

7. Zusammenfassung

Die Infektion mit *Plasmodium falciparum*, dem Erreger der Malaria tropica, ist in vielen Endemiegebieten die Regel. Das Spektrum der Manifestation reicht von den häufigen a- oder oligosymptomatischen Infektionen über die unkomplizierte Erkrankung bis hin zum Vollbild der schweren und komplizierten Malaria. Nach wie vor ist die Malaria eine der führenden Todesursachen im Afrika südlich der Sahara. Risikogruppen sind Kinder und Schwangere. Anfälligkeit und Manifestation zeigen deutliche inter-individuelle Variabilität und werden unter anderem durch erworbene Immunität, humangenetische Polymorphismen, Parasitenvirulenz sowie durch exogene Faktoren wie residuelle Medikamentenspiegel bestimmt.

Grundlage der hier zusammengefassten Arbeiten war die Frage nach der Bedeutung parasitärer, humangenetischer und exogener Determinanten für die Manifestation der Malaria bei unterschiedlichen Risikogruppen im tropischen Afrika. In verschiedenen Studienformen wurden Kinder mit asymptomatischer Infektion, unkomplizierter Erkrankung oder schwerer Malaria sowie Schwangere in Nigeria und Ghana untersucht. Zu den erfassten Wirtsfaktoren zählten Erythrozytenvarianten (HbS, HbC, α^+ -Thalassämie, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel) und Promoterpolymorphismen von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-10 (IL-10) sowie der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase Typ 2 (NOS2). Isolate von *P. falciparum* wurden für die Gene der hochpolymorphen Merozoitenoberflächenproteine (*msp1*, *msp2*) und für Medikamentenresistenz vermittelnde Mutationen (*pfert*, *pfmdr1*, *pfdhfr*, *pfdhps*) typisiert. Als exogener Faktor wurde die Anwesenheit residueller Malariamedikamente (Chloroquin, Pyrimethamin) im Blut berücksichtigt.

Die Anwendung von Verfahren der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zur Diagnostik der Infektion mit *Plasmodium* wies zwei wesentliche Vorteile gegenüber konventioneller Mikroskopie auf. Einerseits zeigte sich eine hohe Sensitivität beim Nachweis von Infektionen mit *P. malariae* und *P. ovale* [M3]. Andererseits wurde das häufige Auftreten submikroskopischer Infektionen, also von Parasitämien unterhalb der Nachweisgrenze der Mikroskopie, bei Kindern verifiziert [M3] und ihre klinische Bedeutung insbesondere für die Anämie festgestellt [M4, M7]. Bei Schwangeren wurden submikroskopische Infektionen erstmals beschrieben [M8]. Sie finden ihr morphologisches Korrelat in plazentaren Parasitämien und tragen zu Anämie [M15] und Frühgeburtslichkeit bei.

Bei der Typisierung von *msp1* und *msp2* konnte kein konstantes Merkmal parasitärer Virulenz beobachtet werden. Untersuchungen von asymptomatischen Kindern, von Kindern

mit unkomplizierter Malaria und von Schwangeren zeigten jedoch, dass eine hohe Multiplizität bzw. Polyklonalität der Infektion mit *P. falciparum* einen Risikofaktor für eine Malaria-assoziierte Anämie darstellt [M6, M14, M18]. Damit wurde nachgewiesen, dass dem postulierten Schutz vor nachfolgenden Malariaepisoden durch die Persistenz polyklonaler Infektionen (*Prämunitio*n) deren Anteil am Krankheitsgeschehen gegenübersteht. Ein konstanter parasitärer Virulenzfaktor ist die Resistenz gegenüber den gebräuchlichen Malariamedikamenten Chloroquin und Pyrimethamin. Sowohl in Nigeria als auch in Ghana wurde beobachtet, dass die Anwesenheit meist niedriger Blutkonzentrationen insbesondere von Chloroquin bei Kindern die Regel ist [M7, M19]. In den Studiengebieten war parasitäre Resistenz häufig [M5, M12, M16, M19, M20], resultierte zum Teil aus der Selektion durch subkurative Medikamentenspiegel [M12, M13, M19] und besass biologische Relevanz. So reduzierte in Ghana die Anwesenheit von Chloroquin die Multiplizität der Infektion mit *P. falciparum* nur dann, wenn genotypisch sensible Parasiten vorlagen [M13]. Zudem stieg bei Schwangeren unter Pyrimethamin-Chemoprophylaxe das Ausmass an Malaria-assoziiierter Anämie mit dem Grad der Medikamentenresistenz [M12].

Der klassische, gegen Malaria protektive Polymorphismus ist die Sichelzellanlage (HbAS). Im Norden Ghanas war diese mit einer rund 90%-igen Reduktion des Risikos schwerer Malaria assoziiert [M23]. Die schwere Anämie herrscht dort als Manifestationsform der schweren Malaria bei Kindern vor [M22]. Wir konnten zeigen, dass die in dieser Region häufigere Variante, Hämoglobin C, in heterozygoter Ausprägung (HbAC) das Risiko schwerer Malaria und schwerer Malaria-assoziiierter Anämie jeweils um etwa 50% reduziert [M23]. Kein Einfluss wurde jedoch für die Malaria in der Schwangerschaft [M9] oder auf das parasitäre Genotypmuster [M21] festgestellt.

Die milde afrikanische Form des G6PD-Mangels wurde bei einem Drittel ghanaischer Schwangerer nachgewiesen. Heterozygoter G6PD-Mangel war mit einer verminderten Prävalenz von *P. falciparum* und weniger Malaria-assoziiierter Anämie assoziiert [M17]. Dieser Effekt war bei Multiparae und im letzten Trimenon ausgeprägt, was auf eine Wechselwirkung zwischen der Enzymopathie und der Entwicklung protektiver Immunität in der Schwangerschaft hindeutet.

Vorbeschriebene protektive Effekte von NOS2-Promoterpolymorphismen und schwerer Malaria konnten nicht bestätigt werden. Zwar zeigten sich Assoziationen mit schwerer Malaria, Hyperparasitämie und Sterblichkeit [M24]. Verteilungsungleichgewichte zwischen den Polymorphismen legen aber nahe, dass haplotypische Kopplungen zwischen den typisierten Mutationen und weiteren, nicht erfassten Varianten bestehen und den Verlauf der Ma-

laria beeinflussen können. Eigene unveröffentlichte Studien zu den Promoterpolymorphismen von TNF- α und IL-10 zeigen, dass diese zwar keinen wesentlichen Effekt auf die Infektion oder die Entwicklung einer schweren Malaria haben. Beim Vorliegen dieses Krankheitsbilds ging aber die abgeleitete phänotypische Überproduktion von IL-10 seltener, eine spezielle TNF- α Promotervariante dagegen häufiger mit schwerer Anämie einher.

Unter den Wirtsfaktoren lag der Schwerpunkt der Untersuchungen auf der α^+ -Thalassämie. Diese hereditäre, quantitative Störung der Hämoglobinsynthese betrifft in Westafrika ungefähr ein Drittel der Bevölkerung und geht in homozygoter Ausprägung mit einer milden mikrozytären Anämie einher [M1]. In Nigeria ergaben sich Hinweise auf ein milderes Ausmass Malaria-assoziiertes Anämie bei Vorliegen dieser Disposition [M2]. Dies bestätigte sich bei Schwangeren in Ghana [M9]. In Nigeria zeigte sich die Bedeutung residueller Medikamentenspiegeln bei infektionsepidemiologischen Untersuchungen. Bei Kindern mit Chloroquin im Blut war eine α^+ -Thalassämie mit erhöhten Parasitendichten vergesellschaftet, bei Kindern ohne Medikamentenspiegel verhielt es sich umgekehrt [M10]. Ungeachtet dessen konnten wir erstmals zeigen, dass die heterozygote α^+ -Thalassämie in Afrika mit einer signifikanten Reduktion des Risikos einer schweren Malaria assoziiert ist [M25]. Es bestehen Hinweise, dass die simultane Infektion mit *P. malariae* die Manifestation der Malaria tropica mildert. Tatsächlich wurde bei Schwangeren mit α^+ -Thalassämie eine Selektion von *P. malariae* beobachtet [M11]. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Multiplizität der Infektion und der α^+ -Thalassämie festgestellt; das parasitäre Genotypmuster wich aber von Isolaten α -Globin-normaler Probanden ab [M21]. Unklar ist, ob dies die Selektion relativ avirulenter Erreger widerspiegelt.

Die hier zusammengefassten Arbeiten illustrieren das nach wie vor hohe Ausmass an Prävalenz, Morbidität und Mortalität von *P. falciparum* im Afrika südlich der Sahara. Neben einer hohen Multiplizität der Infektion muss Medikamentenresistenz als klinisch relevantes parasitäres Merkmal erachtet werden. Eine Reihe von vorwiegend erythrozytären Polymorphismen reduziert das Risiko der Malaria auf offensichtlich unterschiedlichen Ebenen des Krankheitsgeschehens. Erstmals konnten wir einen Schutz vor schwerer Malaria infolge heterozygoter α^+ -Thalassämie in Afrika südlich der Sahara nachweisen. Ihre hohe Prävalenz in den dortigen Endemiegebieten resultiert mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Selektion aufgrund dieser protektiven Eigenschaft.