

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation „Northern Region“

Insgesamt wurden 1.100 Kinder im Alter von 6 Monaten und 9 Jahren rekrutiert. Die überwiegende Mehrheit der Kinder kam aus ländlichen Gebieten (Tab.15). Der Altersmedian lag bei 48 Monaten (Bereich: 6-102 Monate). Es wurden vier Altersgruppen gebildet (< 2 Jahre, 2-< 4 Jahre, 4-< 6 Jahre, 6-9 Jahre). Die Altersgruppe der 4-< 6 jährigen war am häufigsten vertreten.

Tabelle 15: Soziodemographische Kenndaten der Studienpopulation getrennt nach Altersgruppen

	gesamt	Altersgruppe (Jahre)				p
		< 2	2-< 4	4-< 6	6-9	
Altersgruppe % (n)	100 (1.100)	15,8 (174)	28,1 (309)	29,2 (321)	26,9 (296)	
Residenz urban % (n)	10,9 (120)	9,2 (16)	9,7 (30)	10,9 (35)	13,2 (39)	
ländlich % (n)	89,1 (980)	90,8 (158)	90,3 (279)	89,1 (286)	86,6 (257)	0,47
Verhältnis ♀: ♂	1 : 1	1,15 : 1	0,9 : 1	1,1 : 1	1 : 1	0,36

3.1.1 Prävalenz der Infektion mit *P. falciparum*, *P. malariae* und *P. ovale*

Von 1.100 mikroskopischen Präparaten konnten 1.095 ausgewertet werden. 5 Präparate waren nicht beurteilbar. Bei 56,6% (n = 620) der Kinder wurden mikroskopisch Parasiten nachgewiesen. Die Infektionsprävalenz stieg mit zunehmendem Alter signifikant an. Die Parasitendichten lagen zwischen 15 und 116.421 Parasiten/µl (Median: 589). Auf die Höhe der Parasitendichte übte das Alter keinen signifikanten Einfluss aus (Tab. 16).

Tabelle 16: Epidemiologische Kenndaten getrennt nach Altersgruppen

	gesamt	Altersgruppe (Jahre)				p
		< 2	2-< 4	4-< 6	6-9	
<i>P. falciparum</i> % (n)	75,0 (824)	49,1 (85)	69,5 (214)	81,3 (261)	89,2 (264)	< 0,0001
<i>P. malariae</i> % (n)	10,9 (120)	1,2 (2)	4,2 (13)	14,0 (45)	20,3 (60)	< 0,0001
<i>P. ovale</i> % (n)	5,4 (59)	0 (0)	2,9 (9)	5,9 (19)	10,5 (31)	< 0,0001
Submikr. Inf. % (n)	18,6 (203)	16,8 (29)	15,7 (48)	19,4 (62)	21,6 (64)	0,15
Mikr. Inf. % (n)	56,6 (620)	32,2 (56)	53,4 (164)	62,6 (199)	67,9 (201)	< 0,0001
Parasiten/µl	589	644	626	617	436	
Median [Bereich]	[15-116.421]	[29-13.237]	[16-116.421]	[15-21.375]	[16-35.829]	0,16

Submikr. Inf.: Submikroskopische Infektion; Mikr. Inf.: mikroskopisch nachgewiesene Infektion; signifikanter Trend innerhalb der Altersgruppen (Cochran-Armitage Trend Test $p < 0,05$).

Die jeweilige Plasmodienspezies wurde mit der PCR bestimmt. Von 1.100 Probanden konnten 1.098 Blutproben analysiert werden. 2 Blutproben wurden beim Transport beschädigt und waren nicht mehr verwendbar. Die mit der PCR bestimmte Prävalenz lag für *P. falciparum* bei 75,0% (n = 824), für *P. malariae* bei 10,9% (n = 120) und für *P. ovale* bei 5,4% (n = 59). In Abb. 3-5 sind Beispiele der PCR-Diagnostik für jeweils eine der drei Plasmodienspezies dargestellt. Mit 96,6% (n = 824) wiesen fast alle der infizierten Kinder (n = 827) eine Infektion mit *P. falciparum* auf. Bei 14,5% (n = 120) der infizierten Kinder wurde eine Infektion mit *P. malariae* und bei 7,1% (n = 59) eine Infektion mit *P. ovale* diagnostiziert. 24,8% (n = 270) der Kinder waren nicht mit Plasmodien infiziert. Bei 42,9% (203/473) der Kinder ohne mikroskopischen Nachweis einer Plasmodieninfektion konnte mit der PCR parasitäre DNA nachgewiesen werden. 18,6% (203/1093) wiesen folglich eine submikroskopische Plasmodieninfektion auf. Kinder mit asymptomatischen Infektionen machten mit einer Prävalenz von 53,8% (n = 589) den größten Anteil aus. 2,8% (n = 31) waren an einer unkomplizierten Malaria erkrankt.

Mit 61,4% (n = 674) wies die Mehrheit der Kinder eine isolierte *P. falciparum*-Infektion auf. Bei zwei Kindern wurde eine isolierte *P. malariae*-Infektion und bei einem Kind eine isolierte *P. ovale*-Infektion nachgewiesen. Infektionen mit *P. falciparum* und *P. malariae* waren mit 8,4% (n = 92) häufiger anzutreffen als Infektionen mit *P. falciparum* und *P. ovale* mit 2,9% (n = 32). Dreifachinfektionen (*P. falciparum* und *P. malariae* und *P. ovale*) wurden bei 2,4% (n = 26) der Kinder diagnostiziert.

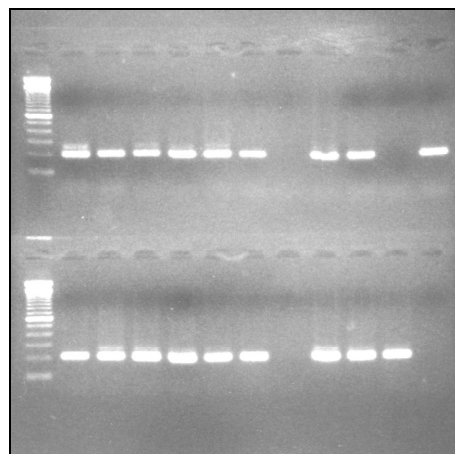


Abbildung 3: Fluoreszierende Banden (DNA-Fragmente) von *P. falciparum* mit einer Länge von 205 Basenpaaren [DNA Ladder (1. Spur); *P. falciparum*: (oben: 2. bis 7. Spur sowie 9., 10. und 12. Spur ; unten: 2. bis 7. Spur und 9. bis 11. Spur von links)]

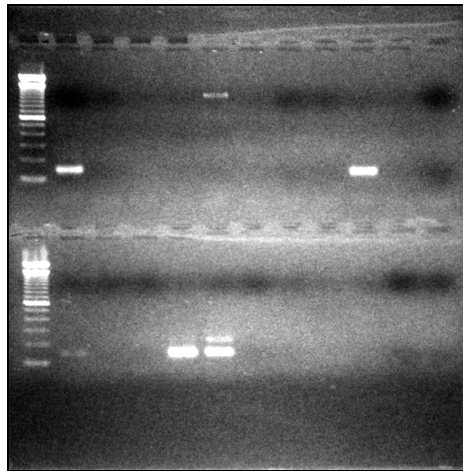


Abbildung 4: Fluoreszierende Banden (DNA-Fragmente) von *P. malariae* mit einer Länge von 144 Basenpaaren [DNA Ladder (1. Spur); *P. malariae*: (oben: 2. und 10. Spur ; unten: 2., 5. und 6. Spur von links)]

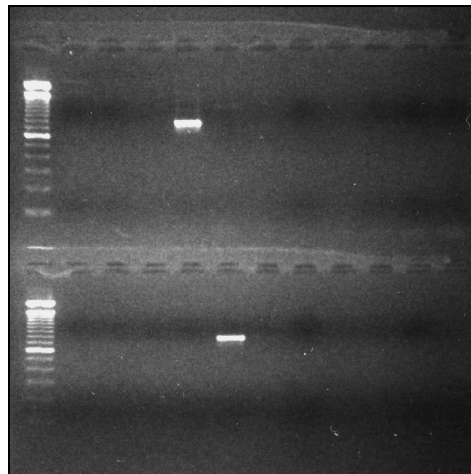


Abbildung 5: Fluoreszierende Banden (DNA-Fragmente) von *P. ovale* mit einer Länge von 800 Basenpaaren [DNA Ladder (1. Spur); *P. ovale*: (oben: 5. Spur; unten: 6. Spur von links)]

3.1.2 Prävalenz der β -Globingenotypen in Nordghana

In der Studienpopulation (n = 1.100) konnte von 1.098 Blutproben der β -Globingenotyp bestimmt werden. In Abbildung 6 und 7 sind Beispiele für den Restriktionsverdau mit *Mnl I* und *Dde I* dargestellt.

Die Frequenzen der β -Globingenotypen in der Population der „Northern Region“ sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Prävalenz von HbC in dieser Population [HbAC + HbCC (21,5%, n = 236)] lag höher als die von HbS [HbAS + HbSS (8,7%, n = 96)]. In der Studienpopulation „Northern Region“ wichen die Häufigkeiten der β -Globingenotypen nicht signifikant vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ab ($p = 0,07$).

Tabelle 17: Prävalenzen der β -Globingenotypen in der Studienpopulation „Northern Region“ (gesamt) und in den Untergruppen

Genotyp % (n)	Pop. gesamt (n=1.100)	keine Infektion (n=270)	Submikr. Infekt. (n=203)	Asympt. Infekt. (n=589)	Unkomp.Malaria (n=31)
HbAA	68,8 (755)	66,7 (180)	69,5 (141)	70,3 (414)	58,1 (18)
HbAC	20,7 (227)	19,6 (53)	17,7 (36)	21,1(124)	35,5 (11)
HbAS	8,2 (90)	10,4 (28)	8,9 (18)	7,1 (42)	6,5 (2)
HbCC	0,8 (9)	0,4 (1)	1,5 (3)	0,8 (5)	0 (0)
HbSS	0,5 (6)	1,5 (4)	0,5 (1)	0,2 (1)	0 (0)
HbSC	1,0 (11)	1,5 (4)	2,0 (4)	0,5 (3)	0 (0)

Pop.: Population; submikr.: supmikroskopische; Infekt.: Infektion; asympt.: asymptomatische

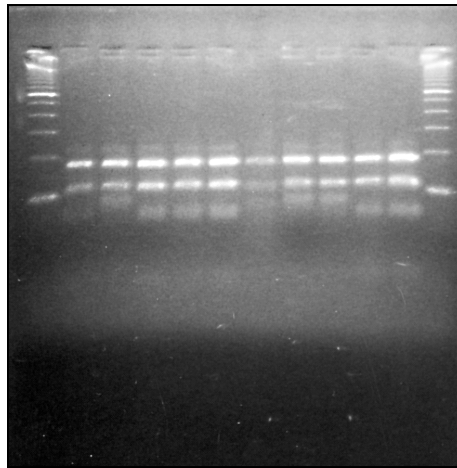


Abbildung 6: Fluoreszierende Banden (Restriktionsfragmente) nach Restriktionsverdau mit *Mnl I* [DNA-Ladder (1. und 12. Spur); Genotyp HbAA (2., 4.-6. , 10. und 11. Spur); HbAS/HbAC (8. Spur); HbSS/CC/SC (3., 7. und 8. Spur) von links]

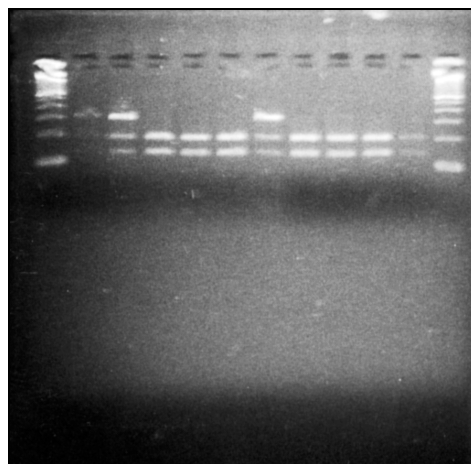


Abbildung 7: Fluoreszierende Banden (Restriktionsfragmente) nach Restriktionsverdau mit *Dde I* [DNA-Ladder (1. und 12. Spur); Genotyp HbAC (9. Spur); HbAS (2.Spur); HbCC (4.-6.; 8., 10. und 11. Spur); HbSC (3. und 7. Spur) von links]

3.1.3 Einfluss von HbS und HbC auf die Prävalenz einer *P. falciparum*-, *P. malariae*- und *P. ovale*-Infektion sowie auf die Parasitendichte

In der Studienpopulation „Northern Region“ waren Kinder mit HbSS signifikant seltener mit *P. falciparum* infiziert als Kinder mit HbAA. Für HbSS wurde eine Risikoreduktion um 80% ermittelt. Die Prävalenz der *P. falciparum*-Infektion von Kindern mit HbAC, HbCC, HbAS und HbSC unterschied sich nicht signifikant von Kindern mit HbAA (Tab. 18).

Kinder mit HbCC waren häufiger mit *P. malariae* infiziert als Kinder mit HbAA. Für die übrigen β -Globingenotypen traf dies nicht zu (Tab. 18).

Kinder mit HbAC oder HbCC waren signifikant häufiger mit *P. ovale* infiziert als Kinder mit HbAA. Für HbCC wurde im Vergleich zu HbAA ein 11-faches und für HbAC ein 2-faches Risiko für eine *P. ovale*-Infektion bestimmt. Für HbAS, HbSS und HbSC ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von *P. ovale* nachweisen (Tab. 18).

Tabelle 18: Prävalenz der Infektion mit *P. falciparum*; *P. malariae* und *P. ovale* getrennt nach β -Globingenotypen (Studienpopulation „Northern Region“)

β -Globingenotyp	Prävalenz % (n)	OR [95% KI]	p
<i>P. falciparum</i>			
HbAA	75,8 (572)	1	
HbAC	76,2 (173)	1,0 [0,7-1,4]	0,93
HbAS	68,9 (62)	0,7 [0,4-1,1]	0,16
HbCC	88,9 (8)	2,6 [0,3-20,6]	0,7
HbSS	33,3 (2)	0,2 [0,03-0,9]	0,04
HbSC	63,6 (7)	0,6 [0,2-1,9]	0,48
<i>P. malariae</i>			
HbAA	10,5 (79)	1	
HbAC	10,1 (23)	1,0 [0,6-1,6]	1,0
HbAS	13,3 (12)	1,3 [0,7-2,5]	0,37
HbCC	33,3 (3)	4,3 [1,0-17,4]	0,06
HbSS	0 (0)	n. d.	1,0
HbSC	27,3 (3)	3,21 [0,8-12,3]	0,1
<i>P. ovale</i>			
HbAA	4,2 (32)	1	
HbAC	8,8 (20)	2,2 [1,2-3,9]	0,01
HbAS	4,4 (4)	1,1 [0,4-3,0]	0,79
HbCC	33,7 (3)	11,3 [2,7-47,2]	0,006
HbSS	0 (0)	n. d.	1,0
HbSC	0 (0)	n. d.	1,0

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

Für HbAC und HbCC wurden im Vergleich zu HbAA keine signifikante Unterschiede in der Parasitendichte ermittelt. Dagegen unterschied sich die Parasitendichte von HbAS signifikant von HbAA. Für HbSS und HbSC wurden niedrigere Parasitendichten ohne signifikante Unterschiede beobachtet (Tab.19).

Tabelle 19: Parasitendichte getrennt nach β -Globingenotypen (Studienpopulation „Northern Region“)

β -Globingenotyp	n	Parasiten/ μ l (Median [Bereich])	p
HbAA	755	635 [16-116421]	
HbAC	227	499 [16-33088]	0,47
HbAS	90	210 [447-4987]	< 0,0001
HbCC	9	1548 [447-4986]	0,14
HbSS	6	31	0,11
HbSC	11	63 [62-2142]	0,27

3.1.4 Einfluss von HbS und HbC auf milde Manifestationen einer *P. falciparum*-Infektion

Die Prävalenzen der β -Globingenotypen unterschieden sich bei nicht infizierten- und submikroskopisch infizierten Kindern nicht (Tab. 20). Auch beiden Vergleichen nicht infizierter und asymptomatisch infizierter Kinder sowie submikroskopisch infizierter und asymptomatisch infizierter Kinder ergaben sich keine wesentlichen Verteilungsungleichgewichte hinsichtlich der Hämoglobingenotypen (Tab. 21 & 22).

Tabelle 20: Vergleich der β -Globingenotypen bei nicht infizierten- und submikroskopisch infizierten Kindern

β -Globingenotyp	Keine Infektion % (n)	Submikr. Infekt. % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	66,7 (180)	69,5 (141)	1	
HbAC	19,6 (53)	17,7 (36)	0,9 [0,5-1,4]	0,63
HbAS	10,4 (28)	8,9 (18)	0,8 [0,4-1,5]	0,63
HbCC	0,4 (1)	1,5 (3)	3,8 [0,4-37,2]	0,33
HbSS	1,5 (4)	0,5 (1)	0,3 [0,04-2,9]	0,39
HbSC	1,5 (4)	2,0 (4)	1,3 [0,3-5,2]	0,74

Submikr. Infekt.: Submikroskopische Infektion; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 21: Vergleich der β -Globingenotypen bei nicht infizierten- und asymptomatisch infizierten Kindern

β -Globingenotyp	Keine Infektion % (n)	Asympt. Infektion % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	66,7 (180)	70,3 (414)	1	
HbAC	19,6 (53)	21,1 (124)	1,02 [0,7-1,5]	1,0
HbAS	10,4 (28)	7,1 (42)	0,6 [0,4-1,1]	1,0
HbCC	0,4 (1)	0,8 (5)	2,2 [0,2-18,7]	0,67
HbSS	1,5 (4)	0,2 (1)	0,1 [0,01-0,98]	0,03
HbSC	1,5 (4)	0,5 (3)	0,3 [0,1-1,5]	0,21

Asympt. Infektion.: Asymptomatische Infektion; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall;

Tabelle 22: Vergleich der β -Globingenotypen bei submikroskopisch- und asymptomatisch infizierten Kindern

β -Globingenotyp	Submikr. Infekt. % (n)	Asympt. Infektion % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	69,5 (141)	70,3 (414)	1	
HbAC	17,7 (36)	21,1 (124)	1,2 [0,8-1,8]	0,53
HbAS	8,9 (18)	7,1 (42)	0,8 [0,4-1,4]	0,44
HbCC	1,5 (3)	0,8 (5)	0,6 [0,1-2,4]	0,43
HbSS	0,5 (1)	0,2 (1)	0,3 [0,02-5,5]	0,44
HbSC	2,0 (4)	0,5 (3)	0,3 [0,06-1,2]	0,08

Submikr. Infekt.: Submikroskopische Infektion; Asympt. Infektion.: Asymptomatische Infektion; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

3.1.5 Klinische Symptome in der Studienpopulation „Northern Region“

Prävalenz und Risikofaktoren für eine Anämie

Der Median der Hb-Konzentration lag bei 10,5 g/dl (Bereich: 4,8-15,9). Bei 71,9% (n = 791) der Kinder wurde eine moderate Anämie (Hb < 11 g/dl) diagnostiziert. Mit zunehmendem Alter nahm die Prävalenz einer moderaten Anämie signifikant ab (Tab. 23; Cochran-Armitage-Trend-Test: p < 0,0001). Eine schwere Anämie (Hb < 5 g/dl) lag bei nur einem Kind mit einer homozygoten Sichelzellerkrankung (HbSS) und einer submikroskopischen *P. falciparum*-Infektion vor.

In der univariaten Analyse des Risikos einer Anämie (Tab. 23) wurde für Kinder in ländlichen im Vergleich zu urbanen Gebieten ein 1,8-faches, für Dreifachinfektionen ein 5,7-faches, für hohe Parasitendichten ein 1,6-faches und für eine Splenomegalie ein 1,5-faches Anämierisiko ermittelt.

Tabelle 23: Einfluss verschiedener Risikofaktoren für eine moderate Anämie (univariate Analyse)

Einflussfaktoren		Anämie % (n)	OR [95% KI]	p-Wert
Wohnort	urban	60,8 (73)	1	
	ländlich	73,3 (718)	1,8 [1,2-2,6]	0,005
Alter (Jahre)	< 2	92,0 (160)	1	
	2 – < 4	75,4 (233)	0,3 [0,1-0,5]	< 0,0001
	4 – < 6	62,6 (201)	0,2 [0,1-0,3]	< 0,0001
	6 – 9	66,6 (197)	0,2 [0,1-0,3]	< 0,0001
Geschlecht	♀	72,7 (403)	1	
	♂	71,1 (388)	0,9 [0,7-1,2]	0,55
Mischinfektion	keine Infektion	67,9 (184)	1	
	<i>P. fal</i> isoliert	73,1 (493)	1,3 [0,9-1,8]	0,11
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i>	62,5 (66)	1,2 [0,7-2,0]	0,52
	<i>P. fal</i> + <i>P. ova</i>	71,7 (20)	0,8 [0,4-1,7]	0,55
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i> + <i>P. ova</i>	92,3 (24)	5,7 [1,3-24,6]	0,007
Parasitendichte	keine Infektion	67,9 (184)	1	
	submikroskopische Infekt.	72,9 (148)	1,3 [0,8-1,9]	0,26
	≤ 1000 Parasiten/μl	70,3 (265)	1,1 [0,8-1,6]	0,55
	> 1000 Parasiten/μl	77,4 (188)	1,6 [1,1-2,4]	0,018
Fieber	nein	72,1 (748)	1	
	ja	68,3 (43)	0,8 [0,5-1,4]	0,56
Splénomegalie	nein	68,4 (442)	1	
	ja	76,6 (343)	1,5 [1,1-2,0]	0,003

P. fal: *P. falciparum*; *P. fal* + *P. mal*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. malariae*; *P. fal* + *P. ova*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. ovale*; *P. fal* + *P. mal* + *P. ova*: *P. falciparum* und *P. malariae* und *P. ovale*; OR: odds ratio; 95 % KI: 95% Konfidenzintervall

Der Einfluss von HbS und HbC auf eine Anämie wurde in der Querschnittsstudie untersucht. In der univariaten Analyse (Tab. 24) wurden weder für HbAC noch für HbCC signifikante Unterschiede in der Hb-Konzentration im Vergleich zu HbAA beobachtet. Kinder mit HbSS oder HbSC wiesen signifikant niedrigere Hb-Konzentrationen (HbSS um 20%, HbSC um 19,5%) auf (Tab. 24).

Tabelle 24: Hämoglobintypen, Anämie und Hämoglobingehalt in der Studienpopulation „Northern Region“ (univariate Analyse)

β-Globingentyp	Anämie % (n)	OR [95% KI]	p	Hb (g/dl) [Median (Bereich)]	p
HbAA	70,7 (534)	1		10,5 (5,1-15,9)	
HbAC	70,5 (160)	1,0 [0,7-1,4]	0,93	10,6 (5,2-13,9)	0,85
HbAS	76,7 (69)	1,4 [0,8-2,3]	0,27	10,1 (6,0-12,8)	0,06
HbCC	100 (9)	n. d.	0,07	10,4 (8,3-11,8)	0,48
HbSS	100 (6)	n. d.	0,19	8,4 (4,8-10,3)	0,004
HbSC	100 (11)	n. d.	0,04	8,5 (6,9-11,4)	0,013

n. d.: nicht definiert; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; Hb: Hämoglobinkonzentration

In der multivariaten Analyse des Risikos einer Anämie (Tab. 25) wurde für Kinder in ländlichen Gebieten gegenüber urbanen ein 1,6-faches, für isolierte *P. falciparum*-Infektionen und Zweifachinfektionen mit *P. falciparum* und *P. malariae* jeweils ein 2,0-faches, für Dreifachinfektionen ein 10,3-faches und bei Splenomegalie ein 1,6-faches Anämierisiko bestimmt. Zudem nahm mit zunehmendem Alter das Risiko einer Anämie kontinuierlich ab ($p < 0,0001$). Für HbAS und HbAC ließ sich, wie zuvor in der univariaten Analyse, auch im multivariaten Modell keine Risikoerhöhung hinsichtlich einer Anämie nachweisen.

Tabelle 25: Einfluss verschiedener Risikofaktoren für eine moderate Anämie in der Studienpopulation „Northern Region“ (multivariate Analyse)

Kovariable (Einflussfaktor)	n	adjustierte OR [95% KI]	p
Wohnort	urban	1	
	ländlich	1,6 [1,0-2,4]	0,04
Alter (Jahre)	< 2	1	
	2-< 4	0,2 [0,1-0,4]	< 0,0001
	4-< 6	0,1 [0,05-0,2]	< 0,0001
	6-9	0,1 [0,06-0,2]	< 0,0001
Geschlecht	♀	1	
	♂	0,9 [0,7-1,2]	0,44
Mischinfektion	keine Infektion	1	
	<i>P. fal</i> isoliert	2,0 [1,4-2,8]	< 0,0001
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i>	2,0 [1,1-3,6]	0,015
	<i>P. fal</i> + <i>P. ova</i>	1,4 [0,6-3,1]	0,43
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i> + <i>P. ova</i>	10,3 [2,3-45,7]	0,02
Fieber	nein	1	
	ja	0,7 [0,4-1,2]	0,22
Splenomegalie	nein	1	
	ja	1,6 [1,2-2,2]	0,001
Genotyp	HbAA	1	
	HbAC	1,2 [0,7-1,4]	0,91
	HbAS	1,6 [0,7-2,1]	0,43

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; *P. fal*: *P. falciparum*; *P. fal* + *P. mal*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. malariae*; *P. fal* + *P. ova*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. ovale*; *P. fal* + *P. mal* + *P. ova*: *P. falciparum* und *P. malariae* und *P. ovale*; Insgesamt wurden 1060 Fälle in die Analyse einbezogen. Bei direkter Abhängigkeit ($p < 0,0001$) der Kovariablen Parasitendichte und Mischinfektion, wurde die Kovariable Parasitendichte aus dem multivariaten Modell entfernt und die Kovariable Mischinfektionen beibehalten.

Prävalenz und Risikofaktoren für eine Splenomegalie

Bei 6 von 1.100 Kindern wurde die Größe der Milz nicht bestimmt. Bei 41% ($n = 448$) der Kinder wurde eine vergrößerte Milz mit einem Wert ≥ 2 (Score nach Hackett) diagnostiziert. Die Prävalenz einer Splenomegalie nahm mit zunehmendem Alter signifikant zu (Tab. 26; Cochran-Armitage-Trend-Test: $p < 0,0001$). 48,2% ($n = 299$) der Kinder mit mikroskopisch nachgewiesener Plasmodieninfektion wiesen eine Splenomegalie auf.

In der univariaten Analyse des Risikos einer Splenomegalie (Tab. 26) wurde für Kinder in ländlichen Gebieten gegenüber urbanen ein 3,6-faches, für isolierte *P. falciparum*-Infektionen ein 2,0-faches, für Infektionen mit *P. falciparum* und *P. ovale* ein 2,8-faches, für Dreifachinfektionen ein 3,2-faches und für submikroskopische Infektionen ein 1,7-faches Risiko errechnet. Bei niedrigen Parasitendichten lag ein 2,4-faches und bei hohen Parasitendichten ein 2,9-faches Risiko für eine Splenomegalie vor. Das höchste Risiko einer Splenomegalie (5,4-fach) hatten Kindern mit *P. falciparum*- und *P. malariae*-Infektionen.

Tabelle 26: Einfluss verschiedener Risikofaktoren für eine Splenomegalie in der Studienpopulation „Northern Region“ (univariate Analyse)

Einflussfaktoren	Splenomegalie % (n)	OR [95% KI]	p
Wohnort	urban	1	
	ländlich	3,6 [2,2-5,9]	< 0,0001
Alter (Jahre)	< 2	1	
	2 – < 4	2,4 [1,5-3,7]	
	4 – < 6	3,1 [2,0-4,8]	
	6 – 9	3,2 [2,1-5,0]	< 0,0001
Geschlecht	♀	1	
	♂	1,0 [0,8-1,2]	0,95
Mischinfektionen	keine Infektion	1	
	<i>P. fal</i> isoliert	2,0 [1,5-2,8]	< 0,0001
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i>	5,4 [3,3-9,0]	< 0,0001
	<i>P. fal</i> + <i>P. ova</i>	2,8 [1,3-5,8]	0,01
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i> + <i>P. ova</i>	3,2 [1,4-7,3]	0,006
Parasitendichte	keine Infektion	1	
	Submikroskop. Infekt.	1,7 [1,1-2,5]	0,01
	≤ 1000 Parasiten/μl	2,4 [1,7-3,4]	< 0,0001
	> 1000 Parasiten/μl	2,9 [2,0-4,2]	< 0,0001
Fieber	nein	1	
	ja	1,3 [0,8-2,2]	0,29

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; *P. fal*: *P. falciparum*; *P. fal* + *P. mal*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. malariae*; *P. fal* + *P. ova*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. ovale*; *P. fal* + *P. mal* + *P. ova*: *P. falciparum* und *P. malariae* und *P. ovale*

Der Einfluss von HbS und HbC auf eine Splenomegalie wurde ebenfalls in der Querschnittstudie untersucht. Kinder mit HbAC, HbCC und HbSS wiesen im Vergleich zu Kindern mit HbAA eine höhere Splenomegalierate ohne signifikante Unterschiede auf (Tab. 27).

Tabelle 27: β -Globingenotypen und Splenomegalie in der Studienpopulation „Northern Region“ (univariate Analyse)

β -Globingenotyp	Splenomegalie % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	39,3 (295)	1	
HbAC	46,7 (106)	1,4 [1,0-1,8]	0,05
HbAS	37,8 (34)	0,9 [0,6-1,5]	0,82
HbCC	62,5 (5)	2,6 [0,6-10,8]	0,28
HbSS	66,7 (4)	3,1 [0,6-17,0]	0,22
HbSC	36,4 (4)	0,9 [0,3-3,0]	1,0

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

Im multivariaten Modell (Tab. 28) wurde für Kinder in ländlichen gegenüber urbanen Gebieten ein 4,2-faches, für isolierte *P. falciparum*-Infektionen ein 1,9-faches und für Zweifachinfektionen mit *P. falciparum*- und *P. malariae* ein 4,4-faches Risiko für eine Splenomegalie ermittelt. Ein signifikanter Einfluss von Infektionen mit *P. falciparum* und *P. ovale* oder Dreifachinfektionen auf eine Splenomegalie, wie zuvor im univariaten Modell nachgewiesen, ließ sich im multivariaten Modell nicht mehr bestätigen. Bei HbAC und HbAS fand sich auch im multivariaten Modell kein Einfluss auf eine Splenomegalie.

Tabelle 28: Einfluss verschiedener Risikofaktoren für eine Splenomegalie in der Studienpopulation „Northern Region“ (multivariate Analyse)

Kovariable (Einflussfaktor)	n	adjustierte OR [95% KI]	p	
Wohnort	urban	115	1	
	ländlich	949	4,2 [2,5-7,0]	< 0,0001
Alter (Jahre)	< 2	166	1	
	2-< 4	301	2,0 [1,3-3,3]	0,01
	4-< 6	311	2,5 [1,6-3,9]	< 0,0001
	6-9	286	2,4 [1,5-3,9]	< 0,0001
Geschlecht	♀	540	1	
	♂	524	1,0 [0,8-1,3]	0,98
Mischinfektion	keine Infektion	259	1	
	<i>P. fal</i> isoliert	662	1,9 [1,3-2,6]	< 0,0001
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i>	88	4,4 [2,5-7,6]	< 0,0001
	<i>P. fal</i> + <i>P. ova</i>	31	2,1 [0,9-4,6]	< 0,07
	<i>P. fal</i> + <i>P. mal</i> + <i>P. ova</i>	24	2,1 [0,9-4,9]	0,1
Fieber	nein	1003	1	
	ja	61	1,3 [0,7-2,2]	0,39
Genotyp	HbAA	747	1	
	HbAC	227	1,4 [1,0-1,9]	0,06
	HbAS	90	1,0 [0,6-1,6]	0,96

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; *P. fal*: *P. falciparum*; *P. fal* + *P. mal*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. malariae*; *P. fal* + *P. ova*: Infektion mit *P. falciparum* und *P. ovale*; *P. fal* + *P. mal* + *P. ova*: *P. falciparum* und *P. malariae* und *P. ovale*; Insgesamt wurden 1064 Fälle in die Analyse einbezogen. Bei direkter Abhängigkeit ($p < 0,0001$) der Kovariablen Parasitendichte und Mischinfektion, wurde die Kovariable Parasitendichte aus dem multivariaten Modell entfernt und die Kovariable Mischinfektionen beibehalten.

Fieber und die Infektion mit P. falciparum

Bei 5,7% (63/1100) der untersuchten Kinder lag Fieber vor. 5,5% (45/824) der Kinder mit einer *P. falciparum*-Infektion wiesen Fieber auf. Bei 6,6% (18/274) der nicht infizierten Kinder lag eine andere Genese vor. Ein Zusammenhang zwischen Fieber und einer *P. falciparum*-Infektion ($p = 0,54$) bzw. Fieber und der Parasitendichte ($p = 0,49$) wurde nicht beobachtet.

3.2 Patienten mit komplizierter Malaria

Als Patienten wurden 290 Kinder mit komplizierter Malaria ausgewählt. 5 Kinder schieden vorzeitig aus der Studie aus. Die Mehrheit der Kinder stammte aus urbanen Gebieten (Tab. 29). Der Median des Alters der Patienten lag bei 24 Monaten (Bereich: 6-102 Monate). Analog zur Kontrollgruppe wurden vier Altersgruppen gebildet (< 2 Jahre; 2-< 4 Jahre; 4-< 6 Jahre; 6-9 Jahre; Tab.29). 2-< 4 jährige Kinder waren mit 44% am häufigsten vertreten.

Tabelle 29: Soziodemographische Kenndaten der Patientengruppe getrennt nach Altersgruppen

	gesamt	Altersgruppe (Jahre)				p
		< 2	2-< 4	4-< 6	6-9	
Altersgruppe % (n)	290	34,8 (101)	44,1 (128)	12,8 (37)	8,3 (24)	
Wohnort urban % (n)	67,5 (191)	52,0 (51)	71,2 (89)	89,2 (33)	78,3 (18)	
ländlich % (n)	32,5 (92)	48,0 (47)	28,8 (36)	10,8 (4)	21,7 (5)	< 0,0001
Verhältnis ♀ : ♂	1,16 : 1	1 : 1	1,1 : 1	1,2 : 1	1,4 : 1	0,46

Von den klinischen Symptomen, die eine komplizierte Malaria definieren, stand eine schwere Anämie mit 54% Häufigkeit im Vordergrund (Tab. 30) Auch Hyperlaktatämie, Prostration, Hyperparasitämie, Ateminsuffizienz, generalisierte Konvulsionen und zerebrale Malaria traten häufig auf. Dagegen waren Hypoglykämie, Ikterus, Herz-Kreislaufversagen und Hämoglobinurie eher selten anzutreffen. Ein Lungenödem oder Gerinnungsstörungen wurden bei keinem der Kinder beobachtet. 11,2 % (n = 32/285) verstarben an den Folgen einer komplizierten Malaria (Tab. 30).

Tabelle 30: Klinische Symptome und Laborparameter bei Kindern mit komplizierter Malaria

Symptome % (n)	gesamt	Altersgruppe (Jahre)				p
		< 2	2-< 4	4-< 6	6-9	
schwere Anämie	54,1 (157)	76,2 (77)	46,9 (60)	35,1 (13)	29,2 (7)	0,0025
Hyperlaktatämie	38,6 (112)	40,6 (41)	32,0 (41)	59,5 (22)	33,3 (8)	0,82
Prostration	32,4 (94)	24,8 (25)	34,4 (44)	40,5 (15)	41,7 (10)	0,17
Hyperparasitämie	24,1 (70)	17,8 (18)	24,2 (31)	35,1 (13)	33,3 (8)	0,1
Ateminsuffizienz	22,4 (65)	28,7 (29)	18,0 (23)	24,3 (9)	16,7 (4)	0,23
Konvulsionen	19,7 (57)	15,8 (16)	20,3 (26)	29,7 (11)	16,7 (4)	0,32
zerebrale Malaria	19,0 (55)	13,9 (14)	20,3 (26)	29,7 (11)	16,7 (4)	0,19
Hypoglykämie	12,0 (33)	7,1 (7)	13,3 (16)	25,7 (9)	4,3 (1)	0,31
Ikterus	11,0 (32)	1,0 (1)	11,7 (15)	24,3 (9)	29,2 (7)	< 0,0001
Herz-Kreislaufversagen	3,4 (10)	4,0 (4)	2,3 (3)	8,1 (3)	0 (0)	0,28
Hämoglobinurie	2,8 (8)	0 (0)	3,1 (4)	5,4 (2)	8,3 (2)	0,08
Lungenödem	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Gerinnungsstörung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Letalität	11,2 (32)	9,3 (9)	11,8 (15)	13,5 (5)	12,5 (3)	0,92

Signifikanter Trend innerhalb der Altersgruppen (Cochran-Armitage-Trend-Test ($p < 0,05$)).

3.2.1 Prävalenz der β -Globingenotypen bei Kindern mit komplizierter Malaria

In der Patientengruppe ($n = 290$) konnte der β -Globingenotyp bei 289 Kindern bestimmt werden. HbCC, HbAS und HbSC kamen in der Patientengruppe mit komplizierter Malaria nicht vor (Tab. 31). Die Verteilung der β -Globingenotypen wich bei Kindern mit komplizierter Malaria signifikant vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ab ($p < 0,0001$).

In der Patientengruppe konnten für HbSS eine signifikant niedrigere Parasitendichte nachgewiesen werden. HbAC beeinflusste die Parasitendichte dagegen nicht (Tab. 32).

Tabelle 31: Prävalenzen der β -Globingenotypen in der Patientengruppe

	n	β -Globingenotyp % (n)					
		HbAA	HbAC	HbAS	HbCC	HbSS	HbSC
komplizierte Malaria	290	83,0 (240)	15,9 (46)	0 (0)	0 (0)	1,0 (3)	0 (0)

Tabelle 32: Parasitendichten in der Patientengruppe getrennt nach β -Globingenotypen

β -Globingenotyp	Parasiten/ μ l (Median [Bereich])	p
HbAA	74246 [15-1524000]	
HbAC	44911 [16-1598000]	0,19
HbSS	2400 [74-2704]	0,02

3.2.2 Einfluss von HbS und HbC auf die Manifestation einer komplizierte Malaria

Der Einfluss von HbS und HbC auf eine komplizierte Malaria wurde in einem uni- und einem multivariaten Modell untersucht. Dazu wurden im Sinne einer unverbundenen Fall-Kontrollstudie die Häufigkeiten der β -Globingenotypen bei den 289 Patienten mit schwerer Malaria mit denen der Studienpopulation der „Northern Region“ verglichen. Diese fungierte als Kontrollgruppe. Als Referenzkategorie wurde wiederum der Genotyp HbAA gewählt.

Mit der untersuchten Fallzahl von 1358 Probanden kann bei der durchschnittlich erhobenen Malariaprävalenz von 19,3% (Varianz: 0,006602) der durchgeführte χ^2 -Test auf dem 5%-Signifikanzniveau mit einer Wahrscheinlichkeit von 99% einen tatsächlich vorhandenen Unterschied der Malariaprävalenz zwischen den häufigsten Genotypen nachweisen (Studienpower = 99%).

Die Wohn- und Altersstruktur der Patienten und der Kontrollgruppe unterschieden sich signifikant (beide Einzelvergleiche: $p < 0,0001$). Geschlechtsspezifische Differenzen wurden nicht nachgewiesen ($p = 0,32$).

In der univariaten Analyse (Tab. 33) wurde der Genotyp HbAC signifikant seltener in der Gruppe mit komplizierter Malaria nachgewiesen. Für HbAC wurde ein Schutz vor einer komplizierten Malaria mit einer Risikoreduktion um 36% ermittelt. HbAS kam in der Patientengruppe mit komplizierter Malaria nicht vor. Der Unterschied im Vergleich zu HbAA war signifikant. Auch HbCC und HbSC kamen in der Patientengruppe mit komplizierter Malaria nicht vor. Signifikante Häufigkeitsunterschiede zu HbAA bestanden nicht.

Tabelle 33: Verteilung der β -Globingenotypen in der Patienten- und Kontrollgruppe (univariate Analyse)

β -Globingenotyp	Kontrollgruppe % (n)	Patienten % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	68,8 (755)	83,0 (240)	1	
HbAC	20,7 (227)	15,9 (46)	0,64 [0,4-0,9]	0,01
HbAS	8,2 (90)	0 (0)	n. d.	< 0,0001
HbCC	0,8 (9)	0 (0)	n. d.	0,12
HbSS	0,5 (6)	1,0 (3)	1,6 [0,4-6,3]	0,46
HbSC	1,0 (11)	0 (0)	n. d.	0,08

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

In einem zweiten Schritt wurde der Einfluss mehrerer Faktoren auf eine komplizierte Malaria in einem logistischen Regressionsmodell (Tab. 34) untersucht. Als Kovariablen wurden neben den β -Globingenotypen, das Alter, der Wohnort und das Geschlecht in die Analyse einbezogen.

Wie zuvor im univariaten Modell lag auch im Modell der logistischen Regression für HbAC und HbAS ein Schutz vor einer komplizierten Malaria vor. Dementsprechend reduzierte sich das Risiko, an einer komplizierten Malaria zu erkranken, für Kinder mit HbAC um 35% und für Kinder mit HbAS um 98%. Ein signifikanter Einfluss der Genotypen HbCC, HbSS und HbSC konnte auch im multivariaten Modell nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 34: Einfluss der β -Globingenotypen auf eine komplizierte Malaria (multivariate Analyse)

Kovariable		adjustierte OR [95% KI]	p
Genotyp	HbAA	1	
	HbAC	0,65 [0,4-0,9]	0,02
	HbAS	0,02 [0,0001-0,1]	< 0,0001
	HbCC	0,3 [0,002-2,5]	0,31
	HbSS	1,4 [0,3-5,4]	0,62
	HbSC	0,2 [0,001-1,3]	0,1
Alter		0,97 [0,96-0,97]]	< 0,0001
Geschlecht	♀	1	
	♂	0,8 [0,6-1,1]	0,26

OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall; Insgesamt wurden 1387 Fälle in die Analyse einbezogen. Bei direkter Abhängigkeit der Kovariablen Alter und Wohnort ($p = 0,004$) wurde die Kovariable Wohnort aus dem multivariaten Modell entfernt und die Kovariable Alter beibehalten.

Weiter wurde untersucht, ob HbS und HbC die Progression einer submikroskopischen- oder asymptomatischen Infektion in eine komplizierte Malaria beeinflussen. Zusätzlich wurde ermittelt, ob HbS und HbC bei Kindern mit komplizierter Malaria seltener vorkommt als bei exponierten nicht infizierten Kindern. HbAC wurde bei Kindern mit komplizierter Malaria signifikant seltener als bei Kindern mit einer asymptomatischen Infektion nachgewiesen. Das Risiko, aus einer asymptomatischen Infektion eine komplizierte Malaria zu entwickeln, reduzierte sich um 36% (Tab. 35). Auch im Vergleich zu nicht infizierten Kindern wurde HbAC bei Kindern mit komplizierter Malaria seltener, jedoch ohne signifikante Unterschiede beobachtet (Tab. 35). HbCC lag seltener bei Kindern mit komplizierter Malaria als bei submikroskopisch infizierten Kindern vor. Auch hier waren die Unterschiede nicht signifikant (Tab. 36).

HbAS wurde bei keinem der Kinder mit komplizierter Malaria beobachtet. Die Unterschiede in der Häufigkeit waren im Vergleich zu nicht infizierten Kindern (Tab. 34), submikroskopisch infizierten Kindern (Tab. 36) und Kindern mit einer asymptomatischen Infektion (Tab. 37) signifikant.

Tabelle 35: Vergleich der β -Globingenotypen bei nicht infizierten Kindern und bei Kindern mit einer komplizierten Malaria

β -Globingenotyp	Keine Infektion % (n)	Kompl. Malaria % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	66,7 (180)	83,0 (240)	1	
HbAC	19,6 (53)	15,9 (46)	0,6 [0,4-1,0]	0,06
HbAS	10,4 (28)	0 (0)	n. d.	< 0,0001
HbCC	0,4 (1)	0 (0)	n. d.	0,43
HbSS	1,5 (4)	1,0 (3)	0,6 [0,1-2,5]	0,47
HbSC	1,5 (4)	0 (0)	n. d.	0,04

Kompl. Malaria: Komplizierte Malaria; n. d. nicht definiert; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 36: Vergleich der β -Globingenotypen bei Kindern mit einer submikroskopischen Infektion und bei Kindern mit einer komplizierten Malaria

β -Globingenotyp	Submikr. Infekt. % (n)	Kompl. Malaria % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	69,5 (141)	83,0 (240)	1	
HbAC	17,7 (36)	15,9 (46)	0,8 [0,5-1,2]	0,26
HbAS	8,9 (18)	0 (0)	n. d.	< 0,0001
HbCC	1,5 (3)	0 (0)	n. d.	0,05
HbSS	0,5 (1)	1,0 (3)	1,8 [0,2-17,1]	1,0
HbSC	2,0 (4)	0 (0)	n. d.	0,02

Submikr. Infekt.: Submikroskopische Infektion; Kompl. Malaria: Komplizierte Malaria; n. d. nicht definiert; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

Tabelle 37: Vergleich der β -Globingenotypen bei Kindern mit einer asymptomatischen Infektion und bei Kindern mit einer komplizierten Malaria

β -Globingenotyp	Asympt. Infektion % (n)	Kompl. Malaria % (n)	OR [95% KI]	p
HbAA	70,3 (414)	83,0 (240)	1	
HbAC	21,1 (124)	15,9 (46)	0,64 [0,4-0,9]	0,02
HbAS	7,1 (42)	0 (0)	n. d.	< 0,0001
HbCC	0,8 (5)	0 (0)	n. d.	0,16
HbSS	0,2 (1)	1,0 (3)	5,2 [0,5-50,0]	0,14
HbSC	0,5 (3)	0 (0)	n. d.	0,56

Asympt.. Infektion: Asymptomatische Infektion; Kompl. Malaria: Komplizierte Malaria; n. d. nicht definiert; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen klinischen Symptomen einer komplizierten Malaria und den β -Globingenotypen wurde weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse (Einbeziehung der Kovariablen Alter, Wohnort und Geschlecht) ermittelt. Auch die Letalität wurde weder durch HbAC noch durch HbSS beeinflusst. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tab. 38 dargestellt.

Tabelle 38: β -Globingenotypen und klinische Symptome einer komplizierten Malaria (univariate Analyse)

klinische Symptome	β -Globingenotyp	% (n)	OR [95% KI]	p
Schwere Anämie	HbAA	82,1 (128)	1	
	HbAC	16,0 (25)	1,0 [0,6-2,0]	1,0
	HbSS	1,9 (37)	n. d.	0,25
Zerebrale Malaria	HbAA	83,6 (46)	1	
	HbAC	14,5 (8)	0,9 [0,4-2,0]	1,0
	HbSS	1,8 (1)	2,1 [0,2-23,8]	0,48
Hyperlaktatämie	HbAA	80,4 (90)	1	
	HbAC	17,9 (20)	1,3 [0,7-2,4]	0,51
	HbSS	1,8 (2)	3,3 [0,3-37,3]	0,56
Prostration	HbAA	83,0 (78)	1	
	HbAC	17,0 (16)	1,1 [0,6-2,2]	0,86
	HbSS	0 (0)	n. d.	0,55
Hyperparasitämie	HbAA	88,6 (62)	1	
	HbAC	11,4 (8)	0,6 [0,3-1,4]	0,26
	HbSS	0 (0)	n. d.	0,57
Ateminsuffizienz	HbAA	73,8 (48)	1	
	HbAC	23,1 (15)	1, [0,97-3,9]	0,08
	HbSS	3,1 (2)	8,0 [0,7-90,1]	0,11
Generalisierte Konvulsionen	HbAA	87,7 (50)	1	
	HbAC	12,3 (7)	0,7 [0,3-1,6]	0,43
	HbSS	0 (0)	n. d.	1,0
Hypoglykämie	HbAA	84,8 (28)	1	
	HbAC	12,1 (4)	0,7 [0,2-2,2]	0,78
	HbSS	3,0 (1)	3,6 [0,3-40,9]	0,33
Ikterus	HbAA	71,9 (23)	1	
	HbAC	25,0 (8)	2,0 [0,8-4,7]	0,12
	HbSS	3,1 (1)	4,7 [0,4-54,0]	0,27
Herz-Kreislaufversagen	HbAA	100 (10)	1	
	HbAC	0 (0)	n. d.	0,37
	HbSS	0 (0)	n. d.	1,0
Hämoglobinurie	HbAA	87,5 (7)	1	
	HbAC	12,5 (1)	0,7 [0,09-6,2]	1,0
	HbSS	0 (0)	n. d.	1,0
Letalität	HbAA	87,1 (27)	1	
	HbAC	12,9 (4)	0,7 [0,2-2,1]	0,8
	HbSS	0 (0)	n. d.	1,0

n. d. nicht definiert; OR: odds ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall