

aus der Abteilung für tropenmedizinische Grundlagenforschung des
Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin
Prof. Dr. Rolf D. Horstmann

**Die sonographisch bestimmte
Milzgröße als integrales Maß für Malaria-
Parasitämien**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Claudius Füllhase
aus Brühl / Baden

Hamburg 2005

angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 30.05.2006

gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. R. Horstmann

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. E. Tannich

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. A. Ziegler

Für meine Eltern

Inhalt	I
<hr/>	
1 Einleitung	1
1.1 Malaria	
1.1.1 Malaria.....	1
1.1.2 Erreger / Infektionszyklus	1
1.1.3 Parasitämie, Immunologie und Epidemiologie	2
1.2 Milz	
1.2.1 Lage, Struktur und Funktion der menschlichen Milz.....	5
1.2.2 Veränderungen /Aufgaben der Milz bei Malaria	8
1.2.3 Differentialdiagnose Splenomegalie	11
1.2.4 Stellenwert der Milz in Malariastudien	13
1.3 Problemstellung / Zielsetzung	16
2 Material & Methoden	18
2.1 Material	
2.1.1 Studiengebiet	18
2.1.2 Studienpopulation.....	18
2.1.3 verwendete Geräte	19
2.2 Methoden	
2.2.1 Durchführung der Studie	20
2.2.2 Feststellung der Parasitämie	21
2.2.3 Methodik der Milzvermessung.....	21
2.2.4 Meteorologische Daten.....	22
2.2.5 Statistische Angaben.....	23
3 Ergebnisse	27
3.1 Sichtung der Daten	27
3.2 Korrelationen und Schätzgleichungen	
3.2.1 Lineare Korrelationen und Rangkorrelationen nach Spearman .	30
3.2.2 Verallgemeinerte Schätzgleichungen	35
3.3 Longitudinale Datenanalyse	37

4	Diskussion.....	42
4.1	Moderne genetische Epidemiologie und die Notwendigkeit exakter Phänotypisierungen.....	42
4.2	Parasitenprävalenz / Sonographie: die im Vergleich zur Palpation wesentlich genauere Untersuchungsmethode zur Feststellung einer Splenomegalie.....	44
4.3	Korrelation zwischen sonographisch bestimmten Milzvolumina und Parasitämien, sowie Infragestellung der Parasitämie als exaktem Phänotyp.....	46
4.4	Korrelation der sonographisch bestimmten Milzvolumina mit Niederschlägen und „geschönigten“ Parasitämien / Schnellreagibilität als Attribut des Milzvolumens.....	49
4.5	Abklingquote: rote oder weiße Pulpa / Milz: Spiegel stattgehabter Parasitämien oder empfindlicherer Nachweis konventionell ansonsten nicht-detektierbarer Parasitämien.....	53
4.6	Die sonographisch bestimmte Milzgröße als ein integrales Maß für Malaria-Parasitämien und eine weitere (noch zu evaluierende) Möglichkeit der Phänotypisierung.....	59
5	Zusammenfassung.....	61
6	Literatur.....	62
7	Appendix.....	80
7.1	Abbildungen und Tabellen.....	80
7.2	Danksagungen.....	90
7.3	Curriculum vitae.....	91
7.4	Erklärung.....	92

1 Einleitung

1.1 *Malaria*

1.1.1 Malaria

Malaria ist eine tropentypische, durch Protozoen der Gattung *Plasmodium* hervorgerufene Infektionskrankheit. Üblicherweise erfolgt die Infektion durch den Stich weiblicher *Anopheles*-Mücken. Ihre klinischen Erscheinungsformen variieren von einfachen Fiebern bis hin zu schwersten, tödlich verlaufenden Krankheitsbildern. Klinisch kann Malaria viele andere Infektionskrankheiten imitieren.

In Afrika ist Malaria für den Tod einer Million Menschen pro Jahr verantwortlich (Snow et al. 1999). Der Großteil hiervon sind Kinder unter 5 Jahren. 40% der Weltbevölkerung leben in Malariaendemiegebieten. Der ökonomische Schaden, den Malaria jährlich anrichtet, ist zu groß, als dass er beziffert werden könnte. Die WHO nennt Malaria sowohl die Krankheit der Armen als auch die Ursache der Armut (Worrall et al. 2003).

1.1.2 Erreger / Infektionszyklus

Von etwa 120 bekannten *Plasmodium*-Spezies sind vier humanpathogen: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* und *P. vivax*

Der Erreger absolviert einen komplexen Entwicklungszyklus, wobei eine asexuelle Vermehrung (Schizogonie) im Menschen und eine sexuelle Vermehrung (Gamogonie) in der weiblichen *Anopheles*-Mücke stattfindet. Weibliche *Anopheles*-Mücken infizieren sich während ihrer Blutmahlzeit an infizierten Menschen durch die Aufnahme von Gametozyten (Geschlechtsformen der *Plasmodien*). Im Verdauungstrakt der Mücke kommt es nach Exflagellation der Erreger und Fertilisation über die Bildung von Zygoten zur Bildung von Oozysten (Sporogonie). Diese

rupturieren und setzen eine große Zahl von Sporozoiten frei. Diese Sporozoiten wandern in die Speicheldrüsen der Mücke, von wo aus sie bei der nächsten Blutmahlzeit dem Menschen inokuliert werden.

Die Sporozoiten zirkulieren im Blut des Menschen und befallen schon wenige Minuten nach der Infektion Leberparenchymzellen. In den Leberparenchymzellen replizieren sie sich durch massive Kernteilung und entwickeln sich weiter zu Merozoiten (präerythrozytäre Phase). Nach 5-12 Tagen Dauer, je nach Erregerspezies, platzen die Leberparenchymzellen und setzen Millionen von Merozoiten in die Blutbahn frei. Die Merozoiten dringen in Erythrozyten ein, durchlaufen dort einen weiteren asexuellen Vermehrungs- und Entwicklungszyklus (Ringform, Trophozoit, Schizont, Merozoit), an dessen Ende die Zerstörung des Erythrozyten mit der erneuten Freisetzung von Merozoiten steht. Diese Merozoiten befallen wiederum andere Erythrozyten und durchlaufen dort denselben Zyklus (erythrozytäre Phase). Während dieser Phase treten die Krankheitserscheinungen der Malaria auf. Verläuft der Vermehrungszyklus synchron, so kommt es zum typischen Bild des periodisch verlaufenden Fiebers.

Im weiteren Verlauf wandelt sich ein kleiner Teil der Merozoiten zu männlichen Mikrogametozyten und zu weiblichen Makrogametozyten, welche dann wiederum von der Mücke während ihrer Blutmahlzeit aufgenommen werden. (Meyer 2001).

1.1.3 Parasitämie, Immunologie und Epidemiologie

Parasitämie bedeutet die Präsenz von Malariaerregern im Blut. Die Parasitenzahl ist die Anzahl von Parasiten pro Mikroliter Blut bei einem Individuum. Die Parasitenrate ist der Durchschnitt, oder das geometrische Mittel, individueller Parasitenzahlen einer Population. Die Parasitenprävalenz beschreibt das Vorhandensein von Parasitämien bei einer Bevölkerung in Prozent.

Das Vorhandensein von Malariaerregern im Blut muss nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen einhergehen (Marsh et al. 1989). Sogar umgekehrt, man weiß aus epidemiologischen Studien, dass asymptomatische Infektionen bei einem Großteil der Bevölkerung in für Malaria endemischen Regionen ständig vorzufinden sind. Dahingegen sind Malariaerkrankungen in Relation zu der hohen Parasitenprävalenz eher selten (Marsh 1992). Während die Prävalenz über das Jahr hinweg relativ konstant bleibt, ist die Inzidenz von Erkrankungen starken saisonalen Schwankungen unterworfen (Marsh 1992).

Man weiß, dass in Endemiegebieten Kinder wesentlich häufiger krank sind als Erwachsene. Ebenso ist bei Kindern sowohl die Parasitenrate als auch die –prävalenz wesentlich höher als bei Erwachsenen. Erklärt wird dieser Sachverhalt mit der mangelnden Immunität jüngerer Kinder gegen den Malariaerreger und der erst durch die ständige Exposition gegenüber den Malariaerregern zunehmenden Immunität älterer Kinder bzw. Erwachsener (Smith et al. 1994, Bull u. Marsh 2002). Je nach Expositionsstärke und abhängig vom Endemizitätsgrad einer Region dauert dieser Prozess des Immunitätserwerbs kürzer oder länger. Auch nicht-immune Erwachsene können, sofern sie sich längere Zeit ungeschützt in einem Malariaendemiegebiet aufhalten, diese Immunität entwickeln (Baird et al. 1991).

Die Entwicklung der Immunität gegen Malaria ist äußerst komplex und langwierig. Ursächlich hierfür ist, dass *P. falciparum* nicht ein einheitlicher Krankheitserreger, sondern aufgeteilt in verschiedene Stämme ist und sich die Immunität in Folge immer nur gegen einzelne Stämme von Erregern, nicht aber gegen die Gesamtheit der Erreger entwickeln kann. Einzelne Stämme wiederum sind antigenetisch variabel. (Gupta u. Day 1994, Bull u. Marsh 2002).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung mit dem Auftreten neuer antigenetischer Typen von *Plasmodium* korreliert (Ofosu-Okyere et al. 2001). Je mehr verschiedene Stämme ein Individuum infiziert haben, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung (Muller et al. 2001). Die Erregerprävalenz in Malariaendemiegebieten ist permanent hoch, die Inzidenz von Erkrankung hierzu aber relativ selten und saisonal. Dieses saisonale Auftreten der Erkrankung wird mit dem saisonalen Auftreten neuer Stämme erklärt (Theander 1998).

Bei der Immunität gegen Malaria spielen neben unspezifischen Abwehrmechanismen (Weiss et al. 1986, Pongponratn et al. 1987, Cruz Cubas et al. 2000) je nach Stadium der Infektion, ob präerythrozytäre oder erythrozytäre Phase, sowohl spezifische B-Zell-vermittelte (Dodoo et al. 2001, Bull u. Marsh 2002, Achtman et al. 2003) als auch T-Zell-vermittelte (Behboudi et al. 2004, Moorthy et al. 2004) Abwehrreaktionen eine Rolle. Das Zusammenspiel zwischen B- und T-Zell-vermittelter Immunantwort wird sehr wahrscheinlich durch antigenpräsentierende dendritische Zellen der Milz koordiniert (Langhorne et al. 2004, Leisewitz et al. 2004). Neben dem Immunitätsstatus und der genetischen Suszeptibilität (Meyer u. Kremsner 1996, Domarle et al. 2002, May u. Horstmann 2004) sind auch der Ernährungszustand (Caulfield et al. 2004, Nyakeriga et al. 2004), die Pathogenität des jeweiligen Erregerstammes (Mackinnon et al. 2000) und die Inokulationsrate (Elissa et al. 2002) Faktoren, welche bedingen, ob man an Malaria erkrankt oder nicht.

Allein aufgrund einer festgestellten Parasitämie, kann man bei einer, in einem Hochendemiegebiet lebenden Person keine Malariaerkrankung diagnostizieren. Die Krankheitssymptome könnten auch anderer, beispielsweise bakterieller, Genese sein und die hierbei entdeckte Parasitämie nur ein harmloser, da asymptomatischer, Zufallsbefund sein

(Evans et al. 2004). Insofern ist die Malariadiagnostik in den Tropen bei Einheimischen eher als Ausschlussdiagnose zu werten (Trape et al. 1985). Bis heute ist es nicht gelungen eine Korrelation zwischen Parasitämie und klinischen Symptomen zu modellieren (Rogier et al. 1996, Mason et al. 2001). Eventuelle Schwellenwerte, die zu einer klinisch manifesten Erkrankung führen sollen, schwanken je nach Autor und Studienpopulation (Delley et al. 2000).

Hypoendemisch bezeichnet man Regionen, in denen die Parasitenprävalenz bei den 2-9-jährigen Kindern nicht die 10%-Hürde überschreitet. In mesoendemischen Regionen liegt die Parasitenprävalenz bei den 2-9-Jährigen zwischen 11% und 50%; in hyperendemischen Regionen konstant über 50% und in holoendemischen Regionen über 75% bei den unter einjährigen Kindern (Snow u. Gilles 2002).

1.2 Milz

1.2.1 Lage, Struktur und Funktion der menschlichen Milz

Die Milz, Splen, ist ein ovales, etwa faustgroßes, gut durchblutetes Organ von rotbrauner Farbe und teigiger Konsistenz. Sie liegt im linken oberen Quadranten des Abdomens, der sog. regio hypochondrica, und wird von Peritoneum umgeben. Geschützt wird sie durch die Rippen 9-11. Sie misst etwa 10-12 cm in Länge, 6-8cm in Breite und 3-4 cm in der Tiefe (Frank et al. 1984). Ihr Gewicht liegt zwischen 150-200 Gramm (Krumbhaar u. Lippincott 1939). Jedoch sind bei diesen Maßen erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede zu beobachten. Intraindividuelle Schwankungen beruhen auf funktionsbedingten Volumenschwankungen. Bei gesunden Erwachsenen ist die Milz normalerweise nicht palpabel. Die Form der Milz entspricht am ehesten der einer Kaffeebohne, wobei sie mit dem einen Pol nach hinten oben zeigt (extremis posterior) und mit

dem anderen nach vorne unten (*extremitas anterior*). Mit ihrer nach oben zeigenden Fläche grenzt sie an das Zwerchfell (*facies diaphragmatica*), mit der schräg nach unten gerichteten Fläche (*facies visceralis*) grenzt sie an Magen, Kolon und Niere; ebenso an der Unterfläche der Milz befindet sich das Hilum, die Stelle, wo die Milzarterie in die Milz ein- und die Milzvene aus der Milz austritt.

Die Milz ist von einer Kapsel aus straffem Bindegewebe (*tunica fibrosa*) umgeben. Von dieser Kapsel ziehen bindegewebige Septen (Trabekel) in das Parenchym des Organs, die Pulpa. Kapsel und Trabekel bilden gemeinsam das bindegewebige Skelett der Milz, das Milzstroma. Im Gegensatz zu diesem strukturgebenden Organanteil, dem Stroma, ist das Parenchym der funktionstragende Anteil. Das Parenchym der Milz, die Pulpa, gliedert sich nochmals in eine rote und eine weiße Pulpa (Bowdler 1990).

Die rote Pulpa besteht aus großlumigen Bluträumen, die von retikulärem Bindegewebe umgeben sind. In den Maschen dieses retikulären Bindegewebes („reticulum“ lat. = Netz) sitzen zahlreiche Makrophagen. Die weiße Pulpa besteht aus lymphatischem Gewebe: zum einen in Form von Lymphfollikeln, den sog. Malphigi-Körperchen, zum anderen in Form von Scheiden, welche Arterien und Arteriolen umgeben (sog. periarterielle lymphatische Scheide, PALS).

Auf der Schnittfläche einer frischen Milz kann man makroskopisch stecknadelkopfgroße, weiße Stippchen auf tiefrotem Grund erkennen. Die weißen Stippchen entsprechen den Lymphfollikeln der weißen Pulpa, der rote Grund der roten Pulpa. Die rote Pulpa macht etwa 77 Vol%, die weiße circa 19 Vol% des Gesamtorgans aus (Chadburn 2000).

Galen (131-201 n.Chr.) bezeichnete die Milz als „organum pleni mysterii“ (ein Organ vieler Rätsel). Tatsächlich blieb die Funktion der Milz über lange Zeit unverstanden. Indikationen zu Splenektomien wurden großzügig gestellt. Erst um 1950 entdeckte man, dass Menschen, denen die Milz entfernt worden war, eine verringerte Lebenserwartung (isb. durch *Streptococcus pneumoniae* verursachte Sepsen) besitzen (Bowdler 1990). Diese Beobachtungen und weitere Erkenntnisse aus anatomischen und physiologischen Studien lösten schlussendlich die „pleni mysterii“, welche die Milz umgaben. Die Funktionen der Milz sind (Chadburn 2000):

- immunologische Funktion (weiße Pulpa):

- Produktion und Reifung von T- und B- Lymphozyten wie in den anderen lymphatischen Organen. Die Milz enthält 25% des gesamten lymphatischen Gewebes des Menschen
- Antikörperbildung
- Opsonierung von Bakterien
- Bildung von Tuftsin. Tuftsin ist ein Leukozyten sensibilisiertes Tetrapeptid

- retikuloendotheliale Funktion (rote Pulpa):

- Entfernung von im Blut vorkommenden Bakterien und anderen Fremdkörpern durch ortsansässige Makrophagen
- Entfernung gealterter Erythrozyten: gealterte Erythrozyten sind starrwandig und weniger flexibel als junge Erythrozyten. Aufgrund ihrer Starre können sie das bindegewebige Netz der Milz nicht passieren und bleiben in den Maschen hängen, wo sie von ortsansässigen Makrophagen phagozytiert werden.
- Entfernung intrazellulärer Einschlusskörper, w.z.B. Heinz Innenkörperchen (denaturiertes Hämoglobin) od. Howell-Jolly-Körperchen (Kernreste)

- die Milz ist ein Speicherorgan für Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Während sportlicher Übungen beispielsweise vermindert sich das Milzvolumen durch die Freisetzung gespeicherter Erythrozyten um bis zu ein Drittel.
- unter abnormen Bedingungen kann die Milz hämatopoetische Funktionen übernehmen (z.B. Blutbildung bei Myelofibrose des Knochenmarkes)

Kurz zusammengefasst kann man sagen, dass die Milz „ein Filter“ des Blutes ist, wo alte und fremde, pathogene Zellen und Bestandteile aussortiert werden. Funktionell kann man das Organ in einen unspezifischen, eher „mechanischen“ Anteil (rote Pulpa) und einen spezifischen, immunologischen Teil (weiße Pulpa) untergliedern.

1.2.2 Veränderungen / Aufgaben der Milz bei Malaria

Im Falle einer Malaria entfernt die Milz gemäß ihrer physiologischen Funktion die von Parasiten befallenen Erythrozyten. Die Fähigkeit der Milz, Erythrozyten zu entfernen (die sog. „clearance function“), ist bei Malaria erhöht (Lee et al. 1989). Die Eliminierung infizierter Erythrozyten durch die Milz hat entscheidenden Charakter, wenn es darum geht, die akute Expansion einer Malariainfektion zu begrenzen.

Beim Entfernen der von Parasiten befallenen Erythrozyten in der Milz spielen sowohl unspezifische Phagozytose durch Makrophagen (Weiss et al. 1986), Fc-Rezeptor-vermittelte Immunmechanismen (Ho et al. 1990, Yoneto et al. 2001), als auch die verminderte Deformierbarkeit parasitierter Erythrozyten (Lee et al. 1982) sowie die Modulation der Zytadhärenz durch die Milz (David et al. 1983) eine Rolle. Darüber hinaus kann die Milz auch Parasiten aus Erythrozyten entfernen, ohne diese zu zerstören, ein Vorgang, welchen man als „pitting“ bezeichnet (Schnitzer et al. 1972, Angus et al. 1997, Chotivanich et al. 2002).

Neben diesem Entfernen parasitierter Erythrozyten, welches in der roten Pulpa vonstatten geht, findet in der Milz auch die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Malariaerreger statt. Die Immunreaktion mit T-Zell-Aktivierung und Antikörperproduktion ist hauptsächlich in der weißen Pulpa lokalisiert.

Die Vorgänge in roter und weißer Pulpa sind jedoch nicht unabhängig voneinander. So weiß man, dass die Zellen des retikulohistiozytären Systems, nachdem sie in der roten Pulpa Erreger phagozytiert haben, die antigenen Bestandteile dieser Erreger auf ihrer Oberfläche exprimieren und, nachdem sie in die weiße Pulpa migriert sind, diese den dortigen Lymphozyten präsentieren (Bowdler 1990). Umgekehrt sind die in der weißen Pulpa produzierten Antikörper Voraussetzung für die oben zitierte Fc-Rezeptor-vermittelte Phagozytose in der roten Pulpa.

Sowohl die Elimination des Malariaerregers, als auch der Immunitätserwerb gegen denselbigen finden in der Milz statt; somit ist die Milz das „wichtigste“ Organ des Menschen bei der Bekämpfung der Malaria (Weiss et al. 1986, Cruz Cubas et al. 2000).

Während einer Malariainfektion ist die Milz bei nicht- und semi-immunen Personen vergrößert. Diese Größenzunahme der Milz ist bereits beim ersten Auftreten der Symptome einer Malaria nachweisbar und zählt zusammen mit Fieber und Anämie zu den drei Hauptsymptomen einer Malariainfektion (Mashaal 1986). Dass die Milz bei Malaria vergrößert ist, ist schon seit der Antike bekannt. Hippokrates (~400 v. Chr.), auf dessen Erstbeschreibung des Sumpffiebers (wie man die Malaria damals nannte) die noch heute gültigen Termini „quotidiana“, „tertiana“ und „quartana“ zurückgehen, schreibt an anderer Stelle, dass die Bewohner niederer, heißer Sumpflandschaften auch an vergrößerten Milzen litten (Russell et al. 1963).

Entsprechend der Einbindung von roter und weißer Pulpa in den Infektionsprozess spiegelt sich die Vergrößerung der Milz bei Malaria auch in diesen beiden Kompartimenten wider (Alves et al. 1996, Cruz Cubas et al. 2000, Achtman et al. 2003).

Normalerweise nimmt die Milzgröße nach überstandener Infektion innerhalb weniger Tage wieder ab (Russell et al. 1963, Mashaal 1986). Persistiert der Erreger jedoch, oder kommt es, w.z.B. in Malariaendemiegebieten, zu intermittierenden Infektionen, so persistiert auch die Splenomegalie. So findet man bei einheimischen Kindern in Gebieten, wo Malaria endemisch auftritt, regelmäßig vergrößerte Milzen (Greenwood et al. 1987). Mit dem graduellen Erwerb einer Immunität gegen Malaria, welcher mit der Frequenz intermittierender Malariainfektionen konform geht, werden Parasitämien seltener, und die Milz verkleinert sich (Crane 1981, Bryceson et al. 1983). Entsprechend findet man normalerweise in Malariaendemiegebieten bei einheimischen Erwachsenen, welche eine Immunität gegen Malaria besitzen, keine vergrößerten Milzen.

Diese Art von Splenomegalie ist „physiologisch“ und wird auch als „non-immune malarial splenomegaly“ bezeichnet.

Nicht zu verwechseln hiermit ist die sog. „hyperreactive malarial splenomegaly“ (HSS) [früher: „tropical splenomegaly syndrome“ (TSS) oder Banti-Syndrom]. Die HSS ist eine Manifestationsart schwerer Malaria bei immunkompetenten Erwachsenen in Malariaendemiegebieten [Mortalität > 50% (Crane et al. 1972)] und ist durch besondere Diagnosekriterien definiert (Bates u. Bedu-Addo 1997). Der HSS scheint eine genetisch determinierte Abnormalität in der Immunantwort zugrunde zu liegen, wobei Malaria wahrscheinlich als Trigger wirkt (Lowenthal et al. 1980, Crane 1981).

Splenomegalie bei nicht-immunen Individuen kommt bei allen vier Spezies menschlicher Malariaerreger vor.

1.2.3 Differentialdiagnose Splenomegalie

Die Größenzunahme der Milz nicht- oder semi-immuner Individuen bei Malaria beruht auf der dann erhöhten „clearance“-Funktion der Milz. Somit ist die Splenomegalie bei Malaria im Grunde lediglich der in diesem Falle reaktiv auftretenden Mehrarbeit der Milz geschuldet.

Ebenso wie bei einer Malariainfektion kann auch jede andere Erkrankung, welche einer vermehrten physiologischen Funktion der Milz bedarf, eine Splenomegalie verursachen.

Je nachdem, welche Funktion der Milz eher betroffen ist, kann man unterscheiden (Haynes 1994):

retikuloendotheliale Hyperplasie (rote Pulpa):

Sphärozytose, Ovalozytose, Hämoglobinopathien, Thalassämien, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, ernährungsbedingte Anämien

Immunhyperplasie (weiße Pulpa):

infektiöse Mononukleose, AIDS, Hepatitis, Zytomegalie, subakute bakterielle Endokarditis, kongenitale Syphilis, Abszesse, Tuberkulose, Histoplasmose, Leishmaniasis, Trypanosomiasis, Ehrlichiose, Rickettsiosen und weitere bakterielle, virale, mykotische und parasitäre Infektionen

Immundysregulationen (weiße Pulpa):

rheumatoide Arthritis (Felty-Syndrom), systemischer Lupus erythematodes, Kollagenosen, autoimmunhämolytische Anämien, Thrombozytopenien und Neutropenien, Medikamentenreaktionen, Sarkoidose

extramedulläre Erythropoese (rote Pulpa):

Myelofibrose, Knochenmarksschädigungen durch Strahlung, Toxine oder Tumoren

Neben diesen funktionellen Splenomegalien, kann die Milz aber auch im Rahmen anderer krankhafter Prozesse vergrößert sein:

aufgrund eines erhöhten Blutflusses od. -staus:

Leberzirrhose, Lebervenenobstruktion, Portalvenenverschluss,
Milzarterienaneurysma, kongestives Herzversagen, Schistosomiasis,
hepatische Echinokokkose

Milzinfiltration:

durch Depositionen:

Amyloidose, Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick, Morbus Tangier,
Hurler`s Syndrom, Mukopolysaccharidosen, Hyperlipidämien

durch zelluläre Infiltrate:

Leukämien, Lymphome, Morbus Hodgkin, myeloproliferative
Erkrankungen (z.B. Polyzythaemia rubra vera), Angiosarkome, Metastasen
(meist malignes Melanom), eosinophile Granulome, Histiozytosis X,
Hämatome, Hämangiome, Fibrome, Lymphangiome, Zysten

unbekannte Ätiologie:

Eisenmangelanämie, Berylliose, idiopathische Splenomegalie

Die Vielfalt differentialdiagnostischer Erwägungen lässt sich durch das Hinzuziehen weiterer Diagnosekriterien möglicher Auslöser einer Splenomegalie erheblich einschränken. Zum Beispiel macht Lymphadenopathie ein malignes Geschehen wahrscheinlich, ein gleichzeitiger Ikterus eine Hepatitis und Plethora eine Polyzythämie. Ebenso schränkt eine gleichzeitig bestehende Hepatomegalie das Spektrum möglicher Auslöser ein. Viele maligne Erkrankungen, welche eine Splenomegalie verursachen, sind mikroskopisch im Blutaussstrich diagnostizierbar.

Eine weitere wichtige Hilfe bei der Suche der Ursache einer Milzvergrößerung ist die Einteilung der Splenomegalie in dezente oder massive sowie in akut und subakut verlaufende.

In den Tropen ist eine Splenomegalie meist infektiöser Genese (Mashaal 1986). Die mit Abstand häufigste Ursache hierbei ist Malaria (Bedu-Addo u. Bates 2002).

Abgesehen von dieser Tatsache haben die beiden anderen, am häufigsten neben Malaria auftretenden und ebenfalls mit Fieber einhergehenden Differentialdiagnosen der Splenomegalie in den Tropen, Schistosomiasis und viszerale Leishmaniasis (Kala-Azar), ein relativ begrenztes, gut bekanntes Verbreitungsgebiet und betreffen, anders als die Splenomegalie bei Malaria, eher Individuen höherer Altersgruppen (Mwatha et al. 2003, Naus et al. 2003).

1.2.4 Stellenwert der Milz in Malariastudien

Splenomegalie ist neben Fieber und Anämie eines der Hauptsymptome von Malaria (Mashaal 1986). Neben der Tatsache, ein Symptom der Malaria zu sein, und somit eine Aussage über den akuten Infektionszustand eines einzelnen Individuums machen zu können, ist die Splenomegalie, bzw. deren Erfassung, ein wichtiges epidemiologisches Werkzeug. In den Tropen ist eine Splenomegalie so charakteristisch für die Malaria, dass die Ermittlung von Milzgrößen ein wertvolles Mittel ist, Indices über Prävalenz, Verteilung und Intensität der Malaria in einem bestimmten Gebiet zu erhalten. (Russell et al. 1963).

Bereits 1847, also 30 Jahre bevor Laveran den Erreger entdeckte und 50 Jahre bevor Ross den Malariaerreger im Moskito nachwies (mosquito-day: 20.8.1897), beschrieb James Dempster, ein schottischer Major und Chirurg in Diensten der Indian Medical Services, dass die Korrelation zwischen Splenomegalie und Malariafieber von praktischem Wert bei der Ermittlung

der Malariaendemizität ist (The Indian Tribune 1998). Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelten viele Malariaforscher Modelle, mit denen man anhand der Milzrate die Endemizität der Malaria bestimmen konnte. Am bekanntesten ist die Klassifizierung nach Hackett, welche 1955 auch von der WHO offiziell als Mittel zur Malariaevaluation anerkannt wurde. Nach Hackett teilt man die Milz je nach Palpationsbefund in 5 Grade ein: Grad 0 bedeutet, dass die Milz selbst bei tiefer Inspiration nicht tastbar ist (=Normalzustand). Bei Grad 1 ist die Milz bei tiefer Inspiration unterhalb des Rippenbogens tastbar, bei Grad 2 unter normaler Atmung bis zu einer horizontalen Linie auf halber Höhe zwischen Bauchnabel und dem Rippenbogen, Grad 3 bis zum Bauchnabel, Grad 4 unterhalb des Nabels aber oberhalb einer Horizontalen, die auf halber Höhe zwischen Nabel und Symphyse liegt, und Grad 5 unterhalb dieser zuletzt genannten Horizontalen.

Die Anzahl der palpablen Milzen zu der Gesamtzahl der palperten Individuen ergibt die sog. Milzrate. $Milzrate [\%] = \frac{\text{palpable Milzen}}{\text{palpierte Milzen}} \cdot 100$.

Ein weiterer Parameter, welchen man mit Hilfe der Hackett-Klassifizierung errechnen kann, ist der sog. AES (average enlarged spleen). Hierbei multipliziert man die Individuen einer jeden Hacket-Klasse mit ihrer Klassen-Nummer und addiert die 5 Ergebnisse miteinander. Anschließend dividiert man diese Zahl durch die Gesamtzahl der palpablen Milzen.

Beispiel: man untersuche 200 Kindern, wovon man bei 118 eine vergrößerte Milz palpieren kann. Davon seien 93 Kinder Hacket Grad 1, 11 Kinder Grad 2, 7 Kinder Grad 3, 5 Kinder Grad 4 und 2 Kinder Grad 5.

$$Milzrate = 118/200 \cdot 100 = 59\%$$

$$AES = [(93 \cdot 1) + (11 \cdot 2) + (7 \cdot 3) + (5 \cdot 4) + (2 \cdot 5)]/118 \\ = 166/118 = 1,4$$

Da mit zunehmendem Alter eine Immunität gegen Malaria erworben wird und infolgedessen die Splenomegalie bei Erwachsenen in Endemiegebieten nicht mehr, bzw. in geringerem Maße, vorkommt, sollten die oben aufgeführten Untersuchungen und Berechnungen nur an Kindern im Alter zwischen 2-9 Jahren durchgeführt werden (Hackett 1944).

In Malariagegenden ist die Milzrate für gewöhnlich hoch. Milzraten $> 5\%$ kommen in Nicht-Malariagegenden nicht vor (Mashaal 1986). In hyper- oder holoendemischen Gegenden ist die AES ebenfalls hoch; in epidemischen Gegenden jedoch niedrig (Baudon et al. 1989). Nach Unterbrechung der Malariatransmission bleibt die Milzrate noch einige Zeit erhöht, wobei die AES relativ zügig absinkt. So kann man in hypoendemischen Gegenden, wo die Übertragung z.B. nur in den Sommermonaten erfolgt, in den Wintermonaten keine Parasiten in Blutaussstrichen finden und auch keine erhöhte AES feststellen, aber es findet sich trotzdem eine erhöhte Milzrate. Insofern gibt die Palpation der Milz (sprich: Milzrate zusammen mit der AES) ein wesentlich genaueres Bild über die Endemizität der Malaria in einer Region ab, als es die alleinige Untersuchung von Blutaussstrichen könnte (Hackett 1944). Untermauert wird diese These von Studienergebnissen, die zeigen konnten, dass die Rate von Antikörpern gegen *Plasmodium falciparum* wesentlich besser mit der Milzrate als mit der Parasitenrate korreliert (Thomas et al. 1981).

Hypoendemische Regionen haben eine erhöhte Milzrate und eine niedrige AES. In holo- und hyperendemischen Gebieten sind beide Parameter hoch. Seit der WHO-Konferenz 1950 in Kampala, Uganda, bezeichnet man als hyperendemisch Regionen, in denen die Milzrate der 2-9 jährigen Kinder konstant über 50% liegt und die Milzrate der Erwachsenen hoch ist. Holoendemisch sind Regionen, wo die Milzrate bei den 2-9 Jährigen

konstant über 75% liegt und diejenige der Erwachsenen niedrig ist (Metselaar 1956).

1.3 Problemstellung / Zielsetzung

In den Endemiegebieten der Malaria tragen auch klinisch Gesunde Malariaparasiten im Blut, in Hochendemiegebieten bis zu 90% klinisch gesunder 8-12jähriger Kinder. Es hat sich gezeigt, dass der Grad der palpablen Milzvergrößerung bei einer Gruppe klinisch gesunder Personen ein Maß für die Endemizität von Malaria ist. Dieser sogenannte Milz-Index ist einfacher zu bestimmen und aussagekräftiger als die Zählung der Malaria-Parasiten im Blutaussstrich. Grundlage des Verfahrens ist, dass Malaria-Parasitämien zu einer offenbar dosisabhängigen Vergrößerung der Milz führen.

Insbesondere in der modernen genetischen Epidemiologie ergibt sich der Bedarf, die Malariabelastung und damit die Empfänglichkeit für Malaria auch bei Einzelpersonen zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden bisher mehr oder weniger zahlreiche Parasitenzählungen in Blutaussstrichen durchgeführt. Dabei blieb allerdings unklar, wie gut solche punktuellen Messungen die Gesamtheit der Parasitämien in einem Zeitraum wiedergeben.

Im Rahmen einer größeren Studie über genetische Faktoren, die die Empfänglichkeit des Menschen gegenüber Malaria beeinflussen, wurden 465 Kinder in einem Hyperendemiegebiet der Malaria in Ghana über 8 Monate mit wöchentlichen Blutaussstrichen und monatlichen Bestimmungen der Milzgröße durch Ultraschalluntersuchung charakterisiert.

In der folgenden Arbeit wird untersucht, welche Aussagekraft die Bestimmung der Milzgröße im Vergleich zur wöchentlichen Parasitenzählung hat und welchen Wert eine relativ exakte Bestimmung der Milzgröße mittels Ultraschall bei der Messung der individuellen Belastung oder Beladung mit Malariaparasiten hat.

2 Material und Methoden

2.1 *Material*

2.1.1 Studiengebiet

Die Studie wurde in 16 Dörfern der Ashanti-Region, Ghana, durchgeführt. Die Dörfer liegen in den Distrikten Asante Akim North und Sekyere East. Die Dörfer wurden nach der Zugänglichkeit mittels Geländewagen ausgesucht und liegen zwischen 228 bis 440 Metern Höhe. Regenwald stellt dort die hauptsächliche Vegetationsform dar.

Die Gegend ist charakterisiert durch ein feucht-tropisches Klima.

Typischerweise findet man zwei Regenzeiten: eine Hauptregenzeit von Mai bis August und eine Nebenregenzeit von Oktober bis November. Die Temperaturen schwanken tagsüber zwischen 28 und 36 °Celsius; nachts erfolgt eine Abkühlung auf circa 25 °Celsius. Die mittlere Luftfeuchtigkeit beträgt 92,6% um 6 Uhr morgens und 59,5% um 3 Uhr nachmittags.

Die Malariaprävalenz in der Region beträgt 50,7% und ist in der Altersgruppe der zwei- bis zehnjährigen Kinder am höchsten. *Plasmodium falciparum* ist die vorherrschende Plasmodienspezies und findet sich in 92,4% aller Malariainfektionen (Browne et al. 2000). Neben *Plasmodium falciparum* finden sich noch *Plasmodia malariae et ovales*; *Plasmodium vivax* kommt in Westafrika nicht vor.

2.1.2 Studienpopulation

465 Kinder im Alter zwischen ein bis elf Jahren nahmen an der Studie teil. Da das Hauptziel der Studie ist, genetische Merkmale ausfindig zu machen, welche zu Malariaerkrankungen führen bzw. davor schützen, wurden nur solche Kinder aus den Dörfern in die Studie aufgenommen, deren Eltern keine solchen, bereits bekannten genetischen Merkmale, welche vor

Malaria schützen (z.B. Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel), aufwiesen. Desweiteren mussten mindestens drei Geschwisterkinder von derselben Mutter sowie demselben Vater teilnehmen. Bei der Auswertung dieser Arbeit wurden alle Individuen unabhängig voneinander betrachtet. Dies ist nicht vollkommen korrekt, da es sich teilweise um Geschwisterpaare handelt. So erhaltene, leichte Verzerrung wird jedoch als vernachlässigenswert erachtet. Insgesamt nahmen 128 Familien an der Studie teil.

Die Eltern mussten der Teilnahme ihrer Kinder an der Studie zustimmen. Die ethische Zustimmung wurde von der School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana, erteilt.

2.1.3 Geräte

Zur Untersuchung der Kinder und Diagnostik der Malaria wurden folgenden technischen Geräte verwendet:

- Ohr-Thermometer (Braun®, Thermoscan®)
- tragbare 12 Volt Mikrozentrifuge (LW Scientific®, CLINSPIN Hct®)
- digitale Waage (Soehnle®)
- portables Ultraschallgerät (Shimadzu® Echo View SDU 350®)
- Standard-Mikroskope verschiedener Hersteller

Die erhobenen Daten wurden in die Datenbank 4D® von SA® eingegeben. Statistische Auswertungen der Daten erfolgte mit Hilfe des JMP®-Programmes von SAS® und des STATA-Prgrammes® von STATA-Corporation®.

2.2 Methoden

2.2.1 Durchführung der Studie

Zwischen Mai und Dezember 2002 wurden die 465 Kinder in den 16 Dörfern wöchentlich von einem Team besucht (insgesamt 31 mal). Ein Team bestand aus einem ghanaischen Arzt, einem deutschen Doktoranden, zwei „field workern“ (einheimische Führer und Dolmetscher) und einem Fahrer. Jedes Kind war einem Team zugeteilt. Die 465 Kinder verteilten sich etwa gleichermaßen auf die drei Teams, so dass jedes Team rund 150 Kinder zu betreuen hatte.

Bei den wöchentlichen Besuchen wurde zuerst eine Anamnese der vergangenen Woche erhoben, wobei das Hauptaugenmerk auf Fieberepisoden, Selbstmedikation und dem Besuch sog. „health center“ (einer Art lokaler Krankenstationen, welche von paramedizinischem Personal geleitet werden) oder Krankenhausaufenthalten lag. Anschließend wurden die Kinder klinisch untersucht. Die Körpertemperatur wurde aurikulär bestimmt. Desweiteren wurde Kapillarblut zur Anfertigung eines dicken Tropfens und eines Blutausstriches (Malariadiagnostik) gewonnen. Die Diagnose Malaria wurde im Feld klinisch gestellt. War ein Kind malariakrank so wurde es in erster Linie mit Chloroquin (10 mg pro kg Körpergewicht) und Paracetamol (10 mg pro kg Körpergewicht) behandelt. Chloroquin war 2002 in Ghana das Mittel der Wahl zur Therapie einer unkomplizierten Malaria. Chloroquin ist dort „over the counter“ (d.h. freierwerblich) zu beziehen. Bei Therapieversagen wurden die Kinder mit Amodiaquin (10 mg pro kg Körpergewicht) mediziert. War die Ursache für die Erkrankung des Kindes eine andere als Malaria, so wurde es entsprechend behandelt.

Bei der Auswertung der Daten gebrauchte man eine andere Diagnose der Malaria als diejenige im Feld. Malariaepisoden wurden definiert als a.) eine

aktuelle oder bis 48 Stunden vorher gemessene Körpertemperatur $> 37,7$ °C zusammen mit einem positiven Blutaussstrich oder b.) als klinische Diagnose ebenfalls im Zusammenhang mit einem positiven, mikroskopischen Befund oder c.) als klinische Diagnose zusammen mit einem negativen Blutaussstrich, wenn anamnestisch eruierbar war, dass in den vorhergehenden Tagen eine Malariamedikation begonnen worden war. Zusätzlich zu diesem wöchentlichen Routineprozedere wurde alle zwei Wochen der Hämatokrit der Kinder mittels einer Mikrozentrifuge ermittelt. Nach Bestimmung des Hämatokrit trennte man im Labor die Hämatokritröhrchen und separierte mit Hilfe von Mikropipetten das so erhaltene Plasma vom Pellet und frof beides ein (Pellet nach Zugabe von Harnstoff). Das Plasma dient zur Antikörper- und Medikamententestung, das Pellet der Gewinnung von Plasmodium-DNA. Alle vier Wochen wurden die Milzen der Kinder ultrasonographisch vermessen. Ebenfalls im vierwöchigen Abstand wurden die Körpergröße und das Körpergewicht der Kinder erhoben.

Von den insgesamt 14415 Besuchen wurden 202 versäumt, wobei 75 Kinder einmal fehlten, 22 Kinder zweimal, 9 Kinder dreimal und 9 Kinder mehr als dreimal. Die Compliance betrug somit 98,6%.

2.2.2 Feststellung der Parasitämie

Zur Feststellung der Parasitämie wurde im Feld Kapillarblut gewonnen, woraus man dicke Tropfen und Blutaussstriche anfertigte.

Blutaussstriche wurden zuerst mit Methanol fixiert, dann für die Dauer von 5 Minuten mit May-Grünwald und anschließend 20 Minuten mit Giemsa-Lösung gefärbt. Die Blutaussstriche dienen der Spezies-Identifikation des Erregers.

Dicke Tropfen wurden an der Luft getrocknet. Danach wurden sie 40 Minuten mit dreiprozentiger Giemsa-Lösung gefärbt. Anhand der dicken Tropfen wird die Parasitenzahl bestimmt.

In den dicken Tropfen wurden die Parasiten auf 200 Leukozyten ausgezählt. Wurden hierbei weniger als 9 Parasiten gefunden, so zählte man die Parasiten pro 500 Leukozyten. Ausgehend von dem Referenzwert von 8000 Leukozyten pro Mikroliter Blut, berechnet sich die Anzahl der Parasiten pro Mikroliter folgendermaßen (Burchard et al. 2001):

$$\text{Parasiten}/\mu\text{l} = (\text{gezählte Parasiten} \cdot 8000)/200 \text{ bzw. } 500$$

Jeder dicke Tropfen wurde von zwei verschiedenen erfahrenen technischen Assistenten befundet. Unterschied sich das Ergebnis der Auszählung um mehr als den Faktor drei, so wurde ein drittes Mal von einem dritten Assistenten gezählt. Als definitives Ergebnis wurde jeweils der Median der zwei bzw. drei Werte genommen.

2.2.3 Methodik der Milzvermessung

Die Vermessung der Milz wurde mittels eines tragbaren Ultraschallgerätes mit einem konvexen 3,75 MHz Transducer durchgeführt. Die Untersuchung wurde nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt, wobei die Kinder auf einer Liege zu liegen und der Untersucher rechts neben dem Kind zu sitzen hatte. Die größte Distanz zwischen der Milzkuppel und Milzspitze wurde als Milzlänge (L) definiert. Der größte Durchmesser, in rechtwinkliger Lage zur Länge und in derselben Darstellungsebene liegend, wurde als Tiefe 1 (D_L) definiert. Als Breite (B) wurde der ebenfalls rechtwinklig zur Länge verlaufende Durchmesser der Transversalebene definiert, wobei dieser per definitionem durch den Milzhilus zu verlaufen hatte. Als Tiefe 2 (D_B) wurde der größte Durchmesser in rechtwinkliger Lage zur Breite definiert.

In autoptischen Studien wurde nachgewiesen, dass Ultraschallvermessungen der Milz ein gutes Abbild der tatsächlichen Milzausdehnungen liefern (Loftus et al. 1999); zur Berechnung des Milzvolumens sollten drei Distanzen, und nicht lediglich eine in der dritten Potenz, verwendet werden (Aito 1974, Niederau et al. 1983). Aus den oben genannten Parametern errechnet sich das Milzvolumen über die Formel: $Volumen [ml] = L \cdot B \cdot [(D_L + D_B)/2] \cdot 0,523$ (Dittrich et al. 1983).

2.2.4 Meteorologische Daten

Meteorologische Daten über die Studienzeitdauer wurden am Flughafen Kumasi, Ghana, nach den international üblichen Vorgaben erhoben und dem Tropeninstitut Hamburg freundlicherweise zur Auswertung überlassen. Der Flughafen Kumasi liegt rund 50 Kilometer vom Studiengebiet entfernt.

2.2.5 Statistische Angaben

2.2.5.1 Plausibilitätskontrolle zwischen den Teams

Da die Daten von insgesamt drei verschiedenen Teams erhoben wurden, musste vor der gemeinsamen Auswertung untersucht werden, ob die Ergebnisse der verschiedenen Teams miteinander zu vergleichen waren. Diese Plausibilitätskontrolle betrifft lediglich die Milzvolumina, da die Zählung der Parasiten gemeinsam und unabhängig von der Teamzugehörigkeit stattfand. Um Messungenauigkeiten bzw. unterschiedliche Fähigkeiten der Untersucher auszuschließen, wurden für jedes Team die jeweils Ultraschall-gemessenen Milzlängen gegen die Milzbreiten, Milzlängen gegen die Milztiefen und Milzbreiten gegen die Milztiefen aufgetragen.

Die so erhaltenen Regressionsgeraden und Bestimmtheitsmaße der einzelnen Teams stimmten überein. Daraus folgt, dass man die von den verschiedenen Teams erhobenen Milzdaten miteinander vergleichen kann.

2.2.5.2 Wertestandardisierung

Die ursprünglich ermittelten Parasitenwerte waren in Anzahl pro Mikroliter angegeben. Jedes Kind besitzt allerdings ein individuelles Blutvolumen, wobei das wiederum Auswirkungen auf die Gesamtlast des Körpers an Parasiten hat.

Beispiel: Parasitämie von 10.000 Parasiten/ μ l
bei einem Blutvolumen von
a.) 1 Liter b.) 2 Litern
→ eine Gesamtlast des Körpers an Parasiten von
a.) 10 Milliarden b.) 20 Milliarden

Da die Milzgröße wohl eher von der Gesamtzahl der Parasiten abhängt als von einem vereinheitlichten Wert pro Mikroliter, wurden sämtliche Parasitämien, gegeben in Anzahl pro Mikroliter, auf das Blutvolumen korrigiert. Das Blutvolumen errechnet sich aus *Körpergewicht [kg] · 0,07* (Russel 1949).

In manchen Fällen wurde anstatt mit den totalen Parasitämien mit deren logarithmierten Werten gerechnet. Da man 0 nicht logarithmieren darf, wurde bei nicht vorhandenen Parasiten statt 0 die halbe Nachweisgrenze von 8 Parasiten pro Mikroliter eingesetzt. Auch dieser Wert wurde wie oben beschrieben auf das Blutvolumen umgerechnet.

Da das Milzvolumen abhängig von der Körpergröße ist (Markisz et al. 1987, Yazdanpanah et al. 1997, Capaccioli et al. 2000) und in dieser Studie die Vergrößerung der Milz aufgrund der Parasiten und nicht das Milzvolumen selbst untersucht werden soll, wurden auch die Milzvolumina

korrigiert: von den gemessenen Istwerten wurde die den Körpergrößen entsprechenden Sollwerte abgezogen. Das Milz-Sollvolumen wurde über die Formel: $y = 0,51 \cdot \text{Körpergröße [cm]} - 13,38$ berechnet (Dittrich et al. 1983, Frank et al. 1984, Friis et al. 1996).

2.2.5.3 Einfache lineare Korrelationen und Rangkorrelationen nach Spearman

Um einen Zusammenhang zwischen ultraschallgemessenem Milzvolumen und der aus dem Blutausschlag ermittelten Parasitämie herauszufinden, wurden die Milzvolumina Nummer 1 bis Nummer 8 der 465 Kinder zuerst gegen die jeweils zeitlich korrespondierenden Parasitämien, d.h. die zum Zeitpunkt der Milzvolumenbestimmung gemessenen Parasitämien aufgetragen. In die so erhaltenen Punktwolken („scatter plots“) wurden anschließend Regressionsgeraden gelegt.

In einem nächsten Schritt untersuchte man den zeitlichen Zusammenhang zwischen Milzvolumen und Parasitämie: die Milzvolumina Nummer 1 bis Nummer 8 wurden gegen die Parasitämien, die vor dem Zeitpunkt der Milzvolumenvermessung lagen, korreliert.

Danach wurden die Veränderungen der Milzvolumina gegen die Parasitämien korreliert. Als Veränderung wurde in einer Korrelationsserie die direkte Veränderung $V_x - V_{x-1}$ eingesetzt, in einer weiteren das Verhältnis V_x / V_{x-1} .

In einem weiteren Schritt wurden die Parasitämien von vier Wochen zusammengefasst und das Milzvolumen gegen diese zusammengefassten Parasitämien korreliert. Bei der Zusammenfassung von vier Parasitämiewerten zu einem einzigen wurde in einer Korrelationsserie der geometrische Mittelwert, in einer weiteren der Median verwendet. Bei dieser Art der Zusammenfassung wurden alle vier Parasitämien gleich gewichtet.

Neben der linearen Regressionsmethode nach Pearson, bei welcher stets ein geradliniger Zusammenhang zwischen den Daten untersucht wird, wurden die beschriebenen Konstellationen auch nach der Spearman's Rangmethode korreliert. Bei dieser Methode wird nach einem anderen als linearen Zusammenhang (beispielsweise einem exponentiellem) zwischen den Daten gesucht.

2.2.5.4 Longitudinale Datenanalyse

Bei der longitudinalen Datenanalyse wurden die Verteilungen der Milzvolumina, der Parasitämien und meteorologische Daten über die Dauer des Studienverlaufes ausgewertet.

Zum einen geschah dies rein optisch durch Übereinanderlagerung von Zeitverlaufs-kurven, zum anderen rechnerisch mithilfe verallgemeinerter Schätzgleichungen („generalized estimation equations“ GEE's) und Korrelationen zwischen Mittelwerten.

Neben dem Vorteil, sowohl lineare als auch andere als lineare Zusammenhänge zwischen den Daten zu untersuchen, tragen verallgemeinerte Schätzgleichungen den Tatsachen Rechnung, dass Daten eventuell nicht normalverteilt sind und dass Daten longitudinalen Charakter besitzen können. Longitudinale Daten sind mathematisch nicht unabhängig voneinander sondern interdependent zu betrachten. Neben Milzvolumina und Parasitämien gingen in die verallgemeinerten Schätzgleichungen auch noch die Teamzugehörigkeit, sowie Alter und Geschlecht als statistische Standardvariablen mit ein.

3 Ergebnisse

3.1 *Sichtung der Daten*

Die 465 teilnehmenden Studienkinder verteilen sich gleichermaßen auf die drei Teams (n = 150, 154 und 161). Trotz getrennter Erhebung sind die Daten der verschiedenen Teams miteinander vergleichbar; siehe

Plausibilitätskontrolle im Material- und Methodenteil. Auch die Verteilung auf die Geschlechter war in etwa gleich (männlich: n = 253, weiblich: n = 212).

Das Alter lag zwischen 0 bis 11 Jahren, bei einem Durchschnitt von 5,6 Jahren. Das Gewicht variierte zwischen 5,9 und 39,8 Kilogramm, die Körpergröße zwischen 63,7 und 149,4 Zentimetern.

Das Milzvolumen, genauer gesagt die Milzvolumenvergrößerung über Soll, rangierte zwischen -31,7 ml und 799,4 ml, bei einem Durchschnitt von 104,4 ml und einer Standardabweichung von 94,5 ml. Bei 94,2 Prozent der Kinder war eine Vergrößerung des Milz-Istwertes über den Milz-Sollwert zu verzeichnen (Abb. 3.1-1).

Die Parasitenwerte schwankten zwischen 0 und $2,63 \cdot 10^{10}$, bei einem Mittelwert von $0,23 \cdot 10^{10}$ und einer Standardabweichung von $2,31 \cdot 10^{10}$ (Abb. 3.1-2). Die entsprechend logarithmierten Werte der Parasitämien bewegten sich zwischen 6,51 und 11,4, bei einem Durchschnitt von 7,93 und einer Standardabweichung von 1,1 (Abb. 3.1-3).

Die Prävalenz der Parasitämie lag über die Dauer des Studienverlaufes bei 51,6 Prozent. Zwischen den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich diesbezüglich keine Unterschiede (Appendix: Abb. 7.1-1 - Abb. 7.1-3).

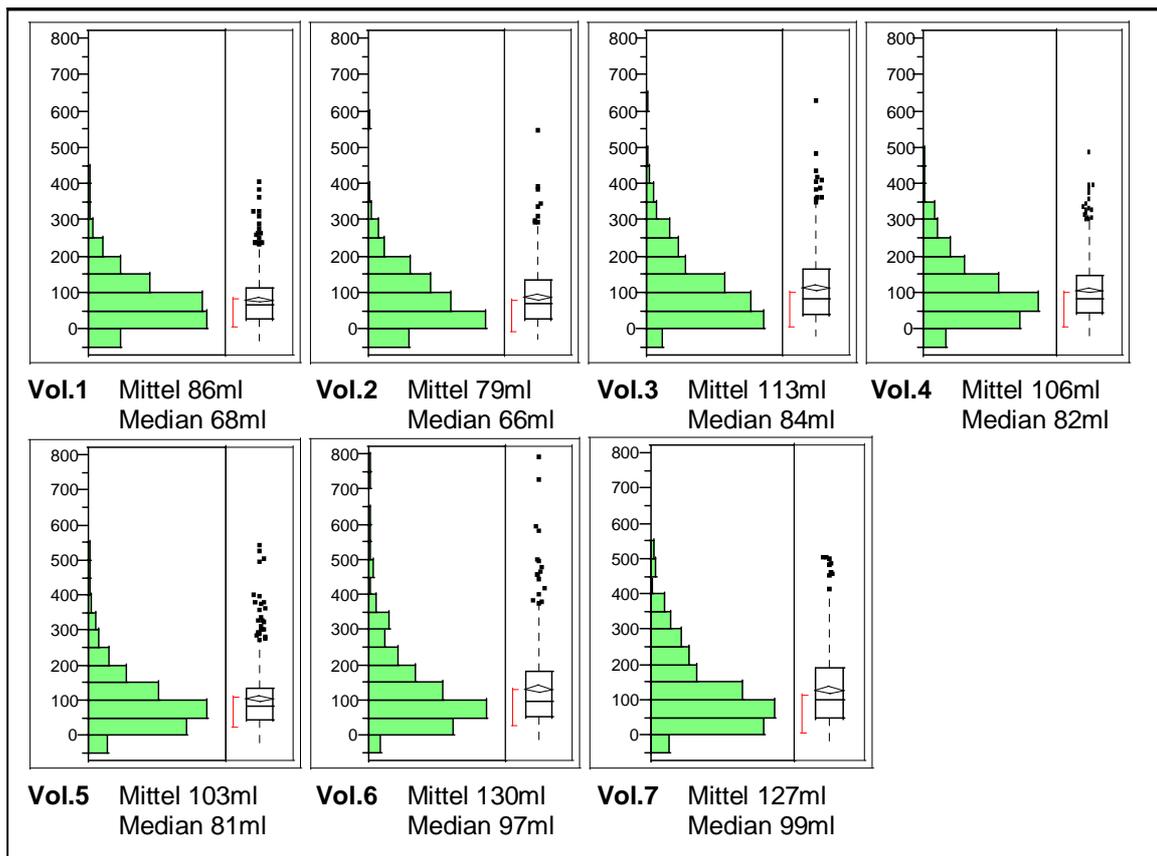


Abbildung 3.1- 1 Verteilung der Milzvolumina (Ist- minus Sollwert) der je 465 Kinder zu den verschiedenen Vermessungszeitpunkten (1-7) / Vol. 8 ist nicht aufgeführt, da es in einem der drei Teams nicht gemessen wurde

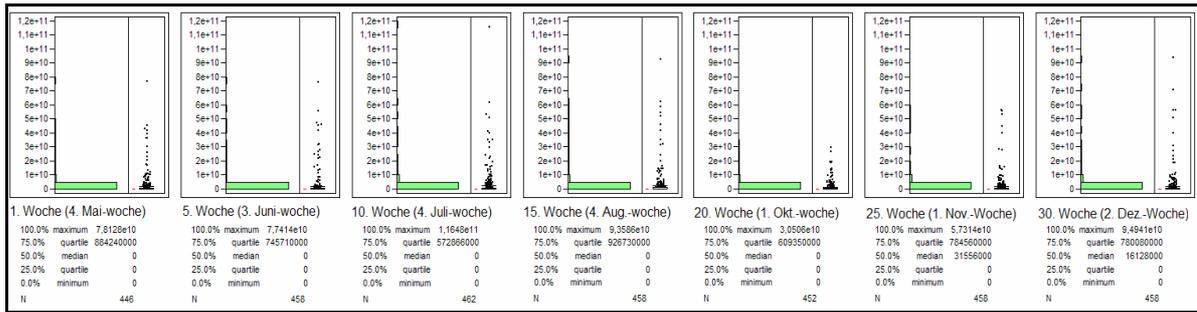


Abbildung 3.1-2 Verteilung der reinen Parasitämien (Blutvolumen-standardisiert) der je 465 Kinder beispielsweise in der 1., 5., 10., 15., 20., 25. u. 30. Studienwoche

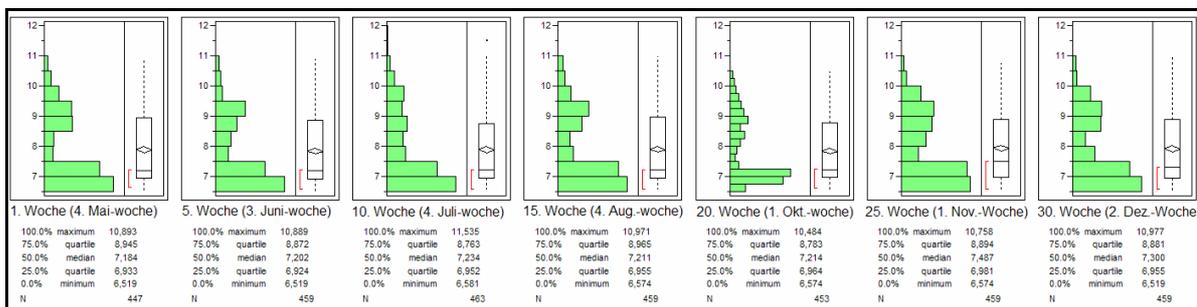


Abbildung 3.1-3 Verteilung der logarithmierten Parasitämien (Blutvolumen-standardisiert + 1/2-Nachweisgrenze bei keinen vorhandenen Parasiten) der je 465 Kinder beispielsweise in der 1., 5., 10., 15., 20., 25. u. 30. Studienwoche

Die Parasitämien, erhoben zu verschiedenen Zeitpunkten, sind unabhängig voneinander (Appendix: Tab. 7.1-1 und Tab. 7.1-2). Werden die Parasitämien mit den Parasitämien eine Woche, zwei Wochen, drei Wochen zuvor korreliert, so übersteigt der r-Wert niemals die 0,5-Grenze, was für eine moderate Abhängigkeit sprechen würde.

Die reinen Parasitenwerte korrelieren selbstverständlich mit ihren korrespondierenden logarithmierten Parasitenwerten nicht-linear absolut (Appendix: Tab. 7.1-3).

3.2 Korrelationen und Schätzgleichungen

3.2.1 Lineare Korrelationen und Rangkorrelationen nach Spearman

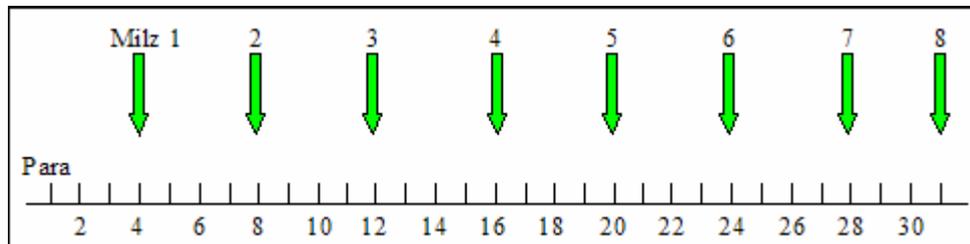


Abbildung 3.2.1- 1 Zeitstrahl der wöchentlichen Besuche (Para 1-31) mit den Zeitpunkten der Milzvolumenvermessung (Pfeile 1-8)

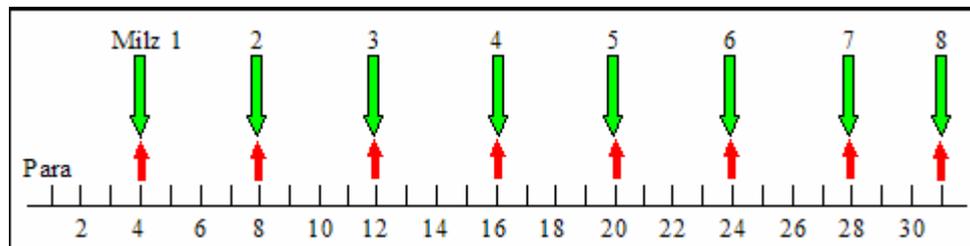


Abbildung 3.2.1- 2 Korrelationen der Milzvolumina mit den Parasitenwerten zum Zeitpunkt der Milzvolumenvermessung

Bei linearen Korrelationen der Milzvolumina gegen die korrespondierenden, zeitgleich gemessenen Parasitämien (Abb. 3.2.1-2) lag das Bestimmtheitsmaß zwischen 0,000 und 0,008, bei einem Durchschnitt von 0,003, für die reinen und zwischen 0,01 und 0,08, bei einem Durchschnitt von 0,053, für die entsprechend logarithmierten Parasitämien (Appendix: Tab. 7.1-4). Die Ergebnisse für die reinen Werte waren nicht signifikant ($p > 0,05$), diejenigen für die logarithmierten Werte waren durchweg signifikant ($p < 0,05$) (Appendix: Tab. 7.1-4).

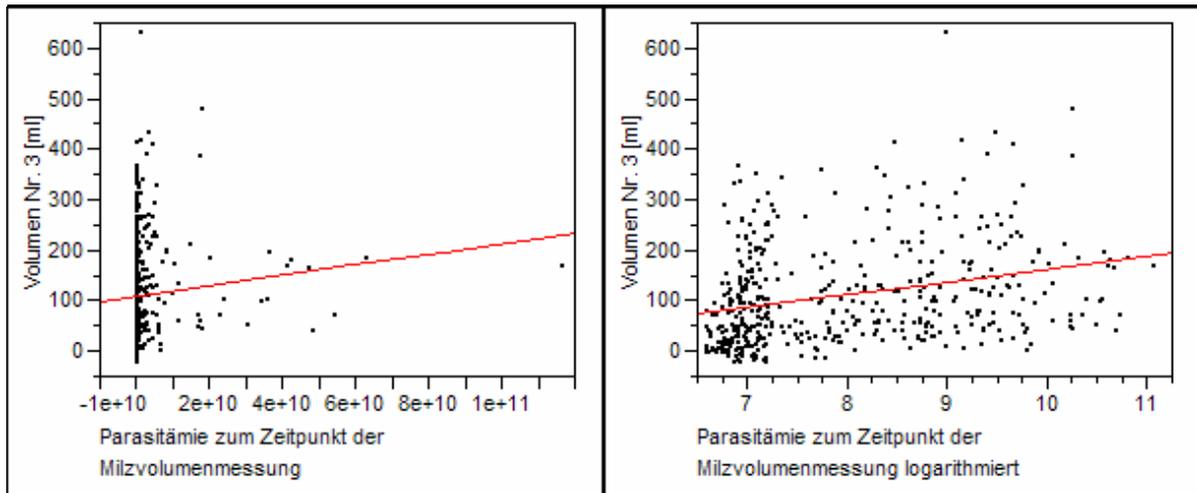


Abbildung 3.2.1- 3 Beispiel: lineare Korrelation des Milzvolumens Nr. 3 (korrigiert: Ist- minus Sollwert) gegen die zeitgleich gemessene Parasitämie (auf Blutvolumen korrigiert: Gesamtzahl der Parasiten im Körper); links mit den reinen Werte ($r^2 = 0,008$, $p = 0,048$), rechts mit den entsprechenden logarithmierten Werten ($r^2 = 0,078$, $p < 0,000$)

Durch die Korrektur bzw. Standardisierung der Werte konnte das Bestimmtheitsmaß um über 60% gesteigert werden; von einem Durchschnitt des Bestimmtheitsmaßes bei den logarithmierten Parasitämien von 0,033 für die unkorrigierten Werte auf 0,053 für die standardisierten Werte (siehe Appendix: Tab. 7.1-4 u. Tab. 7.1-5).

Bei nicht-linearen Korrelationen (Rangkorrelationen nach Spearman) zwischen Milzvolumina und korrespondierenden, zeitgleich gemessenen Parasitämien (Abb. 3.2.1-2) lag das Bestimmtheitsmaß zwischen 0,040 und 0,096, bei einem Durchschnitt von 0,066, für die reinen und zwischen 0,048 und 0,137, bei einem Durchschnitt von 0,101, für die entsprechend logarithmierten Parasitämien. Der p-Wert war jeweils $< 0,05$. (Appendix: Tab. 7.1-6).

Bei linearen Korrelationen der Milzvolumina gegen zeitlich weiter zurückliegende Parasitämien (Abb. 3.2.1-4) lag das Bestimmtheitsmaß im Schnitt bei 0,002 für die reinen Werte und bei 0,051 bei den logarithmierten Werten (siehe Appendix: Tab. 7.1-7). Die Ergebnisse reiner Werte waren

nicht signifikant, die der logarithmierten Werte waren signifikant (siehe Appendix: Tab. 7.1-7). Die Bestimmtheitsmaße zeitlich weiter zurückliegender Parasitämien ($\emptyset r^2_{(\text{rein})} = 0,002$ bzw. $r^2_{(\text{log})} = 0,051$) unterscheiden sich nicht von denen der aktuellen Parasitämien ($\emptyset r^2_{(\text{rein})} = 0,003$ bzw. $r^2_{(\text{log})} = 0,053$). Bei den Korrelationen der Milzvolumina gegen zeitlich weiter zurückliegende Parasitämien ist kein zeitlicher Trend bezüglich größerer oder geringerer Einflussnahme der einzelnen Parasitämien auf das aktuelle Milzvolumen erkennbar (siehe Appendix: Tab. 7.1-7).

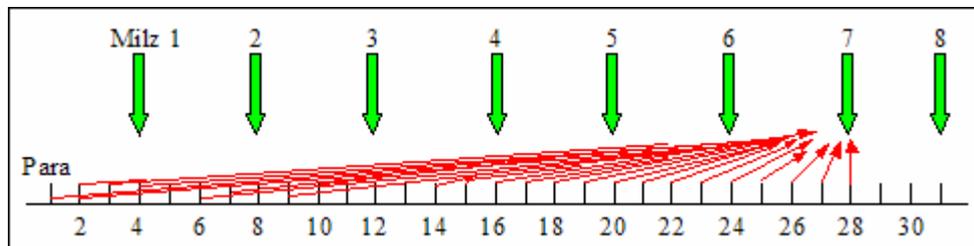


Abbildung 3.2.1- 4 Beispiel: Korrelation des Milzvolumens Nr. 7 mit den Parasitämien zum Zeitpunkt der Milzvermessung (Para 28), eine Woche vor der Milzvermessung (Para 27), zwei Wochen vor der Milzvermessung (Para 26), ... bis hin zu 28 Wochen vor der Milzvermessung (Para 1)

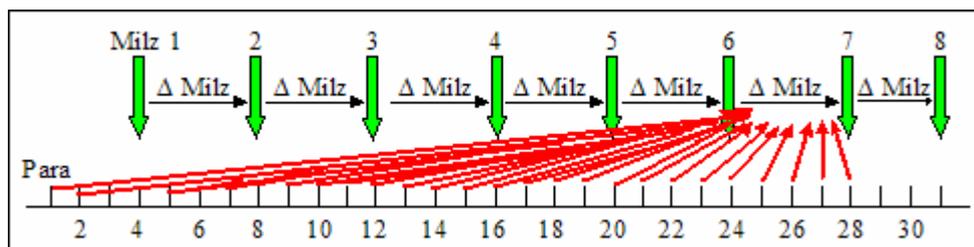


Abbildung 3.2.1- 5 Beispiel: Korrelationen der Milzvolumenveränderung Nr.6 zu Nr.7 mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Milzvolumenvermessung Nr.7 (Para 28) und zeitlich weiter zurückliegenden Parasitämien (Para 1-27)

Die Bestimmtheitsmaße für lineare Korrelationen zwischen Milzvoluminaveränderungen und aktuellen sowie weiter zurückliegenden Parasitämien (Abb. 3.2.1-5) sind, sowohl für die Annahme eines Verhältnisses ($\Delta V = V_x/V_{x-1}$) als auch unter der Annahme einer linearen Veränderung ($\Delta V = V_x - V_{x-1}$), deutlich geringer als bei den linearen

Korrelationen der Milzvolumina selbst gegen die entsprechenden Parasitämien (Appendix: Tab 7.1-8). Beispielsweise beträgt bei den Volumenveränderungen der Durchschnitt des Bestimmtheitsmaßes für die logarithmierten Werte unter Annahme eines Verhältnisses 0,002 und für Annahme einer direkten, linearen Veränderung 0,003, im Gegensatz zu dem Durchschnitt von 0,052 bei Verwendung der Milzvolumina selbst.

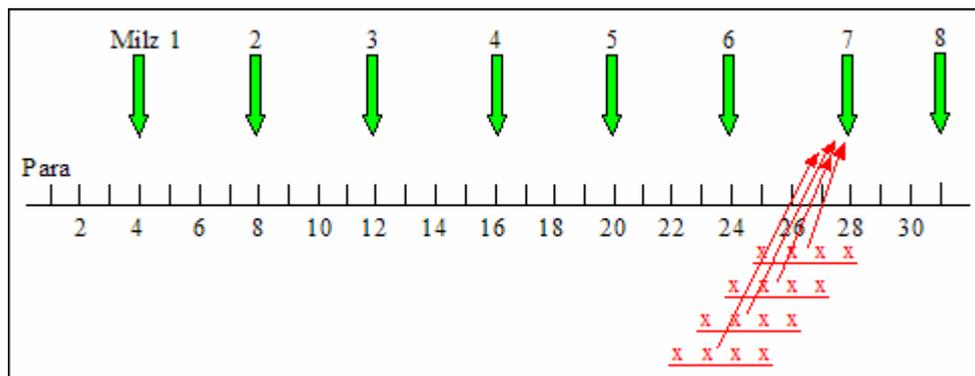


Abbildung 3.2.1- 6 Beispiel: Korrelation des Milzvolumens Nr. 7 mit den über vier Wochen zusammengefassten Parasitämien zum Zeitpunkt der Volumenmessung (Para 25+26+27+28), eine Woche davor (Para 24+25+26+27), zwei Wochen davor (Para 23+24+25+26), ...

Bei der Zusammenfassung der Parasitämien über vier Wochen und linearer Korrelation der Milzvolumina gegen diese zusammengefassten Parasitenwerte, wobei wiederum die aktuellen als auch die vorangehenden Parasitämien untersucht werden (Abb. 3.2.1-6), unterscheidet sich das Ergebnis je nachdem, ob für die Zusammenfassung der vier Parasitämien der geometrische Mittelwert oder der Median genutzt wurde. Für die Korrelation des Milzvolumens gegen die aktuellen, zusammengefassten Parasitämien (sprich: die Parasitämie zum Zeitpunkt der Milzvermessung plus die drei vorangegangenen Parasitämien zusammengefasst) erhält man für den Median ein durchschnittliches Bestimmtheitsmaß von 0,01 und für den geometrischen Mittelwert ein durchschnittliches Bestimmtheitsmaß von 0,11 (Appendix: Tab. 7.1-9). Hierbei sind die Ergebnisse für das geometrische Mittel immer signifikant, für den Median hingegen sind sie nur in der Hälfte der Fälle

signifikant (siehe Appendix: Tab. 7.1-9). Dem geometrischen Mittelwert liegt eine logarithmische Basis zugrunde, dem Median nicht. Diese höhere Relevanz (r^2 -Werte) und Signifikanz (stetig niedrige p-Werte) der logarithmierten Werte im Gegensatz zu den reinen Werten kann man auch bei den linearen Korrelationen der Milzvolumina gegen die punktuellen Parasitämien wieder finden (s.o.). Im Vergleich zu den linearen Korrelationen der Milzvolumina gegen die einzelnen, logarithmierten Parasitämien ($\bar{r}^2 = 0,053$), ist das Bestimmtheitsmaß der linearen Korrelationen der Milzvolumina gegen die zusammengefassten Parasitämien, in Form des geometrischen Mittelwertes, ($\bar{r}^2 = 0,11$) mehr als doppelt so hoch. Bei nicht-linearen Korrelationen (Spearman Rangkorrelationen) zwischen Milzvolumina und zusammengefassten Parasitämien, in Form des geometrischen Mittelwertes, liegt das durchschnittliche Bestimmtheitsmaß bei 0,148 (Appendix: Tab. 7.1-10) und somit ebenfalls höher als bei Verwendung punktueller Parasitämien ($\bar{r}^2 = 0,101$).

Im zeitlichen Verlauf, bei linearen Korrelationen von Milzvolumina mit weiter zurückliegenden Parasitämien, liegt das Bestimmtheitsmaß der über das geometrische Mittel zusammengefassten Parasitämien ($\bar{r}^2 = 0,093$) über dem der Punktuellen ($\bar{r}^2 = 0,051$). Gleich der Verwendung punktueller Parasitämien bei den Korrelationen der Milzvolumina gegen weiter zurückliegende Parasitämien ist auch bei der Verwendung zusammengefasster Parasitämien kein zeitlicher Trend der Relevanz erkennbar (Appendix: Tab. 7.1-11).

Kurze Zusammenfassung der Korrelationen:

- durch die Korrektur der Parasitenzahl auf das Blutvolumen und die Standardisierung der Milzvolumina auf Vergrößerung über Soll verbessern sich die Korrelationswerte um über 60 Prozent
- zusammengefasste Parasitenwerte korrelieren mehr als doppelt so gut mit dem Milzvolumen wie punktuelle Einzelwerte
- zeitlich ist kein Trend festzustellen, dass weiter zurückliegende Parasitenwerte einen geringeren oder größeren Einfluss auf das Milzvolumen ausübten als aktuelle Parasitenwerte
- die besten Korrelationswerte liegen für lineare Korrelationen bei $r^2 = 0,14$ und für nicht-linearen Korrelationen (Spearman's Rangkorrelationen) bei $r^2 = 0,23$; womit 14 bzw. 23% der Varianz der Milzvolumina durch Parasitenzahlen zu erklären wären

3.2.2 Verallgemeinerte Schätzgleichungen

Da die Parasitämien unabhängig voneinander sind (siehe 3.2.1), wurden diese bei der Modellierung der Befehlsstruktur der verallgemeinerten Schätzgleichungen (GEE's) auch als Variablen angegeben, die unabhängig voneinander zu berechnen sind. Da die Parasitämien nicht normalverteilt sind, wurden bei den Berechnungen „robuste“ Schätzwerte verwendet. Neben den Parasitämien wurden auch Teamzugehörigkeit sowie Alter und Geschlecht, als statistische Basisparameter als Variablen genommen welche einen Einfluss auf das Milzvolumen ausüben sollten.

Bei Verwendung sowohl der reinen, als auch der logarithmierten Parasitämien ergab sich bei den verallgemeinerten Schätzgleichungen, dass außer dem Alter keiner der sonstigen Variablen (aktuelle Parasitämie, vorhergegangene Parasitämie, Teamzugehörigkeit und Geschlecht) einen Einfluss auf das Milzvolumen ausübt.

Auch bei der Zusammenfassung mehrerer Parasitämien zu einem Wert, vergleichsweise den in Form des geometrischen Mittels über vier Wochen

zusammengefassten Parasitämien bei den linearen Korrelationen und Rangkorrelationen nach Spearman, konnte bei den verallgemeinerten Schätzgleichungen kein Zusammenhang zwischen Milzvolumen und den zusammengefassten Parasitämien festgestellt werden. Als zusammenfassenden Wert über vier Wochen wurde in einer Rechenreihe die 90er-Dekantile, in einer weiteren das obere Quartil genutzt. Auch bei Verwendung des Mittelwertes der Differenzen zu dem Median über vier Parasitämien konnte kein Zusammenhang zwischen diesem Wert und dem Milzvolumen festgestellt werden.

Kurze Zusammenfassung der verallgemeinerten Schätzgleichungen:

- es kann kein Zusammenhang zwischen Milzvolumen und aktuellen oder stattgehabten Parasitämien nachgewiesen werden
- von den untersuchten Variablen (Parasiten, Teamzugehörigkeit, Alter und Geschlecht) übt lediglich das Alter einen Einfluss auf das Milzvolumen aus

3.3 Longitudinale Datenanalyse

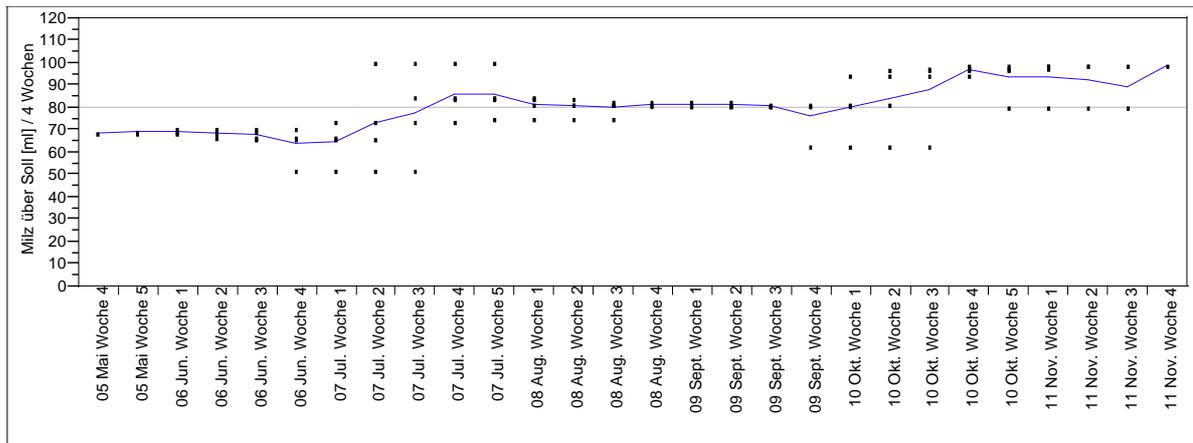


Abbildung 3.3-1 Verlauf der Mediane der Milzvolumina (Ist-minus Sollwert) über die Zeit / gleitende Mediane: über je alle Milzvolumina, welche gemeinsam innerhalb von vier Wochen lagen, wurde der Median ermittelt (4 Punkte auf gleicher Höhe). Aufeinanderfolgende gleitende Mediane überlappen sich um drei Wochen. Die Kurve verbindet die Mittelwerte der gleitenden Mediane.

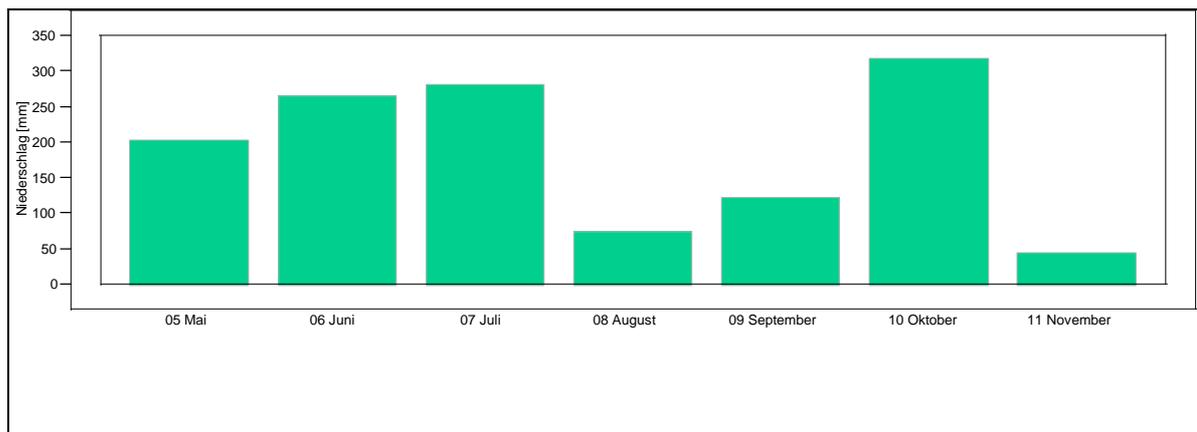


Abbildung 3.3-2 durchschnittliche Niederschläge pro Monat während des Studienverlaufes (2002)

Bei der Betrachtung der Milzvolumina-Verteilung (Abb. 3.1-1), und dem Verlauf der Milzvolumina über die Dauer der Studie (Abb. 3.3-1), kann man zwei sprunghafte Zunahmen des medianen Milzvolumens (über Soll) beobachten: eine im Juli und eine im Oktober.

Diese beiden Anstiege des Milzvolumens fallen mit den höchsten durchschnittlichen Niederschlägen in der Studienregion während der Studienzeit zusammen (Abb. 3.3-2).

Bei der Verteilung der Parasitämien (Abb. 3.1-2 und Abb. 3.1-3 + Appendix: Tab. 7.1-12) fällt auf, dass in etwa der Hälfte aller Fälle keine Parasiten nachweisbar (Prävalenz Parasitämie = 51,6%) und Daten nicht normalverteilt sind. Betrachtet man den Verlauf der oberen Quartile der Parasitämien, jeweils über die 465 teilnehmenden Studienkinder, (Appendix: Tab. 7.1-12) so kann man erkennen, dass das obere Quartil der Parasitämien über die Zeitdauer des Studienverlaufs mehr oder weniger konstant bleibt, jedoch drei mal während des gesamten Studienverlaufs über die 10^9 -Grenze schreitet: je einmal im Juli bzw. im Oktober, sowie in der letzten Septemberwoche. Damit fallen diese „peaks“, wie auch die Milzvoluminazunahmen, in die Hochsaison der Regenzeiten (Abb. 3.3-2).

In bisherigen Korrelationen wurden je 465 Milzwerte gegen 465 Parasitenwerte korreliert und die Milzvermessungszeitpunkte 1-7 getrennt voneinander betrachtet (Abb. 3.2.1-3). Nun wurden die 7 Vermessungszeitpunkte zu einer einzigen Korrelation zusammengefasst ($7 \cdot 465$ Milzvolumina gegen $7 \cdot 465$ Parasitämien) und anstatt der Einzelwerte Mittelwerte verwendet (7 Mediane des Milzvolumens gegen 7 obere Quartilen der Parasitämie). Werden die im Verlauf der Studie erhaltenen sieben Mediane der Milzvolumina (Median je über die 465 teilnehmenden Studienkinder) gegen die, entsprechend zeitlich korrespondierenden, oberen Quartile der Parasitämien korreliert, so erhält man für einen gleichzeitigen Zeitbezug ein Bestimmtheitsmaß von 0,59 (Abb. 3.3-3). Für weiter zurückliegende Parasitämie-Quartile, also Parasitämien, welche vor der Milzvolumenvermessung erhoben wurden, ergeben sich sukzessiv niedrigere Bestimmtheitsmaße (Abb. 3.3-4 u. Abb. 3.3-5). Je weiter ein Parasitämie-Quartil von dem Zeitpunkt der Milzmessung entfernt liegt, desto niedriger sein Bestimmtheitsmaß bei einer Korrelation und damit umso niedriger sein Einfluß auf das aktuelle Milzvolumen (Abb. 3.3-5).

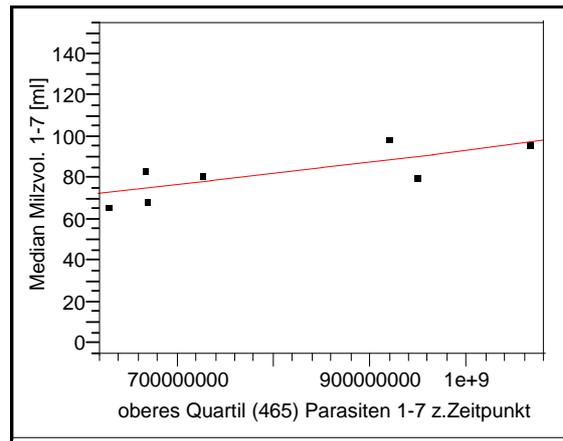


Abbildung 3.3- 3 Korrelation der Mediane Nr. 1 – Nr. 7 der Milzvolumina (erhoben über die 465 Studienteilnehmer) gegen die sieben oberen Quartile der Parasitämien (wiederum ermittelt über die jeweils 465 Studienteilnehmer) zum Zeitpunkt der Milzvermessung; sprich: die sieben Quartile, die gleichzeitig zu den sieben Milzvermessung gemessen wurden

$$\underline{r^2 = 0,598} \quad \underline{p < 0,000}$$

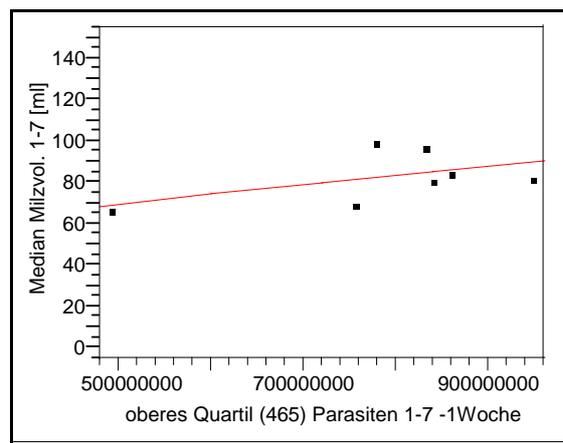


Abbildung 3.3- 4 Korrelation der Mediane Nr. 1 – Nr. 7 der Milzvolumina (erhoben über die 465 Studienteilnehmer) gegen die sieben oberen Quartile der Parasitämien (wiederum ermittelt über die jeweils 465 Studienteilnehmer) eine Woche vor der Milzvermessung; sprich: die sieben Quartile, die je eine Woche vor den sieben Milzvermessung gemessen wurden

$$\underline{r^2 = 0,274} \quad \underline{p < 0,000}$$

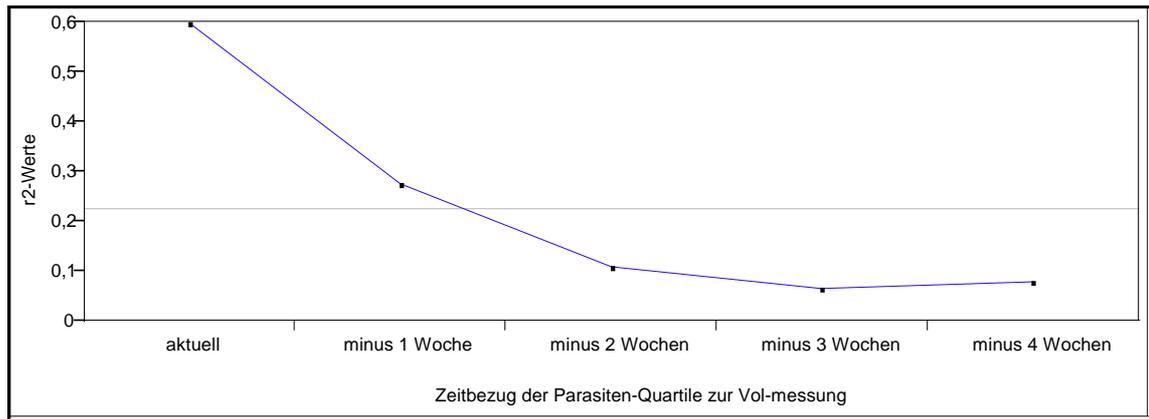


Abbildung 3.3- 5 r^2 -Werte der Korrelationen der Mediane der Milzvolumina Nr. 1- Nr. 7 gegen die sieben oberen Quartile der Parasitämien (der je 465 Studienteilnehmer), die jeweils zum Zeitpunkt der Milzvermessungen erhoben wurden, und gegen die je sieben oberen Quartile der Parasitämien, die zeitlich vor der Milzvermessung lagen (hier bis 4 Wochen vorher dargestellt) / p-Wert jeweils < 0,000

Kurze Zusammenfassung der longitudinalen Datenanalyse:

- das mediane Milzvolumen nimmt zweimal während des Studienverlaufes sprunghaft zu: im Juli und im Oktober
- die Gipfel der Regenzeiten in dem Studiengebiet liegen im Juli und im Oktober
- die Parasitämien sind nicht normalverteilt; bei den insgesamt 31 Parasitämiebestimmungen während des Studienverlaufes sind jeweils bei circa Hälfte der teilnehmenden Kinder keine Parasiten nachweisbar
- während der 31 Studienwochen bleibt das obere Quartil der Parasitämien relativ konstant; nur dreimal ist das Quartil um den Faktor zehn größer als der Quartilen-Durchschnitt. Zwei von diesen drei Quartilen liegen im Juli bzw. Oktober, eines in der letzten Septemberwoche
- nimmt man die Varianz aus den Werten, indem man bei den Korrelationen mit Medianen bzw. oberen Quartilen statt breit gestreuten Einzelwerten rechnet, so erhält man hohe Bestimmtheitsmaße bei den Korrelationen Milz gegen Parasitämie
- je weiter eine Parasitämie zeitlich von der Milzmessung entfernt liegt, desto geringer ist ihr Einfluß auf das Milzvolumen

4 Diskussion

4.1 *Moderne genetische Epidemiologie und die Notwendigkeit exakter Phänotypisierungen*

Krankheit und Gesundheit werden sowohl durch extrinsische als auch durch intrinsische Faktoren beeinflusst. Unter den intrinsischen Faktoren kommt neben der Immunität auch der genetischen Disposition eine wichtige Rolle zu. Genetische Disposition, das bedeutet die im Erbgut determinierte Wahrscheinlichkeit, bei Eintreten bestimmter Gegebenheiten (w.z.B. der Exposition gegenüber besonderen Umwelteinflüssen), eine bestimmte Erkrankung zu bekommen oder nicht. Die genetische Disposition trägt aber nicht nur dazu bei ob man erkrankt sondern auch wie sich die eventuelle Krankheit manifestiert (Zhao et al. 1997).

Diese genetischen Grundlagen der Krankheitsempfänglichkeit zu entdecken, zu verstehen warum ein Individuum an einer Infektion erkrankt ein anderes wiederum nicht, das ist das Ziel der modernen, genetischen Epidemiologie (Weatherall 1996).

Gerade bei Malaria, durch das Zusammenbrechen traditioneller Kontrollmaßnahmen, zunehmende Mobilität, sowie der rapiden Resistenzzunahme der Erreger gegen bisher effektive und billige Arzneimittel, besteht in Zukunft ein erheblicher Bedarf an neuen Mitteln und Wegen zur Malariakontrolle. Bei der Entwicklung solch neuer Mittel und Wege, seien das nun Impfstoffe oder neue Medikamente, wird dem besseren Verständnis von Malariainfektionen, der Aufklärung der unterschiedlichen, genetischen Suszeptibilität, große Bedeutung beigemessen (Brown et al. 2000).

Mithilfe moderner, genetisch-epidemiologischer Untersuchungsmethoden wurden schon einige, richtungsweisende Entdeckungen bei Malaria gemacht:

so konnte z.B. nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein bestimmter HLA-Gene vor Malaria schützt (Hill et al. 1991) und umgekehrt das Vorhandensein bestimmter TNF- α -Promotor-Region-Varianten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines fatalen Krankheitsausganges assoziiert ist (McGuire et al. 1994).

In der genetischen Epidemiologie korreliert man einen Phänotyp (beispielsweise eine Krankheitsmanifestation) gegen genetische Polymorphismen. Hierbei kann man seine Untersuchungen auf sog. Kandidatengene einschränken oder genomweit nach einem Zusammenhang zwischen Polymorphismen und Phänotyp suchen. Der Vorteil dieser Art von Forschung liegt darin, dass die Studien unabhängig von den Vorstellungen zur Entstehung einer Krankheit durchgeführt werden können; einzig die klinische Charakterisierung, die richtige Phänotypisierung, ist von Belang. Insofern bedeutet die moderne, genetische Epidemiologie, da frei von hypothetischen, u.U. fehlerbehafteten, Konstrukten, eine Renaissance der klinischen Forschung (Horstmann 2003).

Die richtige Phänotypisierung ist wichtig für das Ergebnis solch genetisch-epidemiologischer Studien. Der Phänotyp kann je nach Bedarf klinisch (z.B. ob schwere od. milde Malaria) oder biologisch-quantitativ (z.B. Antikörpertiter oder Parasitämie) gewählt werden. Allerdings muss der Phänotyp ausreichend spezifisch und vertrauenswürdig sein (Abel 1994).

4.2 Parasitenprävalenz / Sonographie: die, im Vergleich zur Palpation, wesentlich genauere Untersuchungsmethode zur Feststellung einer Splenomegalie

Bei der Untersuchung der Milzvolumina mittels Ultraschall wurde bei 94,2 Prozent der Kinder permanent, d.h. bei jeder einzelnen der acht Milzvermessungs-Zeitpunkte, eine Vergrößerung über Soll statiert. Die Parasitenprävalenz lag über den Verlauf der Studie –ohne größere Schwankungen– in allen kindlichen Altersgruppen bei etwa 51 Prozent (Appendix: Tab. 7.1-12).

Mit einer Prävalenz dauerhaft größer 50 Prozent verifiziert diese Studie, dass das Studiengebiet als hyperendemisch einzuordnen ist. Allerdings liegen diese Werte unter dem, was man aus der Literatur erwartet hätte. In einer anderen Studie beobachtete man für selbiges Studiengebiet eine Gesamtprävalenz von 50 Prozent und für die Altersgruppe der unter-12-Jährigen eine Prävalenz von 90 Prozent (Browne et al 2000). Da diese Studie hier eine Longitudinalstudie ist und jene andere, zitierte, eine Querschnittsstudie, sollte man den Daten dieser Studie mehr Glauben schenken als denen der anderen, da longitudinale Daten per se vertrauenswürdiger sind als vertikal, querschnittlich erhobene (Bruce-Chwatt 1963a). Dennoch überrascht diese im Vergleich niedrigere Prävalenz, da in longitudinalen Studien, bedingt durch ihren kumulativen Charakter, eher noch höhere Parasitämiewerte zu erwarten sind als in Querschnittsstudien (Bruce-Chwatt 1963a). Man kann diese niedrigere Prävalenz dahingehend deuten, wie wenig vertrauenswürdig und aussagekräftig eine Parasitenbestimmung mittels Blutausstrichen an sich ist (ein Punkt, der weiter unten noch ausführlich diskutiert werden wird); zum anderen ist aber auch bekannt, dass Parasitenprävalenzen nicht nur saisonal variieren können (abhängig von klimatischen Bedingungen), sondern auch in

verschiedenen Jahren, trotz vergleichbarer saisonaler Bedingungen innerhalb dieser Jahre, ganz unterschiedlich ausgeprägt sein können (Bruce-Chwatt 1963a).

Hyperendemische Regionen sind neben der konstanten Parasitenprävalenz zwischen 50 und 75 Prozent bei den Kindern auch durch eine konstante Milzrate zwischen ebenfalls 50 und 75 Prozent charakterisiert (Snow u. Gilles 2002). Die Milzrate in Prozent entspricht grob der Parasitenprävalenz in Prozent (Richard-Lenoble et al. 1986, Barnish et al. 1993b). Allerdings gehen diese Studien und Klassifikationsmodelle immer von einer Palpation der Milz als Untersuchungsmethode aus. Ultraschall kann eine Milzvergrößerung wesentlich exakter detektieren als eine Palpation (Ohmae et al. 1991, Richter et al. 2004). Gerade dezente Milzvergrößerungen sind palpabel nicht zu diagnostizieren (Bruce-Chwatt 1963b). In klinischen Studien, die zur Untersuchung des Milzvolumens ebenfalls ein Ultraschallgerät verwendeten, konnte nachgewiesen werden, dass bei allen Kindern und 82,7 Prozent der Erwachsenen mit einer manifesten Malariainfektion die Milz vergrößert ist (Richter et al. 2004). Bei Kindern mit Malariaparasiten im Blutaussstrich liegt ultrasonographisch immer eine Milzvergrößerung vor; bei denen mit Milzvergrößerung ohne positiven Blutaussstrich ist zumindest anamnestisch ebenfalls immer eine Malariaepisode eruierbar – natürlich unter Berücksichtigung etwaiger Differentialdiagnosen (Ohmae et al. 1991). In dieser Studie sind ultrasonographisch nahezu alle Milzen (94,2%) vergrößert und liegen damit weit über dem definierten Wert für hyperendemische Regionen (50-75% –jedoch bei einer von Palpation ausgehenden Klassifizierung).

4.3 Korrelationen zwischen sonographisch bestimmten Milzvolumina und Parasitämien, sowie Infragestellung der Parasitämie als exaktem Phänotyp

Mit den besten Ergebnissen aus den Korrelationen dieser Studie konnten maximal 23% der Varianz der Milzvolumenvergrößerungen durch Parasitenwerte erklärt werden. Dies erscheint relativ wenig, wenn man bedenkt, dass hypothetisch bei Malaria die alleinige Anwesenheit des Parasiten im Blut die Milz vergrößern sollte (Richard-Lenoble et al. 1986). Man weiß aus autoptischen Studien, dass die *Plasmodien*-befallene Erythrozyten die Milz vergrößern (Connor et al. 1976, Schumacher 1979). Zwar entspricht bei Palpation der Milz in einem Kollektiv die Milzrate der Prävalenz des Erregers, aber ein Zusammenhang zwischen individueller Parasitämie und Milzvolumenvergrößerung konnte in vielen anderen Studien ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Marsden et al. 1967, Thomas et al. 1981, Mashaal 1986, Ohmae et al. 1991, Barnish et al. 1993b). Allerdings gelang es, Splenomegalie mit bestimmten klinischen Symptomen zu korrelieren (Egwunyenga et al. 1997), die Splenomegalie als positiven Prädiktor für einen positiven Blutausschlag zu etablieren (Greenwood et al. 1987, Singh u. Shukla 2001) und es konnte eine positive Korrelation zwischen Milzgröße und Antikörpertitern ermittelt werden (Thomas et al. 1981, Mashaal 1986).

Die alleinige Feststellung einer Parasitämie erlaubt nicht die Diagnose Malaria (Genton et al. 1994, Gupta u. Day 1994).

Hierbei drängt sich die Frage auf inwieweit eine Blutausschlag-ermittelte Parasitämie überhaupt vertrauenswürdig ist und was für eine Aussagekraft sie besitzt.

Es ist bekannt, dass bei der Präparation von Blutausstrichen Parasiten verloren gehen (Dowling u. Shute 1966). Auch bei der Untersuchung von Ausstrichen werden tendenziell zu wenig Parasiten detektiert (Molineaux u. Gramaccia 1980); dabei ist, wie schon der Altmeister Sir Ronald Ross bemerkte, diese Fehlinterpretation umso größer je weniger Parasiten in einem Blutausstrich vorhanden sind (Bruce-Chwatt 1963a).

Jedoch auch über diese „Untersuchungsablauf-bedingten“ Fehler hinaus fragt der renommierte Malariaforscher Kevin Marsh folgerichtig: „*how can one measure parasitemia with a parasite that sequesters?*“. Parasitierte Erythrozyten sequestrieren in den Kapillaren mancher Organe. Parasitierte Erythrozyten sind infolgedessen nicht gleichmäßig über das gesamte Blutvolumen verteilt. Eine Parasitämiebestimmung aus peripherem Kapillarblut kann daher nicht die real existierende Parasitämie widerspiegeln (Marsh 1992, Cox et al. 1994).

Der gleichfalls bekannte Malariaforscher Leonard Bruce-Chwatt stellte bereits in den 50ern fest, dass ein Blutausstrich nur ein richtungsweisender Näherungswert ist und keinesfalls die Parasitämie über einen längeren Zeitraum –hier untersucht: eine Woche– widerspiegelt. Der Befund variiert von Tag zu Tag erheblich. Er konstatierte, dass bei der Untersuchung von nur einem Ausstrich die Prävalenz bei den erwachsenen Bewohnern innerhalb eines Endemiegebietes bei 20 Prozent liegt, bei der Untersuchung von jedoch zwei oder drei zeitlich direkt hintereinander gewonnenen Ausstrichen die Prävalenz bei 30 bzw. 40 Prozent liegt (Bruce-Chwatt 1963a). In longitudinalen Erhebungen, wobei mehrere Ausstriche pro Individuum angefertigt werden, liegt die Prävalenz daher in der Regel höher der vergleichsweise in Querschnittsstudien erhobenen Prävalenz. Über den Verlauf eines Jahres liegt die Prävalenz auch bei den Erwachsenen in einem hyper- oder holoendemischen Gebiet bei annähernd 100 Prozent.

Unbewiesenermaßen könnte man sagen: alle Menschen in einem Hyper- oder

Holoendemiegebiet tragen permanent den Erreger in sich, er ist, da in zu niedriger Anzahl vorhanden, lediglich nicht immer nachzuweisen (Bruce-Chwatt 1963b). Die wahre Prävalenz liegt höher der aus Blutausstrichen ermittelten (Aron 1982).

Eine ebenfalls hier zu erwähnende, interessante Studie, welche den Wert der Blutausstrich-ermittelten Parasitämie weiter destabilisiert, ist eine Studie aus Mali. Hier wurden über je zwei Wochen, einmal in der Regen- und einmal in der Trockenzeit, dreimal täglich Blutausstriche von jungen, asymptomatischen Männern (n=40) gewonnen und befundet: selbst innerhalb eines Tages konnte die Parasitämie um über den Faktor 100 variieren. Diese Zahl liegt weit über dem, was durch eine natürliche Replikationsrate zu erklären wäre (Delley et al. 2000).

Sowohl durch nicht zu vermeidende, verfahrenstechnische Untersuchungsfehler, als auch durch das biologische Verhalten der Plasmodien innerhalb des Wirtes werden bei Verwendung von Blutausstrichen die Prävalenzen in einem Kollektiv, aber ebenso die individuellen Parasitämien, stets zu niedrig, wenn nicht sogar falsch, geschätzt. Tatsächliche Parasitämien liegen höher denen aus Blutausstrichen ermittelten.

In dieser Studie wird diese These dadurch gestützt dass, wenn man vier „fehlerbehaftete“ Parasitämien zusammenfasst (hier in Form des geometrischen Mittelwertes / 3.2.1) und somit den Fehler minimiert –näher an den wahren Wert rückt–, die Ergebnisse für die Korrelationen mit den Milzvergrößerungen mehr als doppelt so hoch sind als wenn man punktuelle, einzeln erhobene Parasitämien für die Korrelationen verwendet.

Die Tatsache, dass in dieser Studie bei den verallgemeinerten Schätzgleichungen, in denen mit „robusten“ Schätzwerten gearbeitet wird, überhaupt kein Zusammenhang zwischen Parasitämie (auch bei Verwendung

zusammengefasster Parasitämien) und Milzvolumenvergrößerung herauskommt, führen wir auf den Sachverhalt zurück, dass Parasitämiewerte zu inkonstant, zu variabel und zu wenig vertrauenswürdig sind.

4.4 Korrelationen der sonographisch bestimmten Milzvolumina mit Niederschlägen und „geschönigten“ Parasitämien / Schnellreagibilität als Attribut des Milzvolumens

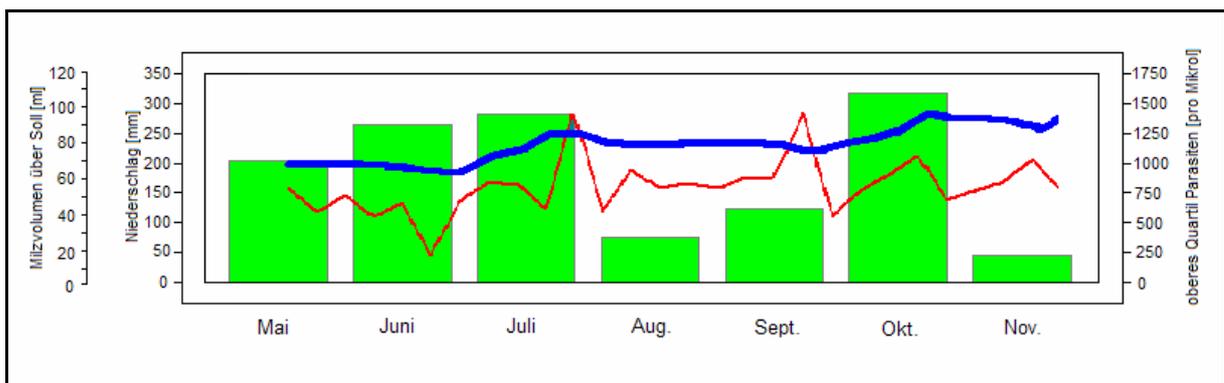


Abbildung 4.4- 1 Verläufe über die Studienzeit (2002): durchschnittliche Niederschläge pro Monat (Balken / linke Skala); obere Quartile der Parasitämien (feinere, hellere Linie / rechte Skala) und Median der Milzvolumina über Soll (dickere, dunklere Linie / Skala ganz links) / obere Quartile der Parasitämien und Mediane der Milzvolumina über Soll jeweils erhoben über die 465 Studienteilnehmer

Die in dieser Studie beobachteten sprunghaften Anstiege der Milzvolumina über Soll fallen genau in die Zeiten mit den höchsten Niederschlagsmengen (Abb. 4.4-1). Der Kurvenverlauf der Parasitämie ist wesentlich turbulenter und unstet. Auf den ersten Blick ist er weder mit den Niederschlägen noch mit den Milzvolumina in Übereinstimmung zu bringen.

Man weiß, dass das Wetter Einfluss auf Moskitopopulationen ausübt (Bruce-Chwatt 1963a). Eine Zunahme der Moskitopopulationen und somit eine

Verschiebung des Verhältnisses Moskito zu Mensch sowie eine dadurch bedingte Erhöhung der entomologischen Inokulationsrate (EIR) verursacht, neben weiteren wichtigen Faktoren wie Inkubationszeiten (sowohl beim Menschen als auch beim Moskito), Lebensdauer der Moskitos und Effizienz der Übertragung (jeweils vom Menschen auf den Moskito als auch vom Moskito auf den Menschen), einen Anstieg der Malariaübertragung (Smith u. McKenzie 2004).

Neuste ausgeklügelte, computergestützte Verfahren vermögen mithilfe von Satellitenbildern, meteorologischen Daten und Daten über die Bodenbeschaffenheit des Zielgebietes Moskitopopulationendichten und -plagen vorherzusagen (Beck et al. 1997, Shaman et al. 2002). Bei den meisten dieser Modelle geht man davon aus, dass die Moskitopopulationen mit einer Latenz von ein bis zwei Wochen auf klimatische Wetteränderungen reagieren (Patz et al. 1998). Diese angenommene Latenz wird mit der Annahme begründet, dass Niederschläge neue Brutplätze schaffen, und mit dem entomologischen Wissen, dass die Entwicklung eines Moskitos vom Ei bis zur adulten Form (je nach Spezies und weiteren Umwelteinflüssen, w.z.B. Wasserverschmutzungsgrad, Sonneneinstrahlung, etc.) zwischen fünf bis elf Tagen dauert (Davidson 1954). So schreiben auch Russell, West, Manwell und McDonald in ihrem „Practical Malariology“ dass die Moskitopopulationen elf Tage nach Einsetzen der Regenzeit messbar zunehmen (Russell et al. 1963).

Ein „neuer“, weiblicher Anopheles-Moskito kann sich frühestens bei seiner ersten Blutmahlzeit am Menschen mit Plasmodien infizieren. Der sexuelle Zyklus der Plasmodien im Verdauungstrakt des Moskitos bis hin zum Vorhandensein infektiöser Sporozoiten im Speichel des Moskitos dauert ca. 7 Tage (Rosenberg et al. 1990a). Wenn tatsächlich nur die Entstehung neuer Brutplätze sowie die konsekutiv zunehmende Masse an Vektoren für eine saisonale Zunahme der Malariaübertragung verantwortlich wäre, so dürften

sowohl die Moskitopoulationen als auch Malariaindizes, w.z.B. Prävalenzen und Inzidenzen, frühestens zwei Wochen nach Beginn der Regenzeit ansteigen.

Es gibt jedoch Studien, die nachwiesen, dass sowohl die Anzahl der Moskitos, die entomologische Inokulationsrate, (McGregor u. Smith 1952, Fontenille et al. 1997, Elissa et al. 2003), als auch die Inzidenzrate (Cox et al. 1994) sofort ohne zeitliche Verzögerung synchron mit den Niederschlägen ansteigt. Diesem Sachverhalt könnte zugrunde liegen, dass die Regenzeit nicht nur neue Brutplätze schafft, sondern auch eine längere Lebensdauer des Moskitos bedingt (Service u. Townson 2002). Wenn Moskitos länger leben, so addiert sich auf die normale Populationenzahl noch die Anzahl der Moskitos hinzu, die normalerweise, d.h. unter vorher herrschenden klimatischen Bedingungen, bereits gestorben wären. Diese Tatsache könnte erklären warum Moskitopoulationen sofort ohne zeitliche Verzögerung, synchron mit der Regenzeit ansteigen. Hierbei entfielen auch die siebentägige Inkubationszeit des Moskitos.

Das sofortige Ansteigen der Milzvolumina über Soll zusammen mit den Niederschlägen, wie man es in dieser Studie beobachten kann, könnte man als ein solches Zeichen der akuten, Regenzeiten-abhängigen Erhöhung der Malariaübertragung werten.

Geschildertes impliziert die Annahme, dass die Milz schnell und ohne zeitliche Latenz auf einen Anstieg der Parasitenlast reagiert.

Beim Verlauf der Parasitämien über die Zeit dieser Studie kann keine Übereinstimmung mit den Niederschlägen gesehen werden. Aber ob der Tatsache, dass bei circa 50 Prozent der Studienteilnehmer permanent keine Parasiten nachzuweisen sind, die Daten überhaupt nicht normalverteilt sind (Abb. 3.1-2 u. Abb. 3.1-3 sowie Appendix: Tab. 7.1-12), und vor dem Hintergrundwissen um die schlechte Detektierbarkeit des Erregers sowie

seine verteilungsmäßige Inkonstanz im Blutvolumen, postulieren wir: die Parasitämien ermittelt aus Blutaussstrichen sind einfach zu ungenau, als dass man einen solch erwarteten konformen Verlauf mit den Niederschlägen nachweisen könnte.

In anderen, ebenfalls in Hyperendemiegebieten durchgeführten Studien, die den Verlauf der Parasitämien in der Altersgruppe der unter-Zweijährigen genauer untersuchten, konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz in dieser Altersgruppe nicht konstant ist sondern mit saisonalen, klimatischen Veränderungen konform geht (Barnish et al. 1993a, Barnish et al. 1993b, Koram et al. 2003).

Studien, welche ebenfalls das Milzvolumen untersuchten, konnten zeigen, dass dieses saisonalen Schwankungen unterworfen ist (Hackett 1944, Rosenberg et al. 1990b, Barnish et al. 1993b, Egwunyenga et al. 1997).

Die oben postulierte Annahme, dass das Milzvolumen sehr schnell auf eine Änderung der Parasitenlast reagiert, konnte in dieser Studie mittels eines „Tricks“ bewiesen werden:

Wenn man anstatt (wie bei den Korrelationsmodellen / 3.2) mit 465 Einzelwerten der Parasitämie zu rechnen, nur mit einem einzigen Wert, hier das obere Quartil, rechnet, so kann man die gesamte Varianz, die die Parasitämie „belastet“, herausnehmen. Aus 465 Einzelwerten mit einem jeweils mehr oder weniger großem Fehler kriert man sich einen einzigen Wert mit einem wesentlich kleineren Fehler. Korreliert man nun die Milzvergrößerung über Soll (in Form des Medians über 465 Kinder) gegen diesen „geschönigten“, da fehlerberaubten, Wert, so kann man rund 60 Prozent der Varianz des Milzvolumens über Soll mit der Parasitämie erklären (Abb. 3.3-3).

Verwendet man selbiges Prinzip für, in Bezug zur Milzvolumenvermessung, zeitlich weiter zurückliegende Parasitämien, so kann man sehen, dass deren Einfluss auf das Milzvolumen über Soll wesentlich geringer ist und mit zunehmender, zeitlicher Distanz zur Milzvolumenvermessung immer weniger bedeutsam wird (Abb. 3.3-5).

Der hohe Anteil an Varianz, der durch aktuelle zeitgleich zur Milzvolumenvermessung ermittelte Parasitämien erklärt werden kann, und andersherum der niedrige Anteil der erklärten Varianz vorangehender Parasitämien ist ein Beleg dafür, dass die Milz schnell auf Parasiten reagiert. In der Literatur finden sich sowohl Belege für eine Schnellreagibilität der Milz (Hackett 1944) als auch Studien, die eher für eine langsame Volumenzunahme der Milz sprechen (Molineaux u. Gramiccia 1980). Jedoch darf man nicht vergessen, dass in all diesen Studien Milzen palpiert wurden, und die Palpation der Sonographie weit unterlegen ist.

4.5 *Abklingquote: rote oder weiße Pulpa / Milz: Spiegel stattgehabter Parasitämien oder empfindlicherer Nachweis konventionell ansonsten nicht-detektierbarer Parasitämien*

Wie in Abbildung 4.4-1 zu ersehen nimmt das Milzvolumen über Soll in dieser Studie zwar synchron mit den Niederschlägen zu, jedoch kann man keine Abnahmen des Milzvolumens über Soll verzeichnen.

Man weiß, dass nach einer Malariainfektion die Milzgröße wieder abnimmt (Marsden et al. 1967). In einer, allerdings in einem Nicht-Endemiegebiet durchgeführten Studie, die ebenfalls mit Ultraschall arbeitete, wurde nachgewiesen, dass 21 Tage nach dem Beginn einer Therapie bei einer zuvor klinisch präsentierten Malaria die Milzen aller Patienten (n=128) in Vergleich zum Aufnahmebefund wieder verkleinert waren; aber noch bei 50 Prozent dieser Patienten über dem Sollwert lagen (Richter et al. 2004). In einer

weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass 13 Wochen nach Beginn einer kollektiven Chemoprophylaxe in einem Endemiegebiet die Milzrate zurückging (Vrbova et al. 1992). Bei anderen Infektionskrankheiten, welche die Milz vergrößern, erreicht die Milz im Schnitt 6 Wochen nach Heilung wieder ihre Ursprungsgröße (Bowdler 1990). Bei Mäusen konnte autopsisch nachgewiesen werden, dass die Milz 20 – 60 Tage nach einer Malariainfektion wieder ihre Ausgangsgröße erreicht hat (Achtmann et al. 2003).

Fakt ist, wie Darling schon 1924 bemerkte, dass eine Malaria-verursachte Splenomegalie länger andauert als die Parasitämie nachzuweisen ist (Marsden et al. 1967). In Gegenden mit saisonaler Malariatransmission nimmt die Prävalenz rapide ab, die Milzrate sinkt ebenfalls, allerdings zeitlich verzögert (Hackett 1944).

Die Frage, die es hier zu diskutieren gilt, lautet: wenn die Milz nach einer Malariainfektion noch vergrößert ist, sind

- a.) in Wirklichkeit die parasitierte Erythrozyten noch vorhanden, aber in solch geringer Anzahl, dass sie durch Ausstriche nicht zu detektieren sind? Machen in realiter diese nicht-nachweisbaren parasitierten Erythrozyten die Milz dick und zeigt somit erst eine Abnahme des Milzvolumens auf seine Sollgröße das Ende einer Malariainfektion an?
- b.) die parasitierten Erythrozyten tatsächlich nicht mehr vorhanden und die Vergrößerung der Milz ist der morphologische Ausdruck eines immunologischen Nachspiels?

Kurz; die Frage lautet: Splenomegalie bei Malaria = rote oder weiße Pulpa? Die rasche Vergrößerung der Milz als Reaktion auf aktuelle Parasitämien, wie sie auch in dieser Studie nachgewiesen wurde (3.3), ist mit Sicherheit einer Funktionshyperplasie der roten Pulpa geschuldet. Das spezifische Immunsystem, welches in der weißen Pulpa repräsentiert ist, reagiert erst mit einigen Tagen Verzögerung auf eine Infektion. So weiß man von

Lymphknoten, deren Korrelat in der Milz die Malpighi-Körperchen der weißen Pulpa darstellen, dass sie frühestens nach drei Tagen, bedingt durch Lymphozytenproliferation, anschwellen und erst nach fünf bis sieben Tagen voll ausgebildet sind (Zinkernagel et al. 1977, Dunn et al. 1984, Lehmann-Grube 1988). Die Größenzunahme der Milz, zumindest im Anfangsstadium einer Malariainfektion, beruht insofern sehrwahrscheinlich auf einem primär „mechanischen“, unspezifischen Filtrationsprozess innerhalb der roten Pulpa. Parasitierte, rigide Erythrozyten bleiben in den Maschen des Netzes der roten Pulpa hängen, werden von Makrophagen phagozytiert und verstopfen gleichzeitig dieses Netz für andere Erythrozyten (sog. „clogging“), so dass es rückwärts zu einem Aufstau kommt. Die Milz wird akut dick (Bowdler 1990). Hierbei, bei diesem „Blutstau“ in der Milz, werden übrigens auch unparasitierte Erythrozyten phagozytiert – dies wiederum könnte für die schweren Anämien bei Malaria verantwortlich sein. Diese sind nämlich nicht alleine durch das Platzen parasitierter Erythrozyten zu erklären (Schnitzer et al. 1973, Weiss et al. 1986, Ho et al. 1990). Die Lokalisierung der akuten Infektion in die rote Pulpa konnte auch in vielen autoptischen Studien am Menschen nachgewiesen werden: dort fand man in den Milzen von an Malaria Verstorbenen eine massive Hyperplasie der roten Pulpa, Pigmentierung der retikulo-histiozytären Zellen, Phagozytose nicht-parasitierter Erythrozyten, Blutstau und Kongestion der Gefäße bis hin zu Thrombosen und Nekrosen (Russell et al. 1963, Connor et al. 1976, Schumacher 1979, Pongponratn 1987).

Was aber, wenn das akute Stadium der Infektion vorbei ist und keine Parasiten mehr im Blut nachweisbar sind? Rein gedanklich können nicht vorhandene Parasiten auch nicht die Milz vergrößern; zumindest nicht in dem massiven Ausmaße wie es die autoptischen Studien schildern. Das Problem autoptischer Studien am Menschen ist, dass sie nur das akute Bild wiedergeben von Menschen, die an Malaria verstorben sind und deren

Immunsystem in diesem Sinne versagt hat. Insofern sind autoptischen Studien an Menschen mit Vorbehalt zu betrachten. Sie können eigentlich keine Aussage über den Zeitraum machen, in dem zwar keine Parasiten mehr nachweisbar sind aber die Milz noch vergrößert ist. Aus Autopsiestudien an Nagern weiß man, dass dort im Falle einer Malaria sowohl die rote als auch die weiße Pulpa vergrößert ist (Alves et al. 1996, Cruz Cubas 2000, Achtmann et al.2003).

Auch von der menschlichen Milz weiß man, dass dort, wie in der Einleitung beschrieben, rote und weiße Milz nicht unabhängig voneinander funktionieren sondern miteinander kooperieren (Bowdler 1990). Fünf Tage nach Antigenkontakt in der roten Pulpa konnten Makrophagen aus der roten Pulpa in der weißen Pulpa nachgewiesen werden, wo sie den dortigen Lyphozyten Antigene präsentierten (Bowdler 1990). Insofern wäre es logisch anzunehmen, dass bei Malaria nach einem anfänglich primär in der roten Pulpa lokalisiertem Krankheitsgeschehen dieses mit einer zeitlichen Verzögerung auch auf die weiße Pulpa übergreift. Von Lymphknoten weiß man, dass sie bis zu 30 Tagen post infectionem geschwollen sein können (Thomas et al. 1989). Eine Vergrößerung der weißen Pulpa bei malaria-infizierten Mäusen wurde bis 60 Tage post infectionem nachgewiesen (Achtmann et al.2003). Dieser Zeitraum deckt sich wiederum mit dem, bereits oben zitierten (Milzvergrößerung zwischen 3 – 13 Wochen nach Behandlungsbeginn).

In dieser Studie erhält man für logarithmierte Parasitenwerte kontinuierlich bessere Resultate als für reine Parasitenwerte. Das bedeutet, dass niedrige Parasitenzahlen bereits eine überraschend unverhältnismäßige Volumenzunahme der Milz bedingen und umgekehrt hohe Parasitenzahlen nicht mehr soviel Volumenzuwachs verursachen. Dieses Faktum spricht gegen einen alleinigen, linearen Filtrationsprozess. Sehrwahrscheinlich sind rote und weiße Pulpa in die Größenzunahme der Milz involviert; wobei bei

niedrigen Parasitenzahlen beide Anteile die Milz vergrößern, jedoch bereits geringe Mengen an Parasiten die weiße Pulpa massiv expandieren lassen. Bei höheren Parasitenzahlen filtrierte die rote Pulpa vermehrt parasitierte Erythrozyten heraus, aber die weiße Pulpa wird nicht mehr viel an Größe hinzugewinnen, da eine vermehrte Anzahl an Parasiten nicht zwangsläufig eine vermehrte Anzahl neuer Antigene bedeutet.

Ob nun, in der Phase von Milzvergrößerung und negativem Blutausschlag, parasitierte Erythrozyten tatsächlich nicht mehr vorhanden sind oder nur unterhalb der Nachweisgrenze liegen, lässt sich anhand dieser Studie und aus der bisher gesichteten Literatur nicht klären. Es ist nicht auszuschließen, dass, wenn tatsächlich keine Parasiten vorhanden sind, auch die weiße Pulpa sofort, bzw. wesentlich schneller, an Größe verliert. Die zu beobachtende Splenomegalie könnte durchaus ein Abbild nicht-detektierbarer Parasiten sein.

In Hyper- und Holoendemiegebieten ist die Milz bei Kindern chronisch vergrößert, bei Erwachsenen nicht. Kinder sind erst dabei eine Immunität zu entwickeln, haben höhere Parasitendichten und Prävalenzen. Erwachsene sind immun, haben, falls infiziert, niedrigere Parasitendichten und eine niedrigere aber so dennoch permanent vorhandene Prävalenz (~20%).

Bei Kindern kann eine vergrößerte Milz auch dann gefunden werden wenn keine Parasiten vorhanden sind.

Bruce-Chwatt schreibt, dass eine einmalige Infektion mit *Plasmodium falciparum* bis zu 27 Monaten subklinisch und mittels Blutausschlag nicht detektierbar persistieren kann. Diese Beobachtung wurde bei Immigranten gemacht, die bei ihrer Einreise während eines Gesundheitstestes auf Malaria hin untersucht wurden, negativ diagnostiziert wurden und bis zu zwei Jahren nach Einreise in ein Nicht-Endemiegebiet immer noch an *Plasmodium falciparum* Infektionen erkrankten (Bruce-Chwatt 1963b).

Anbetrachts dieser Tatsache und um die Mängel der Ausstrichsdiagnostik wissend, scheint es möglich, dass die Milz nicht nur ein Spiegel stattgehabter Parasitämien ist, sondern auch eine Möglichkeit bietet subklinische ansonsten nicht-detektierbare Parasitämien nachzuweisen.

Warum haben Erwachsene in Endemiegebieten, bei denen je nach Region eine Prävalenz von 20 bis 50 Prozent zu finden ist, keine vergrößerten Milzen?

In autoptischen Studien wurde gefunden, dass die Milzen von Einheimischen in Malariaendemiegebieten (die an einer anderen Ursache als Malaria verstorben waren) doppelt so groß waren als vergleichbare Milzen aus Nicht-Endemiegebieten (Bruce-Chwatt 1963b). Man weiß, dass insbesondere dezente Milzvergrößerungen, und gerade bei Erwachsenen mit einer besser ausgebildeten Bauchmuskulatur als bei Kindern, schwierig zu palpieren sind (Bruce-Chwatt 1963b). Es könnte sein, dass bisherige Studien, da sie nur die Möglichkeit hatten oder nutzten Milzen zu palpieren und nicht mit Ultraschall zu vermessen, die latente Splenomegalie der Erwachsenen „übersehen“ haben. Insofern wäre es interessant eine Studie durchzuführen, in der man die Milzen von Erwachsenen in Endemiegebieten mittels Ultraschall untersuchte. *„Splenomegaly subsides but not disappears while infection persists“* (Mashaal 1980).

4.6 Die sonographisch bestimmte Milzgröße als ein integrales Maß für Malaria-Parasitämien und eine weitere (noch zu evaluierende) Möglichkeit der Phänotypisierung

Normalerweise sollte, unter Nutzung von Palpation und Blutausstrichen als Untersuchungsmethoden, die Milzrate der Prävalenz entsprechen (Barnish et al. 1993a). In dieser Studie wurde mittels Ultraschall, einer wesentlich genaueren Untersuchungsmethode, eine weitaus höhere als erwartete Milzrate gefunden und mittels Blutausstrich eine niedrigere als erwartete Prävalenz. Man weiß, und das wurde oben ausführlich diskutiert, dass Parasitämiebestimmungen basierend auf Blutausstrichen nicht so gut sind wie es zu wünschen wäre. Tatsächliche Prävalenzen werden permanent unterschätzt (Aron 1982).

Wenn wahre Prävalenzen und Parasitämien höher sein sollten, nur mangels einer geeigneten Untersuchungsmethode nicht detektiert werden können und Prävalenzen der Milzrate entsprechen sollten – sowie in dieser Studie mittels eines besseren Untersuchungsverfahrens höhere Milzraten gefunden wurden, so könnte man daraus schlussfolgern, dass eine sonographische Milzvermessung gegebenenfalls ein genaueres Abbild der tatsächlich im Körper vorhandenen Parasiten liefert als ein Blutausstrich.

In der Epidemiologie hat sich das Milzvolumen bereits als Gradmesser der Endemizität, also als ein kollektives Maß, etabliert (Hackett 1944).

Abzuklären bleibt jedoch die individuelle Aussagekraft des Milzvolumens: als Primärdiagnostik wird der Ultraschall den Blutausstrich mit Sicherheit nicht ablösen. Zum einen der Etablierung, weiten Verbreitung und Kostengünstigkeit des Ausstrich-Verfahrens wegen, zum anderen da dieser

mikroskopische „Richtwert“ im Zusammenhang mit einem klinischen Befund genügt um die Diagnose Malaria zu stellen.

Es darf nicht vergessen werden, dass Ultraschall die Parasitämie zwar empfindlicher detektieren kann, aber –im Gegensatz zur Mikroskopie– keineswegs spezifisch für Malaria ist. Eine ultraschalldetektierte Splenomegalie kann auch vieler anderer pathologischer Prozesse und Krankheiten geschuldet sein.

Eine Kombination und gegenseitigen Ergänzung beider Verfahren wird den größten Informationsgewinn gewähren.

Moderne genetische Epidemiologie ist eine Strömung medizinischer Forschung aus der man sich in den nächsten Jahren einen enormen Zuwachs an Erkenntnissen und Wissen verspricht. Wissen, das gerade in Bezug auf Malaria dringend benötigt wird.

In modernen genetisch-epidemiologischen Studien werden Polymorphismen gegen Phänotypen korreliert. Hierbei ist eine exakte Phänotypisierung zwingend nötig.

Das fatale bei genetischen Malariastudien ist, dass man keinen Goldstandard bezüglich der Diagnostik besitzt. Der Blutausstrich ist eine zweifelhafte Phänotypisierung. Vielleicht wäre hier das Ultraschall-vermessene Milzvolumen eine sinnvolle Ergänzung um Phänotypen weiter zu präzisieren. Die sonographisch bestimmte Milzgröße: eine zusätzliche Methode zur Parasitämiebestimmung und Erweiterung der Phänotypisierung, welche es nun in genetisch-epidemiologischen Studien zu evaluieren gilt.

5 Zusammenfassung

Die durch Palpation ermittelte Milzrate ist seit langem ein Mittel zur Malaria-Endemizitätsgradeinteilung. Sonographisch gemessene Milzvolumina sind genauer als palpabel ermittelte. Die moderne genetische Epidemiologie bedarf genauester Phänotypisierungen. Verfahrenstechnischer als auch biologischer Gründe wegen werden Parasiten in Blutausstrichen permanent unterrepräsentiert. In dieser Studie wurde versucht die Aussagekraft exakt gemessener Milzvolumina bezüglich individueller Malariabelastung und Suszeptibilität zu evaluieren. Über 31 Wochen wurden 465 Kinder aus einer hyperendemischen Region Ghanas wöchentlich mit Blutausstrichen und monatlich mit sonographischen Milzvermessungen charakterisiert. Die Prävalenz beträgt 51,6%, die Milzrate 94,2%. Bei Korrelationen zwischen Milzvolumina und einzelnen Parasitenzahlen liegt das durchschnittliche Bestimmtheitsmaß bei 0,05. Bei der longitudinalen Zusammenfassung von vier Parasitenzahlen eines Individuums über die Zeit zu einem Wert und Korrelation dieser summierten Werte mit den Milzvolumina rangiert das durchschnittliche Bestimmtheitsmaß bei 0,11. Bei der vertikalen Zusammenfassung von Parasitenzahlen über die 465 Studienteilnehmer hinweg und Verwendung dieses Mittelwertes in Korrelationen gegen mediane Milzvolumina ist $r^2 = 0,59$. Somit können fast 60% der Varianz der Milzvolumina durch Parasitenzahlen erklärt werden. Im Gegensatz zu zeitgleich erhobenen Parasitenzahlen üben zur Milzvermessung weiter entfernt liegende nur geringen Einfluss auf das Milzvolumen aus. Größere Zunahmen des medianen Milzvolumens fallen in die Zeiten höchster Niederschläge. Sonographie der Milzen ist zwar hoch sensitiv, aber nicht spezifisch. Die individuelle Aussagekraft einer Erweiterung der Ausstrichsdiagnostik um die Ultraschallmethode, im Sinne einer weiteren Präzisierung des Phänotyps, bleibt in genetisch-epidemiologischen Studien abzuklären.

6 Literaturverzeichnis

Abel L. (1999). Apport de l'épidémiologie génétique pour l'étude de la susceptibilité/résistance au paludisme dans les populations humaines. *Bull Soc Pathol Exot.* 92:256-60.

Achtman AH, Khan M, MacLennan ICM, Langhorne J. (2003). *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection in mice induces strong B cell responses and striking but temporary changes in splenic cell distribution. *J Immunol.* 171:317-24.

Aito H. (1974). The estimation of the size of the spleen by radiological methods. *Ann Clin Res.* 6(Suppl 15):1-54.

Alves HJ, Weidanz W, Weiss L. (1996). The spleen in murine *Plasmodium chabaudi adami* malaria: stromal cells, T lymphocytes, and hematopoiesis. *Am J Trop Med Hyg.* 55:370-8.

Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, White NJ. (1997). In vivo removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute falciparum malaria. *Blood* 90:2037-40.

Aron JL. (1982). Malaria epidemiology and detectability. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 76:595-601.

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.* 45:65-76.

Barnish G, Maude GH, Bockarie MJ, Eggelte TA, Greenwood BM. (1993a). The epidemiology of malaria in Southern Sierra Leone. *Parassitologia.* 35(Suppl):1-4.

Barnish G, Maude GH, Bockarie MJ, Erunkulu OA, Dumbuya MS, Greenwood BM. (1993b). Malaria in a rural area of Sierra Leone. II Parasitological and related results from pre- and post-rains clinical surveys. *Ann Trop Med Parasitol.* 87:137-48.

Bates I, Bedu-Addo G. (1997). Review of diagnostic criteria of hyper-reactive malarial splenomegaly. *The Lancet* 349:1178.

Baudon D, Moulia-Pelat JP, Spiegel A, Merlin M; Gateff C. (1989). Une nouvelle approche quantitative de l'indice splénique dans le paludisme: la rate hypertrophiée médiane. *Ann Soc belge Méd trop.* 69:121-5.

Beck LR, Rodriguez MH, Dister SW, Rodriguez AD, Washino RK, Roberts DR, Spanner MA. (1997). Assessment of a remote sensing-based model for predicting malaria transmission risk in villages of Chiapas, Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 56:99-106.

Bedu-Addo G, Bates I. (2002). Causes of massive tropical splenomegaly in Ghana. *The Lancet* 360:449-54.

Behboudi S, Moore A, Hill AV. (2004). Splenic dendritic cell subsets prime and boost CD8 T cells and are involved in the generation of effector CD8 T cells. *Cell Immunol.* 228:15-9.

Bloland PB, Boriga DA, Ruebush TK, Mc Cormick 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.* 60:641-8.

Bowdler AJ. (1990). The structure and functions of the spleen, The relationship of the spleen to infection. In: Bowdler AJ. (ed) *The spleen.* 1st edn., Chapman and Hall Ltd., London, pp.1-134, 261-86.

Brown GV, Beck HP, Molyneux M, Marsh K. (2000). Molecular approaches to epidemiology and clinical aspects of malaria. *Parasitol Today.* 16:448-51.

Browne E, Frimpong E, Sievertsen J, Hagen J, Hamelmann C, Dietz K, Horstmann RD, Burchard GD. (2000). Malariometric update for the rainforest and savanna of Ashanti region, Ghana. *Ann Trop Med Parasitol.* 94:15-22.

Bruce-Chwatt LJ. (1963a). A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of West African adults. Part I. *W Afr med J.* 12:141-73.

Bruce-Chwatt LJ. (1963b). A longitudinal survey of natural malaria infection in a group of West African adults. Part II. *W Afr med J.* 12:199-217.

Bryceson A, Fakunle YM, Fleming AF, Crane G, Hutt MSR, DeCock KM, Greenwood BM, Marsden P, Rees P. (1983). Malaria and splenomegaly. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 77:879.

Bull PC, Marsh K. (2002). The role of antibodies to *Plasmodium falciparum*-infected-erythrocyte surface antigens in naturally acquired immunity to malaria. *Trends Microbiol.* 10:55-8.

Burchard GD, Browne ENL, Sievertsen J, May J, Meyer CG. (2001). Spleen size determined by ultrasound in patients with sickle cell trait, HbAC trait and glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency in a malaria hyperendemic area (Ashanti Region, Ghana). *Acta Trop.* 80:103-9.

Capaccioli L, Stecco A, Vanzi E, Brizzi E. (2000). Ultrasonographic study on the growth and dimensions of healthy children and adults organs. *Int J Anat Embryol.* 105:1-50.

Caulfield LE, Richard SA, Black RE. (2004). Undernutrition as an underlying cause of malaria morbidity and mortality in children less than five years old. *Am J Trop Med Hyg.* 71(Suppl 2):55-63.

Chadburn A. (2000). The spleen: anatomy and anatomical function. *Semin Hematol.* 37(Suppl 1):13-21.

Chotivanich K, Udomsangpetch R, Dondorp A, Williams T, Angus B, Simpson JA, Pukrittayakamee S, Looareesuwan S, Newbold CI, White NJ. (2000). The mechanisms of parasite clearance after antimalarial treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* 182:629-33.

Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, Proux S, Newton P, Pukrittayakamee S, Looareesuwan S, White NJ. (2002). Central role of the spleen in malaria parasite clearance. *J Infect Dis.* 185:1538-41.

Connor DH, Neafie RC, Hockmeyer WT. (1976). Malaria. In: Binford CH, Connor DH. (eds) *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C., Vol. I pp.273-83.

Cox MJ, Kum DE, Tavul L, Narara A, Raiko A, Baisor M, Alpers MP, Medley GF, Day KP. (1994). Dynamics of malaria parasitaemia associated with febrile illness in children from a rural area of Madang, New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 88:191-7.

Crane GG, Wells J, Hudson P. (1972). Tropical splenomegaly syndrome in New Guinea. I. Natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 66:724-32.

Crane GG. (1981). Tropical splenomegaly. Part 2: Oceania. *Clin Haematol.* 10:976-82.

Cruz Cubas AB, Rolland L, Bricaire F, Gentilini M, Monjour L. (2000). Rôle des cellules de la rate dans la protection contre le paludisme. *Presse Med.* 29:1186-90.

David PH, Hommel M, Miller LH, Udeinya IJ, Oligino LD. (1983). Parasite sequestration in *Plasmodium falciparum* malaria: Spleen and antibody modulation of cytoadherence of infected erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:5075-9.

Davidson G. (1954). Estimation of the survival-rate of *Anopheline* mosquitoes in nature. *Nature*. 174:792-3.

Delley V, Bouvier P, Breslow N, Doumbo O, Sagara I, Diakite M, Mauris A, Dolo A, Rougemont A. (2000). What does a single determination of malaria parasite density mean? A longitudinal survey in Mali. *Trop Med Int Health*. 5:404-12.

Dittrich M, Milde S, Dinkel E, Baumann W, Weitzel D. (1983). Sonographic biometry of liver and spleen size in childhood. *Pediatr Radiol*. 13:206-11.

Dodoo D, Staalsoe T, Giha H, Kurtzhals JA, Akanmori BD, Koram R, Dunyo S, Nkrumah FK, Hviid L, Theander TG. (2001). Antibodies to variant antigens on the surfaces of infected erythrocytes are associated with protection from malaria in Ghanaian children. *Infect Immun*. 69:3713-8.

Domarle O, Migot-Nabias F, Pilkington H, Elissa N, Touré FS, Mayombo J, Cot M, Deloron P. (2002). Family analysis of malaria infection in Dienga, Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 66:124-9.

Dowling MAC, Shute GTA. (1966). A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitaemia. *Bull Wld Hlth Org*. 34:249-67.

Dunn IS, Liberato DJ, Castagnoli N, Byers VS. (1984). Induction of suppressor T cells for lymph node cell proliferation after contact sensitization of mice with poison oak urushiol component. *Immunology* 51:773-81.

Egwunyenga OA, Ajayi JA, Duhlińska-Popova DD. (1997). Malaria in pregnancy in Nigerians: seasonality and relationship to splenomegaly and anaemia. *Indian J Malariol.* 34:17-24.

Elissa N, Migot-Nabias F, Luty A, Renaut A, Touré F, Vaillant M, Lawoko M, Yngari P, Mayombo J, Lekoulou F, Tshipamba P, Moukagni R, Millet P, Deloron P. (2003). Relationship between entomological inoculation rate, *Plasmodium falciparum* prevalence rate, and incidence of malaria attack in rural Gabon. *Acta Trop.* 85:355-61.

Evans JA, Adusei A, Timmann C, May J, Mack D, Agbenyega T, Horstmann RD, Frimpong E. (2004). High mortality of infant bacteraemia clinically indistinguishable from severe malaria. *QJM.* 97:591-7.

Fontenille D, Lochouart L, Diagne N, Sokhna C, Lemasson JJ, Diatta M, Konate L, Faye F, Rogier C, Trape JF. (1997). High annual and seasonal variations in malaria transmission by *Anophelines* and vector species composition in Dielmo, a holoendemic area in Senegal. *Am J Trop Med Hyg.* 56:247-53.

Frank K, Linhart P, Bettendorf U, Christl HL. (1984). Sonographische Milzgrößenbestimmung und Milzgewichtsschätzung. *Ultraschall* 5:104-7.

Friis H, Ndhlovu P, Mduluzi T, Kaondera K, Franke D, Vennervald BJ, Christensen NØ, Doehring E. (1996). Ultrasonographic organometry: liver and spleen dimensions among children in Zimbabwe. *Trop Med Int Hlth.* 1:183-90.

Genton B, Smith T, Baea K, Narara A, Al-Yaman F, Beck HP, Hii J, Alpers M. (1994). Malaria: how useful a clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area?. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 88:537-41.

Greenwood BM, Groenendaal F, Bradley AK, Greenwood AM, Shenton F, Tulloch S. (1987). Ethnic differences in the prevalence of splenomegaly and malaria in the Gambia. *Ann Trop Med Parasitol.* 81:345-54.

Greenwood BM. (1997). The epidemiology of malaria. *Ann Trop Med Parasitol.* 91:763-9.

Gupta S, Day KP. (1994). A theoretical framework for the immunoepidemiology of *Plasmodium falciparum* malaria. *Parasite Immunol.* 16:361-70.

Hackett LW. (1944). Spleen measurement in malaria. *Journal of the national malaria society* 3:121-133.

Haynes BF. (1994). Enlargement of lymph nodes and the spleen. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. (eds) *Harrison's Internal Medicine*. 13th edn., Mc Graw-Hill Inc., New York, Vol I pp.326-9.

Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, Anstey NM, Twumasi P, Rowe PA, Bennett S, Brewster D, McMichael AJ, Greenwood BM. (1991). Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature.* 352:595-600.

Ho M, White NJ, Looareesuwan S, Wattanagoon Y, Lee SH, Walport MJ, Bunnag D, Harinasuta T. (1990). Splenic Fc receptor function in host defense and anemia in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* 161:555-61.

Horstmann R. (2003). Genetics of susceptibility and resistance to tuberculosis. *Internist.* 44:1385-93.

Koram KA, Owusu-Agyei S, Fryauff DJ, Anto F, Hodgson A, Hoffmann SJ, Nkumah FK. (2003) Seasonal profiles of malaria infection, anaemia, and bednet use among age groups and communities in northern Ghana. *Trop Med Int Hlth.* 8:793-802.

Krumbhaar EB, Lippincott SW. (1939). The postmortem weight of the "normal" human spleen at different ages. *Am J Med Sci.* 197:344-59.

Langhorne J, Albano FR, Hensmann M, Sanni L, Cadman E, Sponass AM. (2004). Dendritic cells, pro-inflammatory responses, and antigen presentation in a rodent malaria infection. *Immunol Rev.* 201:35-47.

Lee MV, Ambrus JL, DeSouza JML, Lee RV. (1982). Diminished red blood cell deformability in uncomplicated human malaria. *J Med.* 13:479-85.

Lee SH, Looareesuwan S, Wattanagoon Y, Ho M, Wuthiekanun V, Vilaiwanna N, Weatherall DJ, White NJ. (1989). Antibody dependent red cell removal during *P. falciparum* malaria: the clearance of red cells sensitized with IgG anti-D. *Br J Haematol.* 73:396-402.

Lehmann-Grube F. (1988). Mechanism of recovery from acute virus infection. VI. Replication of lymphocytic choriomeningitis virus in and clearance from the foot of the mouse. *Virology*. 69(Pt8):1883-91.

Leisewitz AL, Rockett KA, Gumede B, Jones M, Urban B, Kwiatkowska DP. (2004). Response of the splenic dendritic cell population to malaria infection. *Infect Immun* 72:4233-9.

Loftus WK, Chow LTC, Metreweli C. (1999). Sonographic measurement of splenic length: correlation with measurement at autopsy. *J Clin Ultrasound*. 27:71-4.

Lowenthal MN, Hutt MSR, Jones IG, Mohelsky V, O'Riordan EC. (1980). Massive splenomegaly in Northern Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 74:91-8.

Mackinnon MJ, Gunawardena DM, Rajakaruna J, Weerasingha S, Mendis KN, Carter R. (2000). Quantifying genetic and nongenetic contributions to malarial infection in a Sri Lankan population. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:12661-6.

Markisz JA, Treves ST, Davis RT. (1987). Normal hepatic and splenic size in children scintigraphic determination. *Pediatr Radiol*. 17:273-6.

Marsden PD, Connor DH, Voller A, Kelly A, Schofield FD, Hutt MSR. (1967). Splenomegaly in New Guinea. *Bull Wld Hlth Org*. 36:901-11.

Marsh K, Otoo L, Hayes RJ, Carson DC, Greenwood BM. (1989). Antibodies to blood stage antigens of *Plasmodium falciparum* in rural Gambians and their relation to protection against infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 83:293-303.

Marsh K. (1992). Malaria – a neglected disease?. *Parasitology.* 104:53-69.

Mashaal HAH. (1986). Splenomegaly in Malaria. *Indian J Malariol.* 23:1-18.

Mason DP, Pattarapotikul J, Chindanond D, Supavej S, Wongcharoenyong S, Naing, Lwin T, Silachamroon U, Looareesuwan S. (2001). Malaria in southern Thailand: relationship between parasitaemia and disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 95:418-9.

May J, Horstmann R. (2004). Influence of human genetic variants on resistance and immunity against malaria. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 47:1000-8.

McGregor IA, Smith DA. (1952). A health nutrition and parasitological survey in a rural village (Keneba) in West Kiang, Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 46:403-27.

McGuire W, Hill AVS, Allsopp CEM, Greenwood BM, Kwiatkowski D. (1994). Variation in the TNF- α promotor region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature.* 371:508-11.

Metselaar D. (1956). Splens and holoendemic malaria in west guinea. *Bull Wld Hlth Org.* 15:635-49.

Meyer CG, Kremsner PG. (1996). Malaria and Onchocerciasis: on HLA and related matters. *Parasitol Today*. 12:179-86.

Meyer CG. (2001). Malaria. In: Meyer CG. (Hrsg) *Tropenmedizin – Infektionskrankheiten*. 1. Aufl., ecomed, Landsberg, S.184-198.

Molineaux L, Gramiccia G. (1980). Sensitivity and reproducibility of the blood examination method, Spleen surveys. In: Molineaux L, Gramiccia G. (eds) *The Garki project, Research on the epidemiology and control of malaria in the Sudan Savanna of West Africa*. WHO, Geneva. pp.111-4, 253-7.

Molineaux L, Diebner HH, Eichner M, Collins WE, Jeffery GM, Dietz K. (2001). *Plasmodium falciparum* parasitaemia described by a new mathematical model. *Parasitology*. 122:379-91.

Moorthy VS, Good MF, Hill AVS. (2004). Malaria vaccine developments. *The Lancet* 363:150-6.

Muller DA, Charlwood JD, Felger I, Ferreira C, do Rosario V, Smith T. (2001). Prosective risk of morbidity in relation to multiplicity of infection with *Plasmodium falciparum* in Sao Tome. *Acta Trop*. 78:155-62.

Mwatha JK, Jones FM, Mohammed G, Naus CW, Riley EM, Butterworth AE, Kimani G, Kariuki CH, Ouma JH, Koech D, Dunne DW. (2003). Associations between anti-*Schistosoma mansoni* and anti-*Plasmodium falciparum* antibody responses and hepatosplenomegaly, in Kenyan schoolchildren. *J Infect Dis*. 187:1337-41.

Naus CWA, Jones FM, Satti MZ, Joseph S, Riley EM, Kimani G, Mwatha JK, Kariuki CH, Ouma JH, Kabatereine NB, Vennervald BJ, Dunne DW.(2003). Serological responses among individuals in areas where both schistosomiasis and malaria are endemic: cross reactivity between *Schistosoma mansoni* and *Plasmodium falciparum*. J Infect Dis. 187:1272-82.

Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP. (1983). Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas and portal vein. Radiology. 149:537-40.

Nyakeriga AM, Troye-Blomberg M, Chemati AK, Marsh K, Williams TN. (2004). Malaria and nutritional status in children living on the coast of Kenya. Am J Clin Nutr. 80:1604-10.

Oforu-Okyere A; Mackinnon MJ, Sowa MP, Koram KA, Nkrumah F, Osei YD, Hill WG, Wilson MD Arnot DE. (2001). Novel *Plasmodium falciparum* clones and rising clone multiplicities are associated with the increase in malaria morbidity in Ghanaian children during the transition into the high transmission season. Parasitology. 123:113-23.

Ohmae H, Kawamoto F, Ishii A, Leafasia J, Kere N. (1991). Detecting splenomegaly by ultrasound. The Lancet. 338:826-7.

Oster CN, Koontz LC, Wyler DJ. (1980). Malaria in asplenic mice: effects of splenectomy, congenital asplenia and splenic reconstitution on the course of infection. Am J Trop Med Hyg. 29:1138-42.

Patz JA, Strzepek K, Lele S, Hedden M, Greene S, Noden B, Hay SI, Kalkstein L, Beier JC. (1998). Predicting key malaria transmission factors, biting and entomological inoculation rates, using modelled soil moisture in Kenya. *Trop Med Int Hlth.* 3:818-27.

Pongponratn E, Riganti M, Bunnag D, Harinasuta T. (1987). Spleen in falciparum malaria: ultrastructural study. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth.* 18:491-501.

Richard-Lenoble D, Kombila M, Chandenier J, Engohan E, Gannier M, Dubourg C. (1986). Paludisme au Gabon. *Bull Soc Path Ex.* 79:284-7.

Richter J, Bernardis C, Sagir A, Walter S, Savalli E, Häussinger D. (2004). Is ultrasound a useful adjunct for assessing malaria patients?. *Parasitol Res.* 94:349-53.

Robertson DAF, Simpson FG, Losowsky MS. (1981). Blood viscosity after splenectomy. *British Med J.* 283:573-5.

Rogier C, Commenges D, Trape JF. (1996). Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of *Plasmodium falciparum* parasitaemia in highly endemic populations. *Am J Trop Med Hyg.* 54:613-9.

Rosenberg R, Andre RG, Ketrangsee S. (1990a) Seasonal fluctuation of *Plasmodium falciparum* gametocytaemia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 84:29-33.

Rosenberg R, Andre RG, Ngampatom S, Hatz C, Burge R. (1990b). A stable, oligosymptomatic malaria focus in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 84:14-21.

Russell PF, West LS, Manwell RD, McDonald G. (1963). Historical introduction, Mosquito bionomics, Malaria surveys. In: Russell PF, West LS, Manwell RD, McDonald G. (eds) *Practical malariology*. 2nd edn., Oxford University Press, London, New York, Toronto, pp.1-24, 201-248, 477-500.

Russell SJM. (1949). Blood volume studies in healthy children. *Arch Dis Child.* 24:88.

Schnitzer B, Sodeman T, Mead ML, Cotacos PG. (1972). Pitting Function of the spleen in malaria: ultrastructural observations. *Science* 177:175-7.

Schnitzer B, Sodeman T, Mead ML, Contacos PG. (1973). An ultrastructural study of the red pulp of the spleen in malaria. *Blood* 41:207-19.

Schumacher HH. (1979). Pathologische Anatomie der Malaria. In: Dittrich M, Schönfeld H. (Hrsg) *Malaria: Diagnose – Klinik – Therapie*. Hahnenklee-Symposium 1979, Editiones „Roche“, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, S.41-53.

Service MW, Townson H. (2002). The *Anopheline* vector. In: Warrell DA, Gilles HM. (eds) *Essential Malariology*. 4th edn., Arnold publishers, London, New York, New Delhi, pp.59-84.

Shaman J, Stieglitz M, Stark C, Le Blancq S, Cane M. (2002). Using a dynamic hydrology model to predict mosquito abundance in flood and swamp water. *Emerg Infect Dis.* 8:6-13.

Singh N, Shukla M. (2001). An assessmet of the usefulness of a rapid immuno-chromatographic test, “Determine™ malaria pf” in evaluation of intervention measures in the forest villages of central India. *BMC Infect Dis.* 1:1-10.

Smith DL, McKenzie FE. (2004). Statistics and dynamics of malaria infection in *Anopheles* mosquitoes. *Malar J.* 3:13.

Smith T, Genton B, Baea K, Gibson N, Taime J, Narara A, Al-Yaman F, Beck HP, Alpers M. (1994). Relationships between *Plasmodium falciparum* infection and morbidity in highly endemic area. *Parasitology.* 109:539-49.

Smith T, Dietz K, Vounatsou P, Muller I, English M, Marsh K. (2004). Bayesian age-stage modelling of sequestered parasite loads in severe malaria patients. *Parasitology.* 129:289-99.

Snow RW, Craig M, Deichmann V, Marsh K. (1999). Estimating mortality and disability due to malaria among Africa’ s non-pregnant population. *Bull Wld Hlth Org.* 77:624-40.

Snow RW, Gilles HM. (2002). The epidemiology of malaria. In: Warrell DA, Gilles HM. (eds) *Essential Malariology.* 4th edn., Arnold publishers, London, New York, New Delhi, pp.85-107.

Theander TG. (1998). Unstable malaria in Sudan: the influence of the dry season. Malaria in areas of unstable and seasonal transmission. Lessons from Daraweesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 92:589-92.

The Indian Tribune. Saturday plus. (1998). The making of the indian medical services. www.tribuneindia.com/1998/98jul18/saturday/head2.htm

Thomas C, Groten J, Kammuller ME, De Bakker JM, Seinen W, Bloksma N. (1989). Poplietal lymph node reactions in mice induced by the drug zimeldine. *J Immunopharmacol.* 11:693-702.

Thomas V, Hock SK, Leng YP. (1981). Seroepidemiology of malaria. *Trop Doctor.* 11:149-54.

Trape JF, Peelman P, Morault-Peelman B. (1985). Criteria for diagnosing clinical malaria among a semi-immune population exposed to intense and perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 79:435-42.

Vanham G, Bisalinkumi E. (1995). Immunologie du paludisme humain à *Plasmodium falciparum*. *Ann Soc belge Méd trop.* 75:159-78.

Vrbova H, Gibney S, Gibson FD, Jolley D, Heywood PF, Stace JF, Trenholme KR, Alpers MP. (1992). Chemoprophylaxis against malaria in Papua New Guinea: a trial of amodiaquine and a combination of dapsone and pyrimethamine. *PNG Med J* 35:275-84.

Weatherall DJ. (1996). Host genetics and infectious disease. *Parasitology.* 112:23-9.

Weiss L, Geduldig U, Weidanz W. (1986). Mechanisms of splenic control of murine malaria: reticular cell activation and the development of a blood-spleen barrier. *Am J Anat.* 176:251-85.

Worrall E, Basu S, Hanson K. (2003). The relationship between socio-economic status and malaria: a review of the literature.

www1.worldbank.org/hnp/Malaria/SES&Malaria_BackgroundPaper.pdf

Yazdanpanah Y, Thomas AK, Kardorff R, Talla I, Sow S, Niang M, Stelma FF, Decam C, Rogerie F, Gryseels B, Capron A, Doehring E. (1997). Organometric investigations of the spleen and liver by ultrasound in *Schistosoma mansoni* endemic and nonendemic villages in Senegal. *Am J Trop Med Hyg.* 57:245-9.

Yoneto T, Waki S, Takai T, Tagawa Y, Iwakura Y, Mizuguchi J, Nariuchi H, Yoshimoto T. (2001). A critical role of FC-receptor-mediated antibody-dependent phagocytosis in the host resistance to blood-stage *Plasmodium berghei* XAT infection. *J Immunol.* 166:6236-41.

Zhao LP, Hsu L, Davidov O, Potter J, Elston RC, Prentice RL. (1998). Population-based family study designs: an interdisciplinary research framework for genetic epidemiology. *Genet Epidemiol.* 14:365-88.

Zinkernagel RM, Althage A, Jensen FC. (1977). Cell-mediated responses to lymphatic choriomeningitis and vaccinia virus in rats. *J Immunol* 119:1242-7.

7 Appendix

7.1 Abbildungen und Tabellen



Abbildung 7.1-1 Verteilung der logarithmierten Parasitämien (Blutvolumen-standardisiert + 1/2-Nachweisgrenze bei keinen vorhandenen Parasiten) der unter 4-jährigen Kinder (n=136) beispielsweise in der 1., 5., 10., 15., 20., 25. u. 30. Studienwoche

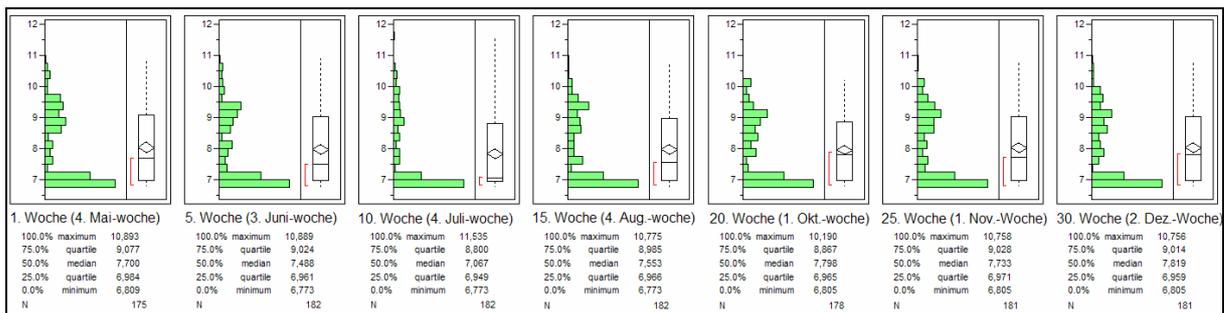


Abbildung 7.1-2 Verteilung der logarithmierten Parasitämien (Blutvolumen-standardisiert + 1/2-Nachweisgrenze bei keinen vorhandenen Parasiten) der 4-7-jährigen Kinder (n=182) beispielsweise in der 1., 5., 10., 15., 20., 25. u. 30. Studienwoche

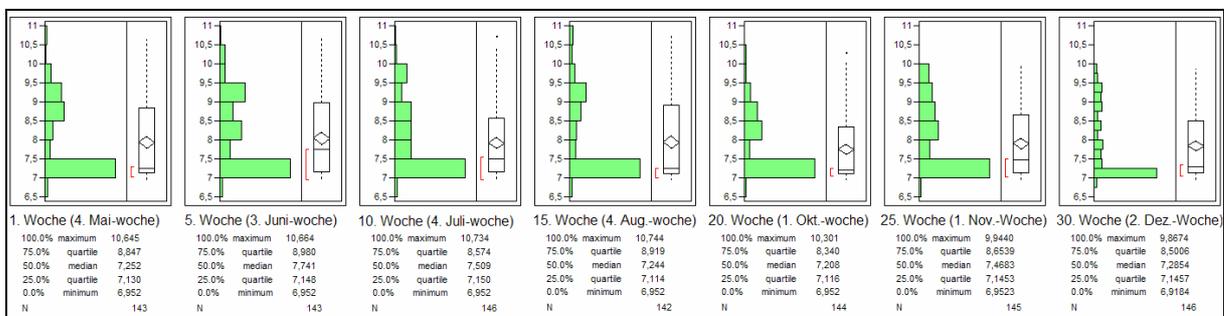


Abbildung 7.1-3 Verteilung der logarithmierten Parasitämien (Blutvolumen-standardisiert + 1/2-Nachweisgrenze bei keinen vorhandenen Parasiten) der ab 8-jährigen Kinder (n=147) beispielsweise in der 1., 5., 10., 15., 20., 25. u. 30. Studienwoche

	aktuelle Parasitämie		Parasitämie eine Woche vor der aktuellen Parasitämie		Parasitämie zwei Wochen vor der aktuellen Parasitämie		Parasitämie drei Wochen vor der aktuellen Parasitämie	
aktuelle Parasitämie	1,000	1,000						
Parasitämie eine Woche vor der aktuellen Parasitämie	-0,006	0,435	1,000	1,000				
Parasitämie zwei Wochen vor der aktuellen Parasitämie	0,017	0,442	0,025	0,456	1,000	1,000		
Parasitämie drei Wochen vor der aktuellen Parasitämie	0,056	0,366	0,033	0,410	0,010	0,485	1,000	1,000

Tabelle 7.1- 1 Abhängigkeit der reinen Parasitämiewerte untereinander: angegeben sind die r-Werte. Lineare Zusammenhänge nach Pearson sind weiß, nicht-lineare Zusammenhänge nach Spearman sind grau unterlegt.

	aktuelle logarithmierte Parasitämie		logarithmierte Parasitämie eine Woche vor der aktuellen log. Parasitämie		logarithmierte Parasitämie zwei Wochen vor der aktuellen log. Parasitämie		logarithmierte Parasitämie drei Wochen vor der aktuellen log. Parasitämie	
aktuelle logarithmierte Parasitämie	1,000	1,000						
logarithmierte Parasitämie eine Woche vor der aktuellen log. Parasitämie	0,334	0,435	1,000	1,000				
logarithmierte Parasitämie zwei Wochen vor der aktuellen log. Parasitämie	0,365	0,442	0,363	0,456	1,000	1,000		
logarithmierte Parasitämie drei Wochen vor der aktuellen log. Parasitämie	0,296	0,366	0,344	0,414	0,383	0,485	1,000	1,000

Tabelle 7.1- 2 Abhängigkeit der logarithmierten Parasitämiewerte untereinander: angegeben sind die r-Werte. Lineare Zusammenhänge nach Pearson sind weiß, nicht-lineare Zusammenhänge nach Spearman sind grau unterlegt.

	aktuelle logarithmierte Parasitämie		logarithmierte Parasitämie eine Woche vor der aktuellen log. Parasitämie		logarithmierte Parasitämie zwei Wochen vor der aktuellen log. Parasitämie		logarithmierte Parasitämie drei Wochen vor der aktuellen log. Parasitämie	
aktuelle Parasitämie	0,453	1,000						
Parasitämie eine Woche vor der aktuelle Parasitämie	0,004	0,435	0,434	1,000				
Parasitämie zwei Wochen vor der aktuellen Parasitämie	0,011	0,442	0,060	0,456	0,428	1,000		
Parasitämie drei Wochen vor der aktuellen Parasitämie	0,048	0,366	0,067	0,414	0,069	0,485	0,440	1,000

Tabelle 7.1- 3 Abhängigkeit der logarithmierten Parasitämiewerte und den entsprechenden reinen Parasitämiewerten voneinander: angegeben sind die r-Werte. Lineare Zusammenhänge nach Pearson sind weiß, nicht-lineare Zusammenhänge nach Spearman sind grau unterlegt.

	für <u>reine</u> Parasitenwerte		für <u>logarithmierte</u> Parasitenwerte	
	r ² -Werte	p-Werte	r ² -Werte	p-Werte
Milzvolumenüberschuß Nr.1 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.1	0,0060	0,094	0,0633	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.2 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.2	0,0078	0,057	0,0837	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.3 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.3	0,0084	0,048	0,0788	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.4 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.4	0,0022	0,310	0,0473	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.5 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.5	0,0000	0,935	0,0167	0,005
Milzvolumenüberschuß Nr.6 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.6	0,0036	0,198	0,0312	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.7	0,0006	0,600	0,0494	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.8 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.8	0,0000	0,987	0,0546	0,000

Tabelle 7.1- 4 lineare Korrelationen der Milzvolumina (Ist- minus Sollwert) gegen die zum Zeitpunkt der Milzvolmenvermessung gemessenen Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert)

	für reine Parasitenwerte		für logarithmierte Parasitenwerte	
	r ² -Werte	p-Werte	r ² -Werte	p-Werte
Milzvolumen Nr.1 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.1	0,0000	0,856	0,0431	0,001
Milzvolumen Nr.2 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.2	0,0025	0,276	0,0532	0,001
Milzvolumen Nr.3 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.3	0,0017	0,366	0,0454	0,001
Milzvolumen Nr.4 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.4	0,0060	0,095	0,0199	0,025
Milzvolumen Nr.5 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.5	0,0017	0,374	0,0188	0,003
Milzvolumen Nr.6 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.6	0,0024	0,288	0,0431	0,000
Milzvolumen Nr.7 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.7	0,0001	0,810	0,0202	0,002
Milzvolumen Nr.8 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.8	0,0022	0,407	0,0245	0,006

Tabelle 7.1- 5 lineare Korrelationen der Milzvolumina (nicht korrigiert) gegen die zum Zeitpunkt der Milzvolmenvermessung gemessenen Parasitämien (in Anzahl/ μ l)

	für reine Parasitenwerte		für logarithmierte Parasitenwerte	
	r ² -Werte	p-Werte	r ² -Werte	p-Werte
Milzvolumen Nr.1 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.1	0,062	0,00	0,090	0,00
Milzvolumen Nr.2 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.2	0,090	0,00	0,122	0,00
Milzvolumen Nr.3 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.3	0,078	0,00	0,115	0,00
Milzvolumen Nr.4 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.4	0,040	0,00	0,084	0,00
Milzvolumen Nr.5 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.5	0,022	0,00	0,048	0,00
Milzvolumen Nr.6 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.6	0,090	0,00	0,129	0,00
Milzvolumen Nr.7 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.7	0,057	0,00	0,090	0,00
Milzvolumen Nr.8 korreliert mit der Parasitämie zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.8	0,096	0,00	0,137	0,00

Tabelle 7.1- 6 nicht-lineare Korrelation (Spearman) der Milzvolumina (Ist- minus Sollwert) gegen die zum Zeitpunkt der Milzvolmenvermessung gemessenen Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert)

	für <u>reine</u> Parasitenwerte		für <u>logarithmierte</u> Parasitenwerte	
	r ² -Werte	p-Werte	r ² -Werte	p-Werte
<u>Milzvolumenüberschuß Nr.7</u> korreliert mit der Parasitämie <u>zum Zeitpunkt</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0006	0,600	0,0494	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>eine Woche vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0020	0,343	0,0584	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>zwei Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0000	0,834	0,0511	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>drei Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0007	0,570	0,0427	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>vier Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0002	0,748	0,0432	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>fünf Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0112	0,024	0,1053	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>sechs Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0026	0,273	0,0409	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>sieben Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0000	0,879	0,0291	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>acht Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0000	0,928	0,0208	0,002
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>neun Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0042	0,164	0,0621	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>10 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0016	0,390	0,0127	0,016
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>11 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0028	0,259	0,0845	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>12 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0001	0,831	0,0510	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>13 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0010	0,465	0,0497	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>14 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0011	0,480	0,0620	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>15 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0004	0,657	0,0541	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>16 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0000	0,858	0,0436	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>17 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0146	0,009	0,0893	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>18 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0008	0,534	0,0446	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>19 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0000	0,946	0,0475	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>20 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0003	0,681	0,0776	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>21 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0009	0,519	0,0542	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>22 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0005	0,253	0,0237	0,001
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>23 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0106	0,028	0,0427	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>24 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0026	0,271	0,0414	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>25 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0025	0,285	0,0230	0,001
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>26 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0000	0,930	0,0100	0,077
Milzvolumenüberschuß Nr. 7 korreliert mit der Parasitämie <u>27 Wochen vor</u> der Volumenmessung Nr.7	0,0002	0,828	0,0180	0,060

Tabelle 7.1-7 Beispiel: lineare Korrelation des Milzvolumens Nr. 7 (Ist- minus Sollwert) gegen die aktuelle, zum Zeitpunkt der Volumenmessung gemessene, und weiter zurückliegende Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert) / kein zeitlicher Trend erkennbar

	für $\Delta = V_x/V_{x-1}$		für $\Delta = V_x - V_{x-1}$	
	r ² - Werte	p- Werte	r ² - Werte	p- Werte
Veränderung $\Delta 1$ von dem Milzvolumenüberschuß Nr.1 zu dem Milzvolumenüberschuß Nr.2 korreliert mit der Parasitämie (logarithmiert) zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.2	0,0016	0,378	0,0062	0,090
Veränderung $\Delta 2$ von dem Milzvolumenüberschuß Nr.2 zu dem Milzvolumenüberschuß Nr.3 korreliert mit der Parasitämie (logarithmiert) zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.3	0,0033	0,214	0,0345	0,000
Veränderung $\Delta 3$ von dem Milzvolumenüberschuß Nr.3 zu dem Milzvolumenüberschuß Nr.4 korreliert mit der Parasitämie (logarithmiert) zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.4	0,0045	0,150	0,0003	0,674
Veränderung $\Delta 4$ von dem Milzvolumenüberschuß Nr.4 zu dem Milzvolumenüberschuß Nr.5 korreliert mit der Parasitämie (logarithmiert) zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.5	0,0032	0,221	0,0134	0,013
Veränderung $\Delta 5$ von dem Milzvolumenüberschuß Nr.5 zu dem Milzvolumenüberschuß Nr.6 korreliert mit der Parasitämie (logarithmiert) zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.6	0,0070	0,074	0,0239	0,000
Veränderung $\Delta 6$ von dem Milzvolumenüberschuß Nr.6 zu dem Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der Parasitämie (logarithmiert) zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.7	0,0106	0,028	0,0031	0,231

Tabelle 7.1- 8 lineare Korrelationen der Milzvolumina-veränderungen (Ist- minus Sollwert) gegen die zum Zeitpunkt der Milzvolmenvermessung gemessenen logarithmierten (keine reinen) Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert) / linke Spalte das Verhältnis, rechte Spalte direkte Differenz

	Zusammenfassung der Parasitämien über vier Wochen = geometrischer Mittelwert der vier Werte		Zusammenfassung der Parasitämie über vier Wochen = Median der vier Werte	
	r²-Werte	p-Werte	r²-Werte	p-Werte
Milzvolumenüberschuß Nr.2 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.2 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.2	0,1469	0,000	0,0400	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.3 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.3 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.3	0,1159	0,000	0,0047	0,142
Milzvolumenüberschuß Nr.4 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.4 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.4	0,1462	0,000	0,0388	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.5 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.5 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.5	0,0901	0,000	0,0044	0,155
Milzvolumenüberschuß Nr.6 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.6 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.6	0,0576	0,000	0,0062	0,091
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.7	0,0893	0,000	0,0134	0,013
Milzvolumenüberschuß Nr.8 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.8 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.8	0,1364	0,000	0,0161	0,028

Tabelle 7.1- 9 lineare Korrelationen der Milzvolumina (Ist- minus Sollwert) gegen die aktuellen, über vier Wochen zusammengefassten Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert), d.h. die zum Zeitpunkt der Milzvolumenmessung bis drei Wochen vor dieser erhobenen Parasitämien / linke Spalte Zusammenfassung in Form des geometrischen Mittelwertes, rechte Spalte in Form des Medians

	Zusammenfassung der Parasitämien über vier Wochen = geometrischer Mittelwert der vier Werte	
	r²-Werte	p-Werte
Milzvolumenüberschuß Nr.2 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.2 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.2	0,173	0,00
Milzvolumenüberschuß Nr.3 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.3 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.3	0,111	0,00
Milzvolumenüberschuß Nr.4 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.4 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.4	0,166	0,00
Milzvolumenüberschuß Nr.5 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.5 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.5	0,113	0,00
Milzvolumenüberschuß Nr.6 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.6 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.6	0,111	0,00
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.7	0,132	0,00
Milzvolumenüberschuß Nr.8 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.8 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.8	0,231	0,00

Tabelle 7.1- 10 nicht-lineare Korrelationen (Spearman) der Milzvolumina (Ist- minus Sollwert) gegen die aktuellen, über vier Wochen zusammengefassten Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert), d.h. die zum Zeitpunkt der Milzvolumenmessung bis drei Wochen vor dieser erhobenen Parasitämien / Zusammenfassung in Form des geometrischen Mittelwertes

	Zusammenfassung der Parasitämien über vier Wochen = geometrischer Mittelwert der vier Werte	
	r²-Werte	p-Werte
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis zum Zeitpunkt der Volumenmessung Nr.7	0,0893	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von vier Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis eine Woche vor der Volumenmessung Nr.7	0,0864	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von fünf Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis zwei Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1035	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von sechs Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis drei Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0951	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von sieben Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis vier Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0882	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von acht Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis fünf Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0748	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von neun Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis sechs Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0638	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 10 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis sieben Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0509	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 11 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis acht Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0749	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 12 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis neun Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0918	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 13 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 10 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,0858	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 14 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 11 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1186	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 15 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 12 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1130	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 16 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 13 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1094	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 17 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 14 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1341	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 18 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 15 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1334	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 19 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 16 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1185	0,000
Milzvolumenüberschuß Nr.7 korreliert mit der zusammengefassten Parasitämie über vier Wochen, von 20 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7 bis 17 Wochen vor der Volumenmessung Nr.7	0,1405	0,000

Tabelle 7.1- 11 Beispiel: lineare Korrelation des Milzvolumens Nr. 7 (Ist- minus Sollwert) gegen die aktuellen, über vier Wochen zusammengefassten Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert), d.h. die zum Zeitpunkt der Milzvolumenmessung bis drei Wochen vor dieser erhobenen Parasitämien, und weiter zurückliegenden, ebenfalls zusammengefassten Parasitämien (auf Blutvolumen korrigiert) in Form des geometrischen Mittelwertes (kein Median) / kein zeitlicher Trend erkennbar

	arith. Mittel	Median	obere Quartile	Prävalenz	Prävalenz nach Altersgruppen		
	· 10 ⁹	· 10 ⁷	· 10 ⁸	in %	unter 4 Jahren	von 4 bis 7 Jahren	ab 8 Jahren
Mai Woche 4	1,9	0	8,8	45	34	53	46
Mai Woche 5	2,1	0	5,9	44	37	51	42
Juni Woche 1	2,7	0,8	7,2	50	41	53	55
Juni Woche 2	3,1	0	6,5	48	39	49	55
Juni Woche 3	1,8	0	7,4	48	33	52	55
Juni Woche 4	1,0	0	2,8	39	34	38	46
Juli Woche 1	4,0	0	7,8	49	49	52	45
Juli Woche 2	2,9	4,9	8,9	57	42	63	63
Juli Woche 3	2,1	3,0	8,3	51	52	50	52
Juli Woche 4	3,0	0	5,7	49	48	45	54
Juli Woche 5	3,8	6,9	14,2	57	53	58	59
August Woche 1	1,4	2,5	6,8	52	43	57	53
August Woche 2	2,1	5,9	9,5	57	52	61	58
August Woche 3	2,6	1,9	8,3	51	52	55	44
August Woche 4	2,1	0	9,2	49	45	53	46
September Woche 1	2,0	0	7,6	49	47	57	41
September Woche 2	1,9	6,2	8,5	55	51	59	54
September Woche 3	2,1	4,1	8,6	53	54	56	49
September Woche 4	2,6	14,2	14,4	59	55	63	55
Oktober Woche 1	1,1	0	6,0	48	48	55	40
Oktober Woche 2	1,3	1,3	8,3	51	50	57	45
Oktober Woche 3	2,5	4,2	8,7	54	51	60	48
Oktober Woche 4	2,1	9,5	10,3	58	55	61	56
Oktober Woche 5	1,8	5,4	7,6	54	48	60	52
November Woche 1	1,6	3,0	7,7	54	51	57	53
November Woche 2	1,5	3,2	9,2	53	46	59	52
November Woche 3	2,7	3,2	8,5	51	48	55	50
November Woche 4	2,4	6,6	8,4	55	52	57	54
Dezember Woche 1	1,7	0	6,6	48	41	54	47
Dezember Woche 2	1,9	1,9	7,9	50	46	55	48
Dezember Woche 3	1,2	2,3	6,2	52	52	54	51

Tabelle 7.1- 12 Verlauf von arithmetischem Mittelwert, Median und oberer Quartile der Parasitämien (je über die 465 teilnehmenden Studienkinder / auf Blutvolumen korrigiert) sowie der Parasitenprävalenz über die Studiendauer (rechte Tabellenspalten = Prävalenz aufgeschlüsselt nach Altersgruppenzugehörigkeit / $n_{(\text{unter 4 Jahren})} = 136$, $n_{(\text{von 4 bis 7 Jahren})} = 182$, $n_{(\text{ab 8 Jahren})} = 147$)

7.2 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all denen herzlich danken, die mich während meiner Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. R. D. Horstmann danke ich besonders für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung in allen Phasen der Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. A. Ziegler und insbesondere Frau Dr. rer. biol. hum. I. R. König vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Frau Dr. med. J. Evans und Herrn Dr. med. C. Timmann danke ich für die freundliche Betreuung vor Ort in Ghana bzw. am Tropeninstitut in Hamburg.

Allen Mitarbeitern der Abteilung Tropenmedizinische Grundlagenforschung im Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin danke ich für das gute Arbeitsklima. Insbesondere meinen Mitdoktoranden sowohl aus Afrika, Anton Spandl, Julia Lenzen und Bianca Lepping, als auch aus Hamburg, Florian Herb und Christopher Intemann, danke ich für eine schöne Zeit.

Meiner Familie danke ich für die bedingungslose Unterstützung zu allen Zeiten des Studiums und der Doktorarbeit. Ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen. Leider lässt sich wahre Dankbarkeit nicht in Worten ausdrücken.

7.3 *Curriculum vitae*

Name: Claudius Füllhase

Geboren: 19. August 1977 in Rheinfeldern (Baden)

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Eltern: Holger Füllhase, 49 Jahre, Diplom-Soziologe /
Bezirksdirektor einer Bausparkasse
Susanne Füllhase, geb. Sautermeister, 49 Jahre,
Kindergartenleiterin

Schule: Sept. 1984 – Juli 1988 Grundschule Brühl (Baden)
Sept. 1988 – Juli 1997 privates Johann-Sebastian-Bach-
Gymnasium Mannheim (Abschluß: Abitur, Note 1,9)

Wehrdienst: Juli 1997 – Juli 1998 Infanterist beim Gebirgsjägerbataillon
233 in Mittenwald (Bayern)

Studium: seit Okt. 1998 Humanmedizin an der med. Universität zu
Lübeck

Prüfungen: Sept. 2000: Physikum, Note 3
Sept. 2001: 1.Staatsexamen, Note 3
Sept. 2004: 2.Staatsexamen, Note 2

Auslandsaufenthalte: März 2002 – Dez. 2002
Forschungsaufenthalt in Ghana für
den praktischen Teil der
Doktorarbeit
Feb. 2003 – Aug. 2003 Studium an
der université de Caen
(Frankreich) im Rahmen des
ERASMUS-Austaschprogrammes
ab April 2005 praktisches Jahr an der Albert-Ludwigs-
Universität Freiburg

7.4 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Claudius Füllhase