

Aus dem Institut für Tropenmedizin Berlin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Hämoglobin S und C auf die Infektion  
mit *Plasmodium falciparum* –  
Epidemiologische und klinische Untersuchungen  
in einem hyperendemischen Malariagebiet in Nordghana

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Martina Kubo  
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. U. Bienzle  
2. Priv.-Doz. Dr. med. J. May  
3. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Th. Schneider

Datum der Promotion: 15.12.2006

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
1.1	Epidemiologie und Bedeutung der Malaria in Ghana .....	6
1.2	Entwicklungszyklus von Plasmodien .....	6
1.3	Pathogenese und Klinik der Malaria im Kindesalter .....	7
1.4	Hämoglobin S (HbS) und Hämoglobin C (HbC) .....	9
1.4.1	Vorkommen und Verbreitung .....	9
1.4.2	Pathogenese und Klinik von Hämoglobin S (HbS) .....	9
1.4.3	Pathogenese und Klinik von Hämoglobin C (HbC) .....	11
1.5	Malariahypothese .....	12
1.6	Zielsetzung .....	16
2	Probanden, Material und Methoden .....	18
2.1	Studiendesign, Studiengebiet und Studienpopulation .....	19
2.2	Rekrutierung der Studienpopulation „Northern Region“ .....	19
2.3	Rekrutierung der Patientengruppe .....	20
2.4	Datenerhebung und klinische Untersuchungen .....	21
2.5	Gewinnung, Lagerung, Aufbereitung und Transport der Blutproben .....	24
2.6	Mikroskopische Untersuchungen .....	24
2.7	Bestimmung der Hämoglobin-, Glukose- und Laktatkonzentration .....	25
2.8	Extraktion genomischer DNA .....	26
2.9	Nachweis von Plasmodien mit der Polymerase-Ketten-Reaktion .....	27
2.10	Größenbestimmung doppelsträngiger DNA-Moleküle mit der Agarose-Gel-Elektrophorese .....	29
2.11	Typisierung der $\beta$ -Globingenotypen mittels PCR und RFLP .....	30
2.12	Statistische Testverfahren .....	33
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Studienpopulation „Northern Region“ .....	36
3.1.1	Prävalenz der Infektion mit <i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i> und <i>P. ovale</i> .....	36
3.1.2	Prävalenz der $\beta$ -Globingenotypen in Nordghana .....	38
3.1.3	Einfluss von HbS und HbC auf die Prävalenz einer <i>P. falciparum</i> -, <i>P. malariae</i> - und <i>P. ovale</i> -Infektion sowie auf die Parasitendichte .....	40

3.1.4	Einfluss von HbS und HbC auf milde Manifestationen einer <i>P. falciparum</i> -Infektion .....	41
3.1.5	Klinische Symptome in der Studienpopulation „Northern Region“ .....	42
3.2	Patienten mit komplizierter Malaria.....	47
3.2.1	Prävalenz der $\beta$ -Globingenotypen bei Kindern mit komplizierter Malaria .....	48
3.2.2	Einfluss von HbS und HbC auf die Manifestation einer komplizierte Malaria .....	49
4	Diskussion .....	53
4.1	Kritische Diskussion des Studiendesigns und der angewandten Methoden .....	53
4.1.1	Studiengebiet, -aufbau und -design .....	53
4.1.2	Definition einer Anämie und Bestimmung der Milzgröße.....	55
4.1.3	Mikroskopische Untersuchungen und Nachweis der Plasmodienspezies mit der PCR .....	56
4.1.4	Typisierung der $\beta$ -Globingenotypen durch PCR und RFLP .....	56
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	57
4.2.1	Epidemiologie der Malaria in der Savanne Nordghanas.....	58
4.2.2	Klinische Symptome .....	61
4.2.3	Patienten mit komplizierter Malaria.....	63
4.2.4	Hämoglobin S (HbS) und Hämoglobin C (HbC) .....	64
4.2.4.1	Prävalenz von HbS und HbC in der Savanne Nordghanas .....	64
4.2.4.2	Einfluss von HbS und HbC auf milde Manifestationen einer <i>P. falciparum</i> -Infektion und auf klinische Symptome .....	65
4.2.4.3	Einfluss von HbS und HbC auf die Prävalenz der Infektion mit <i>P. malariae</i> und <i>P. ovale</i> .....	66
4.2.4.4	Prävalenz von HbS und HbC bei Kindern mit komplizierter Malaria .....	68
4.2.4.5	Einfluss von HbS auf eine komplizierte Malaria .....	68
4.2.4.6	Einfluss von HbC auf eine komplizierte Malaria.....	72
4.2.5	Ausblick .....	77
5	Zusammenfassung .....	79
6	Anhang.....	81
6.1	Literaturverzeichnis.....	81
6.2	Abkürzungen .....	94
6.3	Bezugsquellen .....	96

## 6.2 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DNA	desoxyribonucleic acid
dNTP	Desoxyribonukleotide
d	die(s)/ Tag(e)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
g	Gramm
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HbA	Hämoglobin A
HbC	Hämoglobin C
HbS	Hämoglobin S
HbE	Hämoglobin E
HbAA	Hämoglobin A
HbAC	heterozygote Form von Hämoglobin C
HbCC	homozygote Form von Hämoglobin C
HbAS	heterozygote Form von Hämoglobin S
HbSS	homozygote Form von Hämoglobin S
HbSC	Mischform von Hämoglobin C und S
HIV	human immunodeficiency virus
IgG	Immunglobulin G
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KG	Körpergewicht
M	Molar
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mg	Milligramm

ml	Milliter
mm	Millimeter
mmol	Millimolar
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µl	Mikroliter
n	Fallzahl
n. d.	nicht signifikant
OR	odds ratio
dl	Deziliter
PCR	polymerase chain reaction
Pop.	Population
p	p-Wert
pg	pikogramm
pH	pondus hydrogenii
RFLP	Restriktion Fragment Längen Polymorphismus
RNA	ribonucleic acid
Sek.	Sekunde(n)
Tab.	Tabelle
UpM	Umdrehungen pro Minute
V	Volumenanteil
(v/v)	Volumen pro Volumen
vs.	versus
WHO	World Health Organization

### 6.3 Bezugsquellen

Materialien, Geräte und Chemikalien, die nicht näher bezeichnet wurde, stammen von folgenden Firmen:

Amersham Buchler, Braunschweig  
Biometra biomedizinische Analytik GmbH, Göttingen  
Biozym Scientific GmbH, Hamburg  
Boehringer Mannheim GnbH, Mannheim  
Coulter Counter HC555, Clinicon, Mannheim  
Diaglobal GmbH, Berlin  
Gilson Inc., Wisconcin, USA  
Hemocue, Angelholm, Schweden  
Kodak Ltd., Liverpool, UK  
Labortechnik Froebel GmbH, Lindau  
Merck KG, Darmstadt  
MWG-Biotech AG, Ebersberg  
New England Biolabs; UK  
Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, USA  
Qiagen GmbH, Hilden  
Roth, Karlsruhe,  
Sarstedt Inc., Newton USA  
Schleicher & Sch II Inc., Keene, USA  
Carl Zeiss, Esslingen

## Erklärung

Ich, Martina Kubo, erkläre, dass die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Der Einfluss von Hämoglobin S und C auf die Infektion mit *Plasmodium falciparum* – Epidemiologische und klinische Untersuchungen in einem hyperendemischen Malariagebiet in Nordghana“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben –

Herrn Prof. Dr. med. U. Bienzle für die Überlassung des Themas sowie für seine engagierte wissenschaftliche und persönliche Betreuung;

Herrn Dr. F. P. Mockenhaupt und für seine Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie Sarah Kaiser für die Zusammenarbeit bei der Untersuchung der Probanden und der Befundauswertung in Ghana;

Frau Dr. B. Wegner (Institut für Medizinische Biometrie Universitätsmedizin Berlin; Charité) und Herrn Dr. Mag. G. Heinze (Institut für Medizinische Computerwissenschaften; Medizinische Universität Wien) für die Beratung bei statistischen Fragen;

den Kindern und ihren Eltern in der nördlichen Region Ghanas, die sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen sowie den Mitarbeitern des Bupeila Health Centre und des Krankenhauses in Tamale („Northern Region“, Ghana);

der Sonnenfeldstiftung, insbesondere Herrn Prof. Dr. – Ing. Hansjürgen Freiherr von Vielliez, für das Promotionsstipendium, welches mir den Studienaufenthalt in Ghana und die Realisierung der vorliegenden Arbeit um ein Vielfaches erleichterte und

meinen Eltern, Freundinnen und Freunden, die mich in jeder Hinsicht unterstützt und zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.