparum* antibodies in human breast milk.
Scand J Immunol Suppl. 11: 17-22.
72. Lell B, May J, Schmidt-Ott RJ et al. (1999)
The role of red blood cell polymorphisms in resistance and susceptibility to malaria.
Clin Infect Dis. 28: 794-9.
73. Lema OE, Carter JY, Nagelkerke N, Wangai MW, Kitenge P, Gikunda SM, Arube PA, Munafu CG, Materu SF, Adhiambo CA, Mukunza HK (1999)
Comparison of five methods of malaria detection in the outpatient setting.
Am J Trop Med Hyg. 60 (2): 177-182.
74. Lo YM, Lo ES, Watson N, Noakes L, Sargent IL, Thilaganathan B, Wainscoat JS (1996)
Two way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications.
Blood. 88 (II): 4390- 4395.
75. Looareesuwan S, Wilairatana P, Vanijanonta S, Pitisuttithum P, Ratanapong Y, Andrial M (1997)
Monotherapy with sodium artesunate for uncomplicated falciparum malaria in Thailand: a comparison of 5- and 7-day regimens.
Acta Trop. 67 (3): 197- 205.
76. Luty AJ, Kun JF, Kremsner PG (1998)
Mannose-binding lectin plasma levels and gene polyphormisms in *Plasmodium falciparum* malaria.
J Infect Dis. 178 (4): 1221- 1224.
77. Maegraith BG, Deegan T, Jones ES (1952)
Suppression of malaria (*P. berghei*) by milk.
Br Med J. 2 (4799): 1382-1384.
78. Macete E, Aide P, Aponte JJ, Sanz S, Mandomando I, Espasa M, Sigauque B, Dobano C, Mabunda S, DgeDge M, Alonso P, Menendez C (2006)
Intermittent preventive treatment for malaria control administered at the time of routine vaccinations in mozambican infants: a randomized, placebo-controlled trial.
J Infect Dis. 194 (3): 276-285.

79. Mangold KA, Manson RU, Koay ESC, Stephens L, Regner MA, Thomson RB Jr, Peterson LR, Kaul KL (2005)
Real-time PCR for detection and identification of Plasmodium spp.
J Clin Microbiol 43 (5): 2435-2440.
80. Marks F, von Kalckreuth V, Kobbe R, Adjei S, Adjei O, Horstmann RD, Meyer CG, May J. (2005)
The rebound effect and the emergence of pyrimethamine resistance in Plasmodium falciparum after single-dose sulfadoxine-pyrimethamine.
J Infect Dis. 192: 1962- 5.
81. Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, Newton C, Winstanley P, Warn P, Peshu N, Pasvol G, Snow R (1995)
Indicators of life-threatening malaria in African children.
N Engl J Med. 332 (21): 1399- 404.
82. McCormick MC, Brooks-Gunn J, Workman-Daniels K, Turner J, Peckham GJ (1992)
The health and developmental status of very low-birth-weight children at school age.
JAMA. 267 (16): 2204-8.
83. McGregor IA (1984)
Epidemiology, malaria and pregnancy.
Am J Trop Med Hyg. 33 (4): 517- 525.
84. McGregor IA (1986)
The development and maintenance of immunity to malaria in highly endemic areas.
Clin Trop Med Commun Dis. 1: 29- 53.
85. Mellouk S, Mazier D, Druilhe P, Berbiguier N, Danis M (1986)
In vitro and in vivo results suggesting that anti-sporozoite antibodies do not totally block Plasmodium falciparum sporozoite infectivity.
N Engl J Med. 315 (10): 648.
86. Missinou MA, Kun JF, Lell B, Kremsner PG (2001)
Change in Plasmodium falciparum genotype during successive malaria episodes in Gabonese children.
Parasitol Res. 87 (12): 1020- 1023.
87. Missinou MA, Lell B, Kremsner PG (2003)
Uncommon asymptomatic Plasmodium falciparum infections in gabonese children.
Clin Infect Dis. 36(9):1198-202.

88. Miller LH, McGinniss MH, Holland PV, Sigmon P (1978)
The Duffy blood group phenotype in American blacks infected with *Plasmodium vivax* in Vietnam.
Am J Trop Med Hyg. 27 (6): 1069- 1072.
89. Modiano D, Luoni G, Sirima BS, Lanfrancotti A, Petrarca V, Cruciani F, Simpore J, Ciminelli BM, Foglietta E, Grisanti P, Bianco I, Modiano G, Coluzzi M (2001)
The lower susceptibility to *Plasmodium falciparum* malaria of Fulani in Burkina Faso (west Africa) is associated with low frequencies of classic malaria-resistance genes.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 95: 149 (2): 152.
90. Modiano G, Morpurgo G, Terrenato L,Novelletto A, DiRienzo A, Colombo B, Purpura M, Mariani M, Santachiara Benerecetti S, Brega A, Dixit KA, Shrestha SL, Lania A, Wanachiwanawin W, Luzzatto L (1991)
Protection against malaria morbidity: near-fixation of the alpha-thalassemia gene in a Nepalese population.
Am J Hum Genet. 48(2): 390-397.
91. Molineaux L (1996)
Plasmodium falciparum malaria: some epidemiological implications of parasite and host diversity.
Ann Trop Med Parasitol. 90 (4): 379-393.
92. Molineaux L (1997)
Malaria and mortality: some epidemiological considerations.
Ann Trop Med Parasitol. 91 (7): 811- 25
93. Molineaux L, Gramiccia G (1980)
The Garki Project: research on the epidemiology and control of malaria in the Sudan Savanna of West Africa.
Geneva: World Health Organisation
94. Molineaux L, Muir DA, Spencer HC , Wernsdorfer WH (1988)
The epidemiology of malaria and its measurement.
Wernsdorfer WH und McGregor I (eds)
Malaria: Principles and Practice of Malariology.
Edinburgh: Churchill Livingstone: 999- 1090.
95. Murphy SC, Breman JG (2001)
Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy.
Am J Trop Med Hyg. 64 (1-2 Suppl.): 57-67.

96. Mutabingwa TK, Bolla MC, Li JL, Domingo GJ, Li X, Fried M, Duffy PE (2005)
Maternal malaria and gravidity interact to modify infant susceptibility to malaria.
PLoS Med. 2 (12): e407.
97. Nabarro DN, Tayler EM (1998)
The roll back malaria campaign.
Science. 280 (5372): 2067- 68.
98. Nardin EH, Nussenzweig RS, Bryan JH, McGregor IA (1981)
Congenital transfer of antibodies against malarial sporozoites detected in Gambian infants.
Am J Trop Med Hyg. 30 (6): 1159-1163.
99. Neva FA (1967)
Malaria-recent progress and problems.
N Engl J Med. 277 (23): 1241-1252.
100. Newton CR, Taylor TE, Whitten RO (1998)
Pathophysiology of fatal *falciparum* malaria in African children.
Am J Trop Med Hyg. 58 (5): 673–683.
101. Omer FM und Riley EM (1998)
Transferring growth factor beat production is inversely correlated with severity of murine malaria infection.
J Exp Med. 188 (1): 39-48.
102. Paganotti GM, Babiker HA, Modiano D, Sirima BS, Verra F, Konate A, Ouedraogo AL, Diarra A, Mackinnon MJ, Coluzzi M, Walliker D (2004)
Genetic complexity of *Plasmodium falciparum* in two ethnic groups of Burkina Faso with marked differences in susceptibility to malaria.
Am J Trop Med Hyg. 71(2): 173-178.
103. Pasvol G, Weatherall Dj and Wilson RJ (1977)
Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to Plasmodium falciparum.
Nature. 270 (5633): 171-173.
104. Pasvol G, Wilson RJ (1982)
The interaction of malaria parasites with red blood cells.
Br Med Bull. 38(2): 133-40.

105. Payne D, Grab B, Fontaine RE, Hempel JH (1976)
Impact of control measures on malaria transmission and general mortality.
Bull World Health Organ. 54 (4): 369- 377.
106. Planche T, Krishna S, Kombila M, Engel K, Faucher JF Ngou- Milama E,
Kremsner PG (2001)
Comparison of methods for the rapid laboratory assesment of children with
malaria.
Am J Trop Med Hyg. 65 (5): 599- 602.
107. Port GR, Boreham PFL, Bryan JH (1980)
The relationship of host size to feeding by mosquitoes of the *Anopheles
gambiae* Giles Complex (Diptera: Culicidae).
Bulletin of Entomological Research. 70: 133- 144.
108. Rasheed FN, Bulmer JN, De Francisco A , Jawla MF, Jakobsen PH,
Jepson A, Greenwood BM (1995)
Relationships between maternal malaria and malarial immune responses
in mothers and neonates.
Parasite Immunol. 17 (1): 1-10.
109. Riley EM, Wagner GE, Ofori MF, Wheeler JG, Akanmori BD, Tetteh K,
McGuinness D, Bennett S, Nkrumah FK, Anders RF, Koram KA (2000)
Lack of association between maternal antibody and protection of African
infants from malaria infection.
Infect and Immun. 68 (10): 5856-5863.
110. Riley EM, Wagner GE, Akanmori BD, Koram KA (2001)
Do maternally acquired antibodies protect infants from malaria infection?
Parasite Immunol. 23 (2): 51-59.
111. Rogerson S (2006)
What is the relationship between haptoglobin, malaria and anaemia?
PLos Med. 3 (5): e200.
112. Rogier C, Ly AB, Tall A, Cisse B, Trape JF(1999)
Plasmodium falciparum clinical malaria in Dielmo, a holoendemic area in
Senegal: no influence of acquired immunity or initial symptomatology and
severity of malaria attacks.
Am J Trop Med Hyg. 60(3): 410–420.
113. Ross R (1903)
An improved method for the microscopical diagnosis of intermittent fever.
Lancet. 1: 86.

114. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SN, Kwiatkowski D, Gupta S, Warn P, Allsopp CE, Gilbert SC, Peschu N (1995)
Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria.
Nature. 376: 246-9.
115. Saito S, Yoshida M, Ichijo M, Ishizaka, Tsujii T (1993)
Transforming Growth factor-beta (TGF β) in human milk.
Clinical and Experimental Immunology. 94: 220-224.
116. Schellenberg D, Menendez C, Kahoigwa E, Aponte J, Vidal J, Tanner M, Mshinda H, Alonso P (2001)
Intermittent treatment for malaria and Anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo controlled trial
Lancet 357: 1471- 1477.
117. Schindler HC, Montenegro L, Montenegro R, Carvalho AB, Abath FG, Jaureguiberry G (2001)
Development and optimization of polymerase chain reaction- based malaria diagnostic methods and their comparison with quantitative buffy coat assay.
Am J Trop Med Hyg. 65(4): 255-361.
118. Schwarz NG, Oyakhirome S, Pötschke M, Gläser B, Klouwenberg PK, Altun H, Adegnika AA, Issifou S, Kun JFJ, Kremsner PG, Grobusch MP (2005)
5-day nonobserved artesunate monotherapy for treating uncomplicated *Falciparum* malaria in young Gabonese children.
Am J Trop Med Hyg. 73(4): 705-709.
119. Scragg I, Hensmann M, Bate C, Kwiatkowski D (1999)
Early cytokine induction by *Plasmodium falciparum* is not a classical endotoxin like process.
European Journal of Immunology 29: 2636-2644.
120. Shann F, Duke T (1995)
Micronutrients, Measles, Malaria and Mortality
The Lancet 346 (suppl): 16.
121. Shear H, Grinberg L, Gilman J, Fabry ME, Stamatoyannopoulos G, Goldberg DE, Nagel RL (1998)
Transgenic mice expressing human fetal globin are protected from malaria by a novel mechanism.
Blood. 92 (7): 2520-2526.

122. Simister N (1998)
Human placental Fc receptors and the trapping of immune complexes.
Vaccine. 16 (14-15):1451- 1453.
123. Singh N, Mehra RK, Srivastava N (2001)
Malaria during pregnancy and infancy, in an area of intense malaria transmission in central India.
Ann Trop Med Parasitol. 95 (1): 19- 29.
124. Smith T, Genton B, Baea K, Gibson N, Taime J, Narara A, Al- Yaman F, Beck HP, Hii J, Alpers M (1994)
Relationships between Plasmodium falciparum infection and morbidity in a highly endemic area.
Parasitology. 109: 539-49.
125. Smith T, Leuenberger R, Lengeler C (2001)
Child mortality and malaria transmission intensity in Afrika.
Trends in Parasitology. 17: 145- 149.
126. Snow RW, Bastos de Azevedo I, Lowe BS, Kabiru EW, Nevill CG, Mwankusye S, Kassiga G, Marsh K, Teuscher T (1994)
Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in east Africa.
Acta Trop. 57:289-300.
127. Snow RW, Omumbo JA, Lowe B, Molyneux CS, Obiero JO, Palmer A, Weber MW, Pinder M, Nahlen B, Obonyo C, Newbold C, Gupta S, Marsh K (1997)
Relation between severe malaria morbidity in children and level of Plasmodium falciparum transmission in Africa.
Lancet 349: 1650-4.
128. Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K (1999)
Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among africa's non- pregnant population
Bull World Health 77, 624- 640
129. Snow RW (2000)
The burden of malaria: understanding the balance between immunity, public health and control.
J Med Microbiol. 49 (12): 1053-1055.
130. Snow RW, Trape JF, Marsh K (2001)
The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa.
Trends in Parasitology. 17: 593-597.

131. Summerfield J, Ryder S, Sumiya M, Thursz M, Gorchein A, Monteil MA, Turner MW (1995)
Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults.
Lancet. 345 (8954): 886-889.
132. Sylla E.H.K.; Kun JFJ, Kremsner PG (2000)
Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 94: 652- 6.
133. Sylla E.H.K.; Lell, B; Kun J.F.J.; Kremsner P.G.(2001)
Plasmodium falciparum transmission intensity and infection rates in children in Gabon.
Parasitol Res. 87: 530- 533.
134. Tako EA, Zhou A, Lohoue J, Leke R, Taylor DW, Leke RF (2005)
Risk factors for placental malaria and its effect on pregnancy outcome in Yahounde, Cameroon.
Am J Trop Med Hyg. 72(3): 236-42.
135. Tebo AE, Kremsner PG, Piper KP, Luty AJ (2002)
Low antibody responses to variant surface antigens of *Plasmodium falciparum* are associated with severe malaria and increased susceptibility to malaria attacks in Gabonese children.
Am J Trop Med Hyg. 67(6): 579-603.
136. Teplin SW, Burchinal M, Johnson- Martin N, Humphry RA, Kraybill EN (1991)
Neurodevelopmental, health and growth status at age 6 years of children with weights less than 1001 grams.
J Pediatr. 118(5): 768-77.
137. Tobian AAR, Mehlotra RK, Malhotra I, Wamachi A, Mungai P, Koech D, Ouma J, Zimmermann P, King CL (2000)
Frequent umbilical cord-blood and maternal- blood infections with *Plasmodium falciparum*, *P. malariae* and *P.ovale* in Kenya.
J Infect Dis. 182: 558- 63.
138. Trape JF (1985)
Rapid evaluation of malaria parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigations
Trans R Soc Trop Med Hyg. 79(2):181-4.
139. Turner M (1996)
Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system.
Immunol Today. 17(11): 532-540.

140. Van Agtmael MA, Eggelte TA, van Boxtel CJ (1999)
 Artisimin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication.
 Trends Pharmacol Sci. 20: 199- 205.
141. Velema JP, Alihonou EM, Chippaux JP, Van Boxel Y, Gbedji E, Adegbin R (1991)
 Malaria morbidity and mortality in children under three years of age on the coast of Benin, West Africa.
 Trans R Soc Trop Med Hyg. 85 (4): 430-435.
142. Warrell DA (1997)
 Cerebral malaria: clinical features, pathophysiology and treatment.
 Ann Trop Med Parasitol. 91: 875-84.
143. Weatherall DJ (1984)
 Common genetic disorders in the tropics.
 Warren KS, Mahmoud AAF, eds,
 Tropical and Geographical Medicine,
 New York: McGraw- Hill: 88- 102.
144. Weatherall DJ (1997)
 Thalassaemia and malaria, revisited.
 Ann Trop Med Parasitol. 91: 885- 90.
145. White NJ (2004)
 Manson P, Cook GC , Zumla A eds.
 Manson's tropical diseases.
 21 ed London: Saunders: 1205- 1294.
146. Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, Alexander ND, Weatherall DJ, Wambua S, Kortok M, Snow RW, Marsh K (2005)
 An immune basis for malaria protection by the sickle cell trait.
 PLoS Med. 2(5): e128.
147. Winstanley P, Ward S, Snow R, Breckenridge A (2004)
 Therapy of falciparum malaria in sub-saharan Africa: from molecule to policy.
 Clin Microbiol Rev. 17 (3): 612-637.
148. World Bank (1993).
 World development report 1993: Investing in health.
 Oxford, England: Oxford University Press

149. World Health Organisation (2004)
Position of WHO's Roll Back Malaria. Department on malaria treatment policy
<http://www.emro.who.int/rbm>
150. World Health Organisation, (1997)
World malaria situation in 1994. Part 1. Population at risk.
Wkly Epidemiol Rec. 72: 269-274.
151. World Health Organisation (2000) (1)
Severe *falciparum* malaria
Trans R Soc Trop Med Hyg. 94: S1, 1-31.
152. World Health Organisation (2000) (2)
Chemotherapie of severe malaria
Trans R soc Trop Med Hyg. 94: S1, 34-43.
153. World Health Organisation (2005)
World Malaria Report 2005.
[www.http://rbm.who.int/wmr2005/pdf/adv_e.pdf](http://rbm.who.int/wmr2005/pdf/adv_e.pdf)
154. World Health Organisation (2006)
World health report 2004 annexes by country.
www.who.int/whr/2004/annex/country/gab/en/
155. Wildling E, Winkler S, Kremsner PG, Brandts C, Jenne L, Wernsdorfer WH (1995)
Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogoov, Gabon.
Trop. Med. Parasitol. 46: 77-82.
156. Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, Neal ND, Weatherall DJ, Wambua S, Kortok M, Snow RW, Marsh K (2005)
An Immune Basis for Malaria Protection by the Sickle Cell Trait.
PLoS Medicine. 2 (5) e 128: 441- 445.
[http:// www-micro.msb.le.ac.uk/224/Malaria.html](http://www-micro.msb.le.ac.uk/224/Malaria.html)
157. Yeung S, Pongtavornpinyo W, Hastings IM, Mills AJ, White NJ (2004)
Antimalarial drug resistance, artemisinin-based combination therapy, and the contribution of modeling to elucidating policy choices.
Am J Trop Med Hyg. 71 (2 Suppl): 179-186

10. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Alexandra Carolin Ritz
Geburtsdatum und -ort: 13. September 1979 in Stuttgart
Eltern: Hans-Joachim Ritz und Ilse Ritz,
geborene Armbruster
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1986 - 1990 Grundschole Vörestetten
1990 - 1994 Schülerin des Albert Schweitzer Gymnasiums,
Gundelfingen
08.1996 - 02.1997 Schülerin der Redwood High School, Larkspur,
Ca, USA
1994 - 1999 Schülerin des Droste-Hülshoff-Gymnasiums
Freiburg

Hochschulbildung

10.1999 - 03.2000 Beginn des Medizinstudiums an der
Universität Rostock
04.2000 Wechsel an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen
09.2001 Ärztliche Vorprüfung
08.2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02.2003 - 08.2003 Forschungen zur Doktorarbeit in Lambaréné, Gabun
03.2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.2006 - 08.2006 Praktisches Jahr
23.11.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Nebentätigkeiten

1995 -1999 Schülernachhilfe in Mathematik
07.1999 - 10.1999 Tätigkeit beim Malteser Hilfsdienst, Starnberg
2000 - 2003 Pflögetätigkeit in der chirurgischen und
medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Famulaturen

08.2002	Praxis Dr. med. Kettner, Lahr im Schwarzwald Innere Medizin und Kardiologie
09/10.2002	Praxis Dr. med. Geiger-Thiedemann, Tübingen Allgemeinmedizin
03.2003	Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabun Laboratoire de Recherche Labormedizin
04.2003	Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabun Chirurgie
03.2003	Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabun Pädiatrie
02/03.2004	Universitätsklinikum Tübingen Gynäkologie

Praktisches Jahr

Chirurgie	Universitätshospital Paolo Giaccone, Palermo, Italien Allgemeinchirurgie (Prof. Dr. Damiani) Plastische Chirurgie (Prof. Dr. Moschella) Kardiochirurgie (Prof. Dr. Ruvolo)
Gynäkologie	Kantonsspital Winterthur, Schweiz Frauenklinik (Dr. Hess)
Innere Medizin	Universitätsklinikum Tübingen Infektionsstation der Gastroenterologie (Prof. Dr. Gregor)

Beruflicher Werdegang

Seit 02.2007	Evangelisches Krankenhaus Bielefeld Frauenklinik (Dr. Liman)
--------------	-----------------------------------------------------------------

Fremdsprachen

Englisch	flüssig in Schrift und Sprache
Französisch	flüssig in Schrift und Sprache
Italienisch	flüssig in Schrift und Sprache

Soziales Engagement

2000 - 2005	Leitung des Studententreffs Studentenwohnheim HiBuKa, Tübingen
-------------	-------------------------------------------------------------------