

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 β -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 β -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 β -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 β -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.