

3. Ergebnisse

3.1. Klassifizierung der Studiengruppe und klinische Befunde

Die Studiengruppe umfasste 140 Kinder, die sofort nach der Geburt rekrutiert wurden und bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres an der Studie teilnahmen. In der Tabelle 3.1. sind Befunde und wichtige klinische Parameter der Kinder bei Geburt zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Basisdaten bei Geburt:

Basisparameter	
Anzahl (n)	140
Geschlecht m/w (%)	72 (51.4)/68 (48.6)
Gestationsalter in Wochen, Median [Bereich]	38.0 [32-42]
Frühgeburtlichkeit (%)	23/134 (17.2)
Geburtsgröße (cm) Mtw. \pm Stabw.	48.5 \pm 2.6
Geburtsgewicht (g) Mtw. \pm Stabw.	2856 \pm 481
geringes Geburtsgewicht (< 2500 g) (%)	28/139 (20.1)
Fieber (%)	8/140 (5.7)
Infektion mit <i>P. falciparum</i> (PCR positiv)	0/140
Nachweis von <i>P. falciparum</i> durch Mikroskopie	0/140
Hb (g/dl); Mtw. \pm Stabw.	16.8 \pm 2.0
Wohnort: Stadtzentrum/Peripherie/Regenwald (%)	65 (46.4)/50 (35.7)/25 (17.9)

m: männlich; w: weiblich; Mtw.: Mittelwert; Stabw.: Standardabweichung; PCR: *P. falciparum*-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion; Hb: Hämoglobinkonzentration (g/dl);

3.1.1. Klinische Befunde bei Geburt

Bei keinem der 140 Kinder konnte bei Geburt eine *P. falciparum*-Infektion oder eine klinisch-manifeste Malaria nachgewiesen werden. Anämien, definiert als Hämoglobinkonzentrationen von < 14 g/dl, lagen bei 7.9 % (11/140) der Kinder vor.

3.1.2. Klinische Befunde zwischen der 4. und 52. Lebenswoche

Nach der Geburt wurden die Kinder im Abstand von vier Wochen untersucht. Außerdem brachten die Mütter ihre Kinder bei Erkrankungen jedweder Ursache außerhalb des regulären Termins zur Diagnostik und Therapie ins Studienlabor. Die klinischen Befunde dieser insgesamt

3. ERGEBNISSE

2161 Besuchstermine, bestehend aus 1762 Monatsbesuchen und 399 Extrabesuchen, sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Jedes Kind wies im Schnitt 12.6 Monats- und 2.9 Extrabesuche auf.

Tabelle 3.2: Basisdaten von der 4.–52. Lebenswoche:

Häufigkeiten:	Kinder		Besuche	
Fieber (%)	114/140	(81.4)	256/2161	(11.9)
Splenomegalie (%)	48/140	(34.3)	110/2161	(5.1)
symptomatische Erkrankung (%)	137/140	(97.9)	587/2161	(27.2)
Anämie (%)	140/140	(100)	1560/1989	(78.4)
a) moderate Anämie:	140/140	(100)	1498/1989	(75.3)
b) schwere Anämie:	33/140	(23.6)	62/1989	(3.1)
PCR positiv (%)	93/140	(66.4)	447/1833	(24.4)
Parasiten in der Mikroskopie (%)	89/140	(63.5)	314/2054	(15.3)
Malaria (%)	60/140	(42.9)	98/2054	(4.8)
Fieber und PCR positiv (%)	63/140	(45)	110/1833	(6.0)
Splenomegalie und PCR positiv (%)	38/140	(27.1)	80 /105	(76)
symptomat. Erkrankung und PCR positiv (%)	66/140	(47.1)	117/1833	(6.4)
Anämie und PCR positiv (%)	88/140	(62.9)	407/1808	(22.5)
a) moderate Anämie	88/140	(62.9)	364/1808	(20.1)
b) schwere Anämie	25/140	(17.9)	43/1808	(2.4)

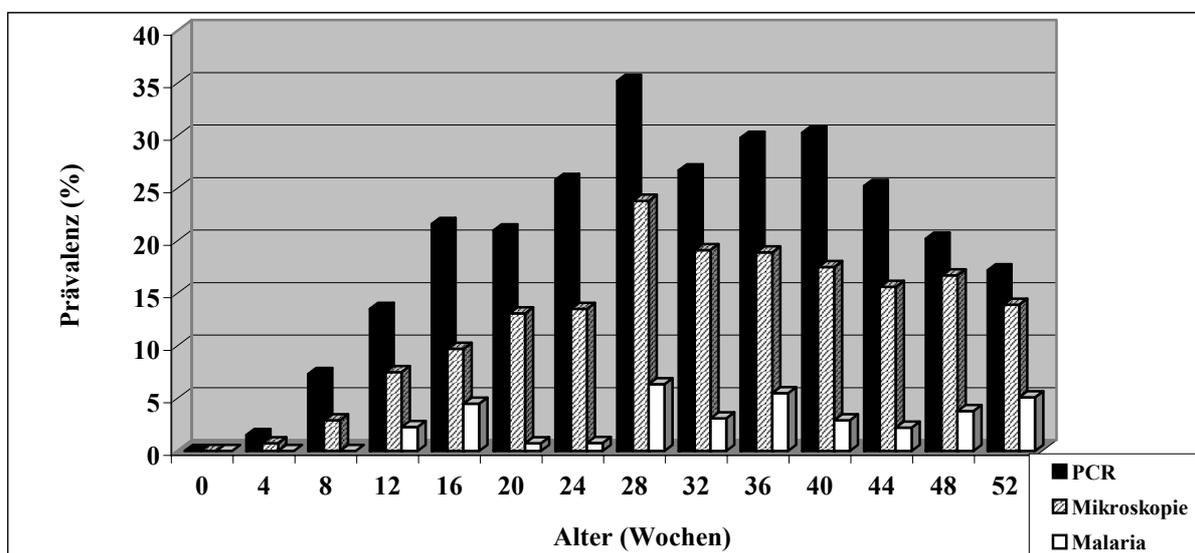
PCR: *P. falciparum*-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion; moderate Anämie: Hb < 11 g/dl ≥ 7g/dl; schwere Anämie: Hb < 7 g/dl; Malaria: mindestens 1 mikroskop. Parasit + Fieber; Definition Symptom: s.u.

Fieber stieg in den Punktprävalenzen je Lebensmonat diskontinuierlich von der Geburt (5.7 % der Kinder) bis zur 52. Lebenswoche (10.2 % der Kinder) an. Trotz seines seltenen Auftretens im ersten Lebensjahr wiesen es fast alle Kinder zu einem bestimmten Zeitpunkt auf. Eine Vergrößerung der Milz war insgesamt nur sehr selten zu beobachten. Unter dem Sammelbegriff „Symptome“ wurden klinische Auffälligkeiten wie Krampfanfälle, Essensverweigerung, Erbrechen, Durchfall, Blässe, gelbliches Hautkolorit oder eine Infektion der oberen Atemwege zusammengefasst. Sie traten bei 1/4 aller Besuche auf und fast alle Kinder erkrankten an mindestens einem von ihnen im Verlauf des ersten Lebensjahres. Alle 140 Probanden wiesen mindestens einmal eine Anämie auf, die sich meist in Form einer moderaten Anämie manifestierte.

3.2. Punktprävalenzen und Merkmale der *Plasmodium falciparum*-Infektion in der Studiengruppe

Bei den insgesamt 2161 Besuchen konnten 2054 Präparate eindeutig mikroskopisch beurteilt werden; es waren 1833 PCR-Ergebnisse vorhanden. Die durch PCR ermittelte Infektionshäufigkeit lag mit 24.4 % (447/1833) deutlich über der von 15.3 % (314/2054), die anhand der Mikroskopie festgestellt wurde ($p < 0.0001$, McNemar-Test). Die Punktprävalenzen der durch die PCR und Mikroskopie nachgewiesenen *P. falciparum*-Infektion und der klinisch-manifesten Malaria sind in Abb. 1 dargestellt. Es wurden nur die Monatsbesuche berücksichtigt.

Abbildung 1: Punktprävalenzen der *P. falciparum*-Infektion und klinisch-manifesten Malaria in Abhängigkeit vom Alter

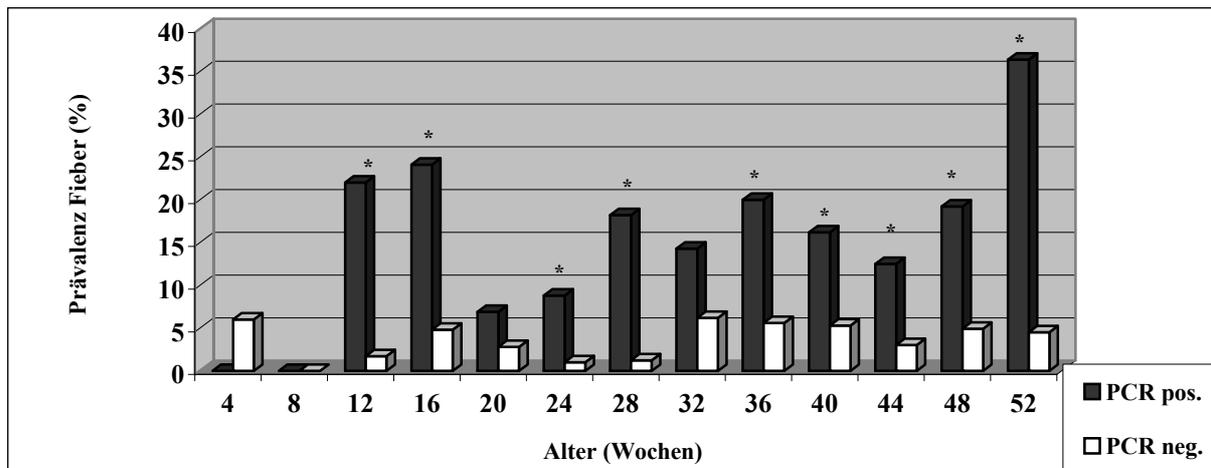


Je Lebensmonat wurden zwischen 129 und 140 Kinder untersucht. Jedes Kind geht mit einem Besuch/Monat ein.

Die Punktprävalenzen der Infektion erreichten ihr Maximum in der 28. Lebenswoche und fielen danach bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres wieder ab (Abb.1). Eine klinisch-manifeste Malaria wurde nur selten diagnostiziert und wies keinen klaren altersabhängigen Verlauf auf. Fieber war trotz seiner Seltenheit (1/4 der Besuche mit positivem PCR- und 1/3 mit positivem Mikroskopie-Ergebnis) hochsignifikant mit einer *P. falciparum*-Infektion assoziiert ($p < 0.0001$, GEE). Es trat nur in 4 % der Fälle in Verbindung mit einem negativen PCR-Ergebnis auf.

Auch in den einzelnen Lebensmonaten lagen die Punktprävalenzen des *P. falciparum*-assoziierten Fiebers immer über denen des Fiebers anderer Genese (Abb. 2).

Abbildung 2: Punktprävalenzen des Fiebers in Abhängigkeit von einer *P. falciparum*-Infektion im ersten Lebensjahr

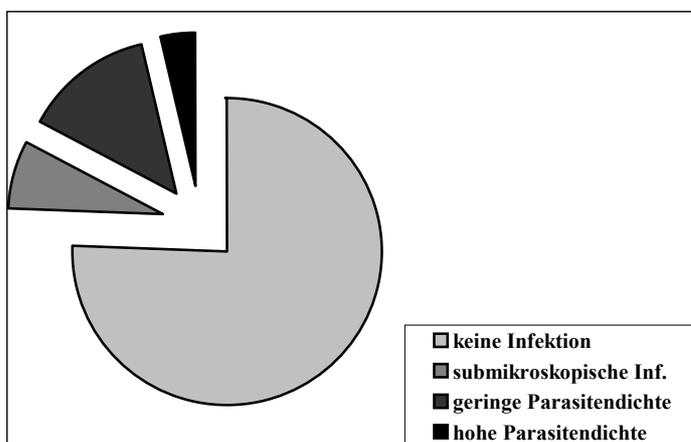


*: signifikanter Unterschied/Lebensmonat ($p < 0.05$).

Von den 314 positiven Mikroskopie-Ergebnissen im gesamten Untersuchungszeitraum wies der überwiegende Teil (247 = 78.7 %) geringe Parasitendichten von < 5000 Parasiten/ μ l Blut und nur ein kleiner Teil (67 = 21.3 %) hohe Parasitendichten von ≥ 5000 Parasiten/ μ l Blut auf. Diese mikroskopisch-nachgewiesenen Parasitämien bewegten sich zwischen 13.5 und 159984 Plasmodien/ μ l Blut.

Durch die Kombination der Ergebnisse der Mikroskopie und der PCR wurden 4 Kategorien gebildet. Danach lag bei 1386 (75.6 %) Besuchen keine Infektion vor. Bei 133 (7.3 %) konnte eine submikroskopische Infektion ermittelt werden. Niedrige Parasitendichten lagen bei 247 (13.5 %) und hohe bei 67 (3.7 %) Besuchen vor (Abb. 3).

Abbildung 3: Verteilung kategorisierter Parasitendichten bei 1833 Einzelbesuchen von 140 Kindern im ersten Lebensjahr

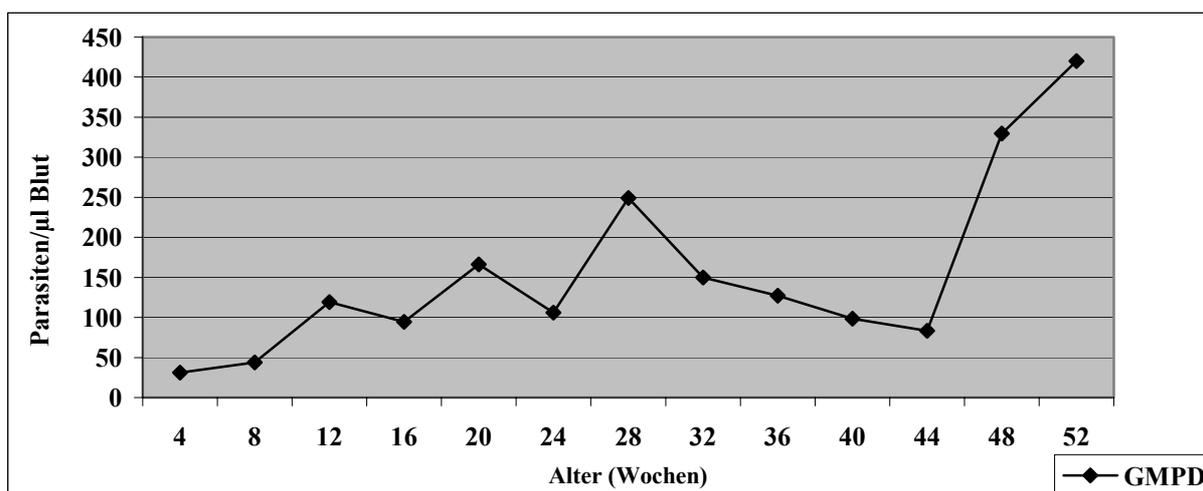


- keine Infektion: PCR negativ
- submikroskopische Infektion: PCR positiv, kein mikroskopischer Parasitennachweis
- geringe PD: < 5000 Plasmodien/ μ l Blut
- hohe PD: ≥ 5000 Plasmodien/ μ l Blut

3. ERGEBNISSE

Die Parasitendichten/ μl Blut sind in Abb. 4 als geometrisches Mittel je Lebensmonat dargestellt. Sie wurden aus den Werten der Monatsbesuche der Kinder mit einem positiven PCR-Ergebnis berechnet. Submikroskopische Infektionen gingen in die Berechnungen mit einer Dichte von 5 Plasmodien/ μl Blut ein.

Abbildung 4: Geometrisches Mittel der Parasitendichten/ μl Blut im ersten Lebensjahr



Jedes Kind geht mit nur einem Wert/Monat in die Berechnungen ein.

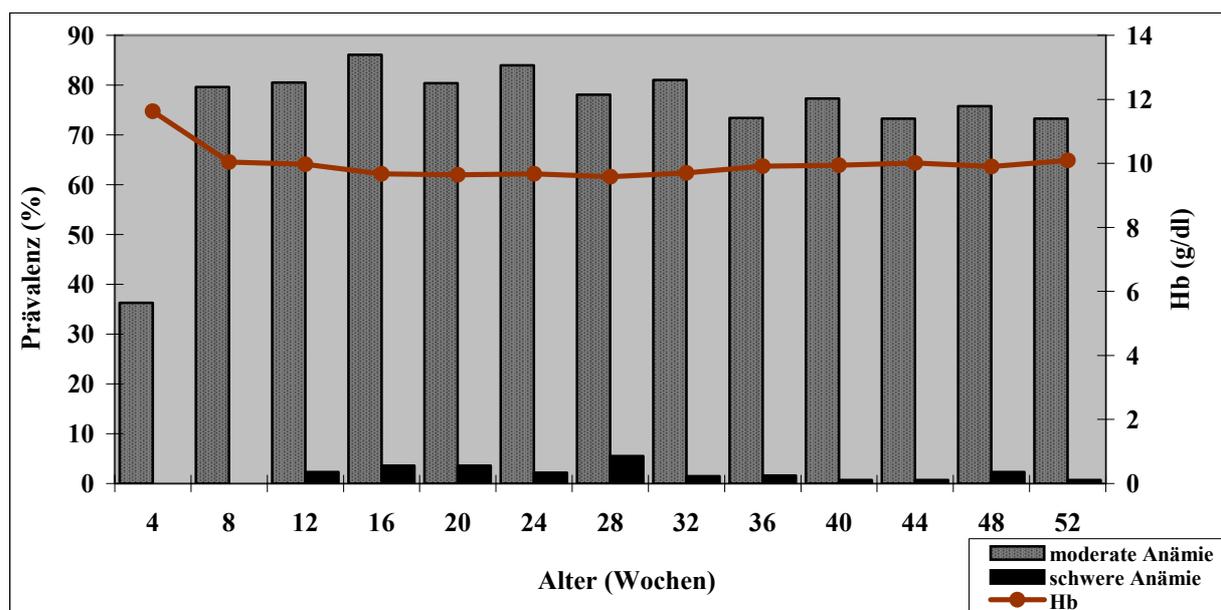
Die Parasitendichten stiegen zwar von der 4. bis zur 52. Lebenswoche diskontinuierlich an, es konnten jedoch weder zwischen den angrenzenden Lebensmonaten noch zwischen der 4. und 52. Lebenswoche signifikante Unterschiede festgestellt werden (Abb. 4).

Die im Kapitel 3.1. beschriebenen Symptome traten im Untersuchungszeitraum häufig und auch ohne Anwesenheit von *P. falciparum* auf. Trotzdem waren sie jedoch hochsignifikant ($p < 0.0001$, GEE) mit einer *Plasmodium falciparum*-Infektion verbunden. Zwar wiesen mit *P. falciparum*-infizierte Kinder nur selten eine Splenomegalie auf, allerdings wurde bei 76 % der Besuche, bei denen eine vergrößerte Milz diagnostiziert wurde, auch eine *P. falciparum*-Infektion nachgewiesen.

3.3. Hämatologische Parameter

Von der Geburt bis zur 8. Lebenswoche zeigte sich ein deutlicher Abfall des Hämoglobingehaltes. Er verblieb bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres auf einem annähernd gleich bleibenden, niedrigen Niveau (Abb. 5).

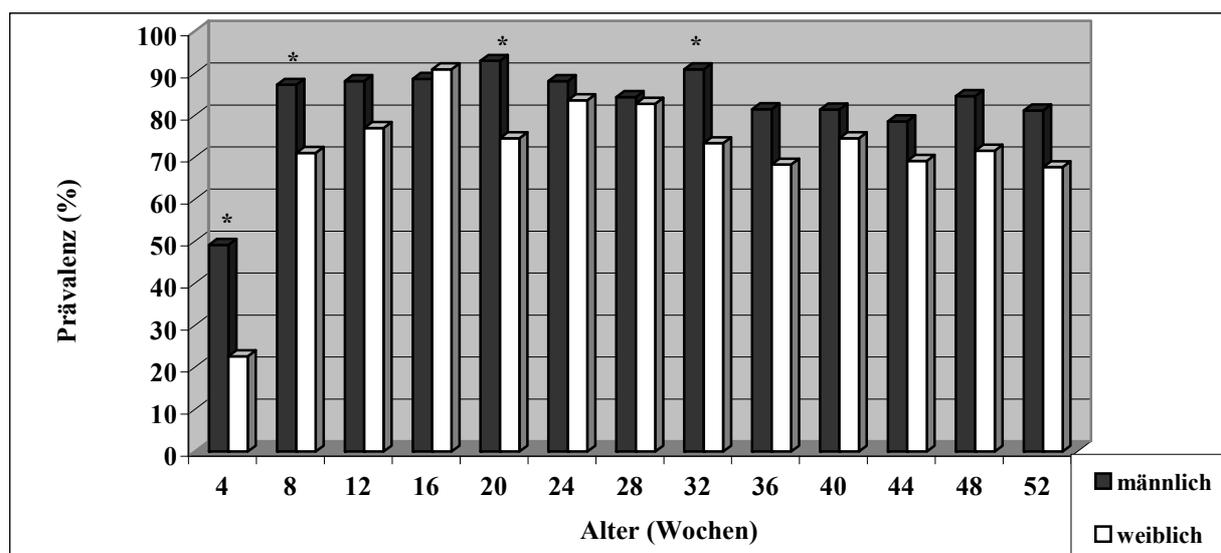
Abbildung 5: Hämoglobingehalt und Punktprävalenzen der Anämie im ersten Lebensjahr



Dargestellt sind der Mittelwert der Hb-Konzentration (g/dl) und die Punktprävalenzen der moderaten und schweren Anämie in Abhängigkeit vom Kindesalter. Jedes Kind geht mit einem Wert/Monat in die Berechnungen ein. Die Anzahl der untersuchten Kinder/Monat schwankt zwischen 129 und 140.

Eine Anämie trat bei 1560 von 1989 Besuchen auf, bei denen der Hb gemessen wurde. Der überwiegende Teil (96 %) manifestierte sich in Form moderater Anämien ($Hb < 11 \geq 7$ g/dl). Alle 140 Kinder der Studiengruppe wurden zu einem bestimmten Zeitpunkt des ersten Lebensjahres anämisch, wobei jedoch nur 24 % (33/140) eine schwere Anämie aufwiesen. Die Punktprävalenzen der Anämie stiegen bis zur 16. Lebenswoche an und fielen danach nur geringfügig bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres ab (Abb. 5). Die auch in den einzelnen Monaten viel häufiger auftretenden moderaten Anämien erreichten ihr Maximum in der 16., die schweren dagegen erst in der 28. Lebenswoche.

Es bestand ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Mittelwert des Hämoglobingehaltes/Kind zwischen Jungen ($9.59 \pm 0,93$ g/dl) und Mädchen (10.26 ± 0.84 g/dl) ($p < 0.0001$, t-Test). Anämien ($p = 0.001$, Welch-Test) und schwere Anämien ($p = 0.049$, Welch-Test) traten signifikant häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf (Abb. 6).

Abbildung 6: Punktprävalenzen der Anämie in Abhängigkeit vom Geschlecht

*: signifikanter Unterschied in den Punktprävalenzen zwischen Jungen und Mädchen ($p < 0.05$)

Eine Infektion mit *P. falciparum* (PCR positiv) führte zu einer Reduktion des mittleren Hämoglobingehaltes von 10.2 ± 1.4 ($n = 1376$ Besuche) auf 8.9 ± 1.4 ($n = 433$ Besuche). Dieser Zusammenhang erwies sich als hochsignifikant ($p < 0.0001$) (Tab. 3.3). Außerdem fiel der Hb umso stärker ab, je höher die Parasitendichten/ μl Blut waren ($p < 0.0001$) (Tab. 3.3 und 3.4).

Tabelle 3.3: Reduktion des Hb bei positiver PCR und mit zunehmender Parasitendichte

	n	Korrelation nach Pearson	Signifikanz
PCR	1809	0.39	< 0.0001
Parasitendichte/μl Blut	1809	-0.38	< 0.0001

PCR: Polymerase-Kettenreaktion zum Nachweis von *P. falciparum*; Kodierung PCR: 1 = pos. , 2 = neg.; natürlicher Logarithmus der Parasitendichte/ μl Blut; n: Anzahl der Besuche mit Hb- und PCR-Ergebnis

Tabelle 3.4: Abhängigkeit des Hämoglobingehaltes vom Infektionsstatus

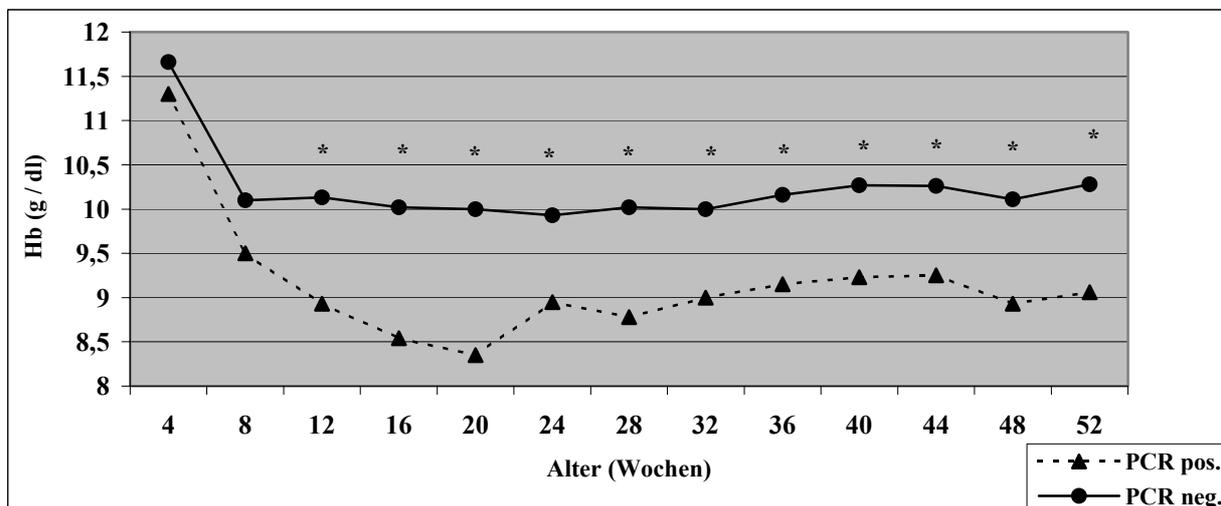
Infektionsstatus	n	Hb
nicht-infiziert	1376	10.2 ± 1.4
submikroskopische Infektion	133	$9.2^* \pm 1.2$
Parasitendichte $< 5000/\mu\text{l}$ Blut	235	$8.8^* \pm 1.4$
Parasitendichte $\geq 5000/\mu\text{l}$ Blut	65	$8.4^* \pm 1.5$

Mittelwert \pm Standardabweichung; nicht-infiziert: PCR negativ; submikroskopische Infektion: PCR positiv und Mikroskopie negativ; *: signifikanter Unterschied zu nicht-infizierten Kindern ($p < 0.001$); n: Anzahl der Besuche

3. ERGEBNISSE

Auch in den einzelnen Lebensmonaten (Abb. 7) lagen die mittleren Hb-Werte infizierter Kinder immer über denen nicht-infizierter Kinder mit signifikanten Unterschieden von der 12. Lebenswoche bis zum Ende des ersten Lebensjahres.

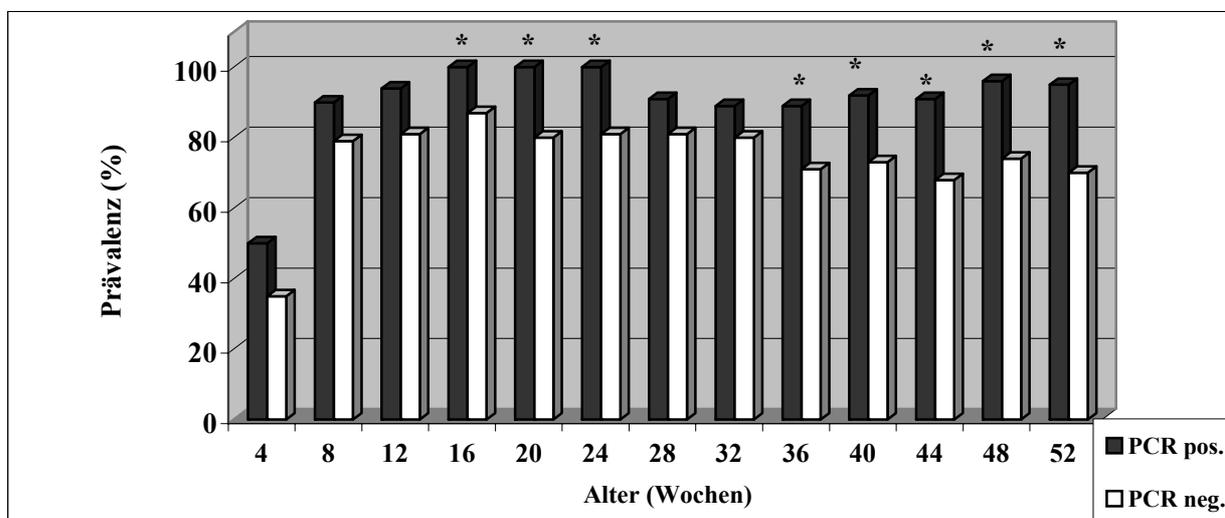
Abbildung 7: Hämoglobingehalt in Abhängigkeit von *P. falciparum*-Infektion und Alter



Darstellung der Mittelwerte der Hb-Konzentration infizierter und nicht-infizierter Kinder im ersten Lebensjahr. Jedes Kind weist einen Wert/Monat auf. *: signifikanter Unterschied des mittleren Hb ($p \leq 0.002$)

Die häufigen anämischen Episoden traten nur in rund 23 % der Fälle in Verbindung mit Plasmodien-Infektionen auf (Tab. 3.2). Trotzdem bestand eine hochsignifikante Assoziation mit einer *P. falciparum*-Infektion ($p < 0.0001$, GEE). Auch in den Punktprävalenzen der Lebensmonate schlägt sich dieses Ergebnis nieder (Abb. 8).

Abbildung 8: Punktprävalenzen der Anämie in Abhängigkeit von *P. falciparum*-Infektionen



*: Signifikante Unterschiede sind zwischen der 16.-24. und der 36.-52. Lebenswoche feststellbar ($p < 0.05$).

3.4. Genfrequenzen des Interleukin 10 -1082G/A- und Tumornekrosefaktor alpha -308G/A-Promoterpolymorphismus

In der gesamten Studienpopulation von 140 Kindern wurden die Frequenzen des IL-10 -1082G/A- und des TNF- α -308G/A-Promoterpolymorphismus untersucht (Tab. 3.5).

Tabelle 3.5: Häufigkeiten der Promoterpolymorphismen von IL-10 und TNF- α

Promoterpolymorphismen	Gruppen
IL-10 -1082G/A- Promoterpolymorphismus:	Wildtyp (GG): 68 (48.6 %)
	heterozygot (GA): 58 (41.1 %)
	homozygot (AA): 14 (10.0 %)
TNF-α -308G/A- Promoterpolymorphismus:	Wildtyp (GG): 110 (78.6 %)
	heterozygot (GA): 24 (17.1 %)
	homozygot (AA): 6 (4.3 %)

IL-10: Interleukin 10; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha

Mehr als die Hälfte der 140 Kinder wiesen das -1082A-Allel des IL-10-Promoterpolymorphismus auf.

Auf Grund der kleinen Gruppengröße der homo- und heterozygoten Träger des TNF- α -308G/A-Promoterpolymorphismus wurde die Rubrik „Mutation“ gebildet, die in den folgenden Berechnungen verwendet wird.

3.5. Einflussfaktoren auf Infektion, klinische Malaria und Malaria-Anämie

Im Folgenden wird der Einfluss genetischer und sozioökonomischer Faktoren auf die Basisparameter Infektion, Parasitendichte, klinisch-manifeste Malaria und Malaria-Anämie untersucht und aus zwei verschiedenen Blickwinkeln betrachtet: Zum einen wird der Einfluss der Faktoren auf Wahrscheinlichkeit und Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Basisparameters untersucht. Zum anderen betrachten wir den Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines Basisparameters im Verlauf des ersten Lebensjahres.

3.5.1. *Plasmodium falciparum*-Infektion

3.5.1.1. Wahrscheinlichkeit und Zeitpunkt der ersten *P. falciparum*-Infektion

Zunächst wurden die kumulativen Inzidenzen der *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von den verschiedenen Einflussfaktoren betrachtet (Tab. 3.6). Sie geben den Anteil der Kinder einer bestimmten Gruppe an, der innerhalb des ersten Lebensjahres mindestens eine *P. falciparum*-Infektion aufweist. Um das Verhältnis des Infektionsrisikos einer bestimmten Gruppe zur Bezugsgruppe zu ermitteln, errechneten wir das relative Risiko (RR). Das Konfidenzintervall (KI) gibt die Signifikanz dieses Unterschiedes wieder.

Im Gegensatz zu den untersuchten genetischen, übten sozioökonomische Faktoren wie der Wohnort der Familie, das Vorhandensein offener Wasserstellen am Haus, der Grad der Sauberkeit und die Anzahl von Moskitos im Haus, die Anwendung eines Moskitoschutzes und das Lesevermögen der Mutter einen signifikanten Einfluss auf diese Wahrscheinlichkeit aus (Tab. 3.6). So erlitten 88 % der im Regenwald lebenden Kinder im Vergleich zu nur 58 % der Kinder des Stadtzentrums mindestens eine Infektion im ersten Lebensjahr. In der Gruppe der Kinder mit praktiziertem Moskitoschutz wirkte nur die Anwendung von funktionstüchtigen Tür-, Fenster- und Bettnetzen signifikant protektiv. So infizierten sich 78 % der Kinder, die keinen Moskitoschutz anwandten, im Vergleich zu nur 36 % der Kinder, die durch Fenster-, Tür- und Bettnetze geschützt waren (RR: 0.48 [0.2-0.9]). Die Anwendung von Sprays oder anderen chemischen Substanzen bot keinen signifikanten Schutz vor Infektionen (68 %; RR: 0.86 [0.6-1.2]). Kinder analphabetischer Mütter infizierten sich mit größerer Wahrscheinlichkeit (73 %) als Kinder lesender Mütter (53 %). Demgegenüber spielten weder Schulbildung noch Lesevermögen der Väter eine signifikante Rolle (Tab. 3.6).

3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.6.: Kumulative Inzidenzen der *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

Infektion		n	CI [KI]	RR [KI]
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	0.69 [0.58-0.80]	1
	heterozygot	58	0.62 [0.49-0.75]	0.9 [0.69-1.16]
	homozygot	14	0.71 [0.48-0.95]	1.03 [0.72-1.49]
TNF-α -308G/A	Wildtyp	110	0.65 [0.57-0.74]	1
	Mutation	30	0.70 [0.54-0.86]	1.07 [0.82-1.40]
Geschlecht	männlich	72	0.69 [0.59-0.80]	1
	weiblich	68	0.63 [0.52-0.75]	0.91 [0.72-1.16]
Wohnort	Stadtzentrum	65	0.58 [0.46-0.70]	1
	Peripherie	50	0.66 [0.53-0.79]	1.13 [0.85-1.50]
	Regenwald	25	0.88 [0.75-1.00]	1.5 [1.17-1.93]*
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	0.74 [0.64-0.83]	1
	nein	53	0.55 [0.41-0.68]	0.74 [0.56-0.98]*
Sauberkeit im Haus	sauber	22	0.41 [0.20-0.61]	1
	mittelmäßig sauber	71	0.72 [0.61-0.82]	1.76 [1.04-2.96]*
	schmutzig	45	0.71 [0.58-0.84]	1.74 [1.02-2.97]*
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	0.63 [0.45-0.81]	1
	einige	87	0.61 [0.51-0.71]	0.97 [0.69-1.35]
	viele	26	0.88 [0.76-1.00]	1.4 [1.03-1.92]*
Moskitoschutz	kein Schutz	38	0.79 [0.66-0.92]	1
	Schutz	102	0.62 [0.52-0.71]	0.78 [0.63-0.98]*
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	0.71 [0.48-0.95]	1
	primary school	70	0.73 [0.62-0.83]	1.02 [0.71-1.46]
	secondary school	52	0.58 [0.44-0.71]	0.81 [0.54-1.20]
	tertiary school	4	0.50 [0.01-0.99]	0.70 [0.25-1.97]
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	0.73 [0.46-0.99]	1
	primary school	48	0.71 [0.58-0.84]	0.97 [0.65-1.46]
	secondary school	67	0.64 [0.53-0.76]	0.88 [0.59-1.32]
	tertiary school	10	0.50 [0.19-0.81]	0.69 [0.34-1.41]
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	0.53 [0.39-0.68]	1
	kann nicht lesen	95	0.73 [0.64-0.82]	1.36 [1.01-1.84]*
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	0.65 [0.57-0.74]	1
	kann nicht lesen	26	0.73 [0.56-0.90]	1.12 [0.85-1.46]

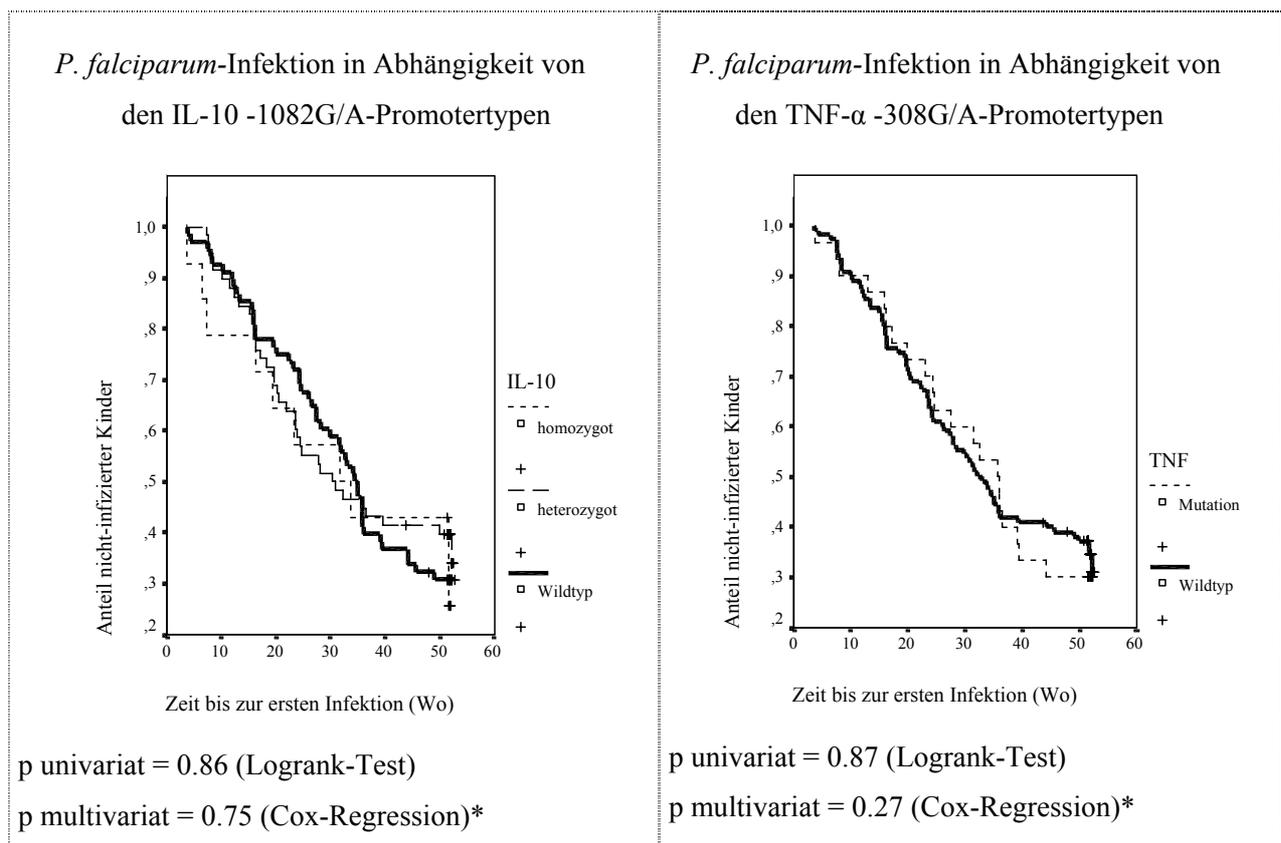
Infektion: PCR positiv; CI: kumulative Inzidenz; RR: relatives Risiko; [KI]: 95 % Konfidenzintervall; n: Anzahl der Kinder; *: signifikanter Unterschied zur Bezugsgruppe

3. ERGEBNISSE

Der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf den Zeitpunkt des ersten Auftretens einer *P. falciparum*-Infektion wurde in Form von Kaplan-Meier-Kurven wiedergegeben und sowohl uni- (Logrank-Test) als auch multivariat (Cox-Regression) berechnet (Abb. 9, 10 und 11). Nur uni- und/oder multivariat signifikant einflussnehmende sozioökonomische Faktoren wurden bildlich dargestellt. Die beiden Promotertypen modulierten nicht den Zeitpunkt der ersten *P. falciparum*-Infektion (Abb. 9).

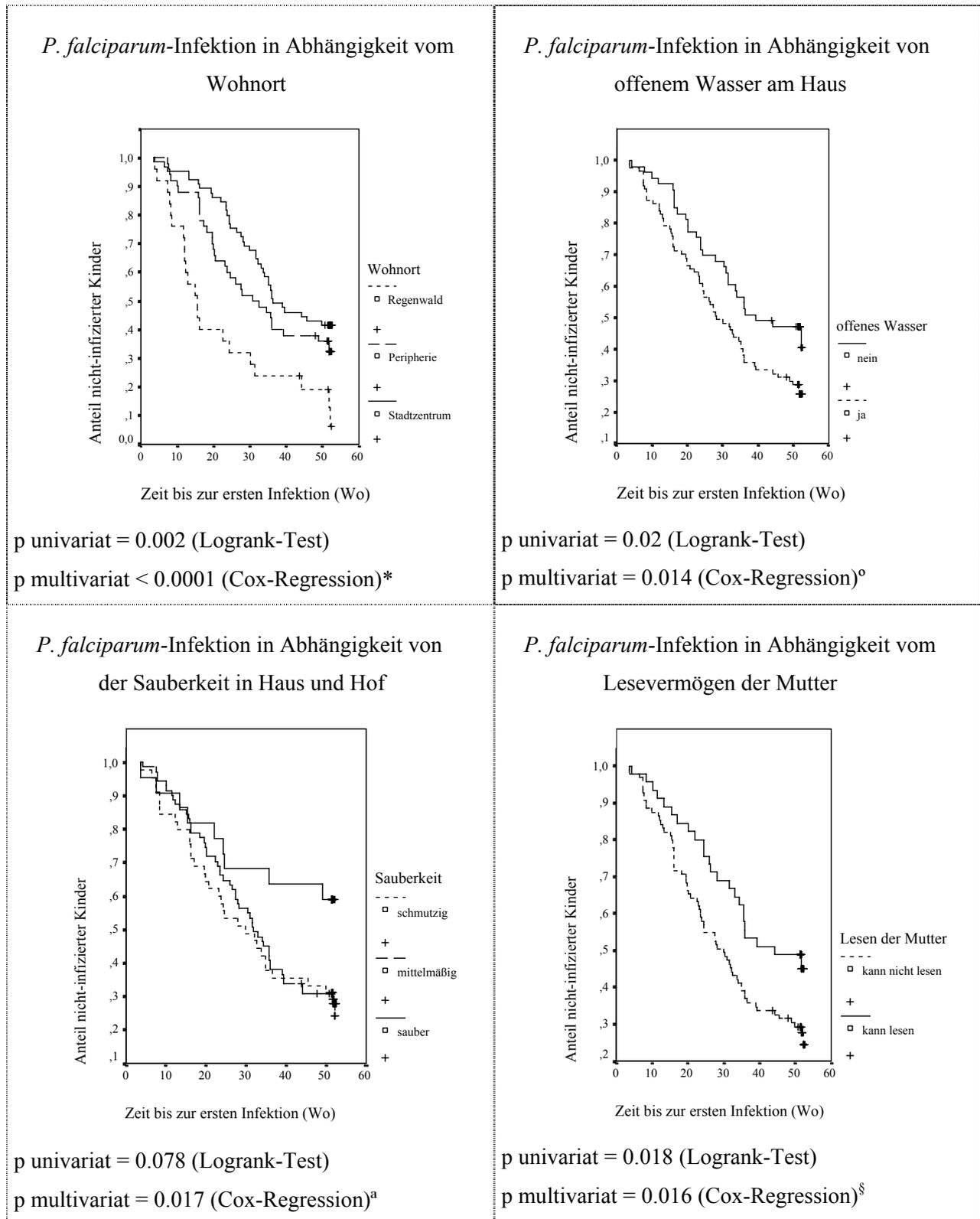
Im Gegensatz dazu trat die erste Infektion bei solchen Kindern signifikant früher auf, die im Regenwald oder in der Nähe offener Wasserstellen lebten oder deren Mütter nicht lesen konnten (Abb. 10). Sowohl die Sauberkeit im Haus als auch die Anwendung eines Moskitoschutzes wiesen einen „versteckten“ Effekt auf, der sich erst nach Adjustierung in der multivariaten Analyse zeigte (Abb. 10 und 11).

Abbildung 9: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von genetischen Einflussfaktoren



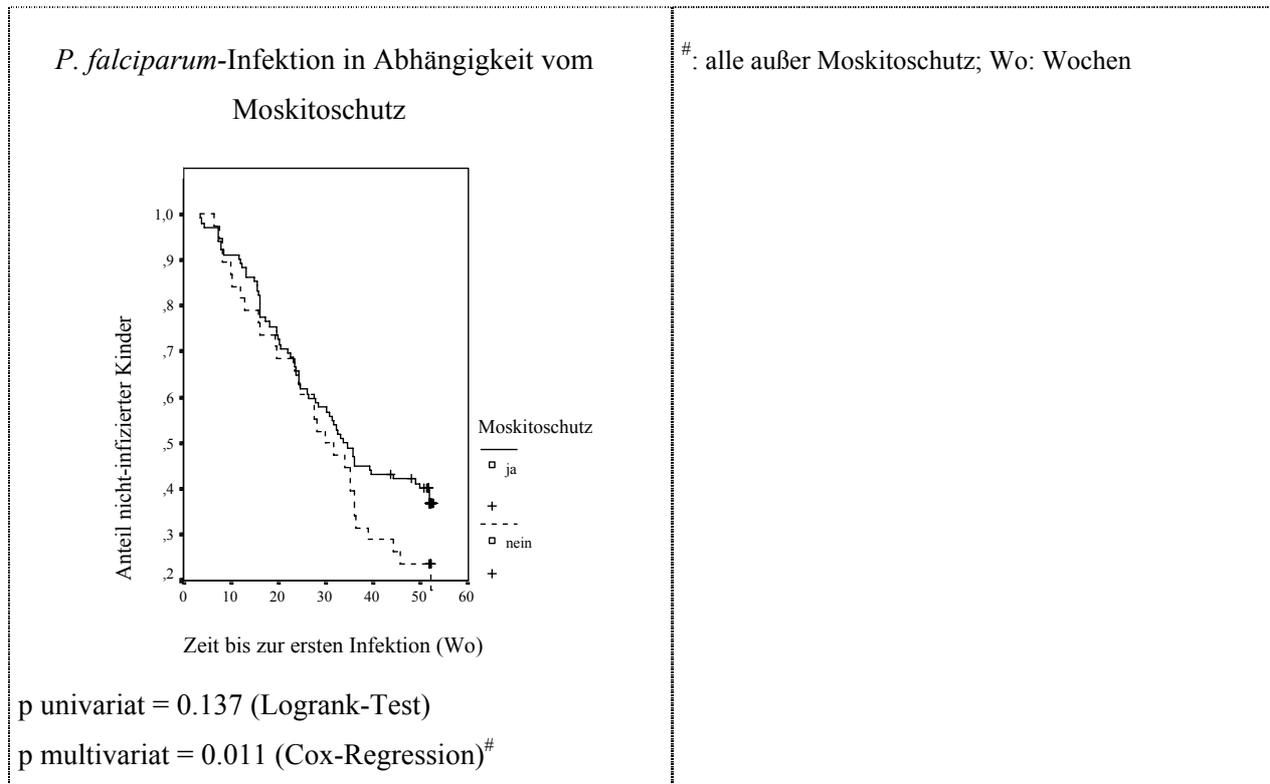
*: multivariater Test (Cox-Regression) adjustiert für Wohnort, offene Wasserstellen am und Sauberkeit im Haus, Lesevermögen und Bildung der Mutter, Moskitos im Haus, Moskitoschutz, Geschlecht; Wo: Wochen

Abbildung 10: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von sozioökonomischen Einflussfaktoren



Adjustierungsfaktoren für multivariaten Test (Cox-Regression): Wohnort, offenes Wasser am und Sauberkeit im Haus, Lesevermögen u. Bildung der Mutter, Moskitos im Haus, Moskitoschutz, Geschlecht, *: alle außer Wohnort; °: alle außer Wasser; ^a: alle außer Sauberkeit; [§]: Wohnort, Moskitoschutz, offenes Wasser am Haus; Wo: Wochen

Abbildung 11: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von der Anwendung eines Moskitoschutzes



3.5.1.2. Häufigkeit des Auftretens einer *P. falciparum*-Infektion im ersten Lebensjahr

In Tabelle 3.7 sind die Häufigkeiten der *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von den untersuchten Einflussfaktoren dargestellt. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Mittelwertes der *area under the curve* (Mtw.auc). Der Parameter „n/52 Wochen“ wurde berechnet, um einen greifbaren Wert mit einer Einheit zu schaffen. Er gibt die durchschnittliche Infektionshäufigkeit pro Kind in den ersten 52 Lebenswochen an und korreliert zu 99 % mit dem Mittelwert der *area under the curve*.

Wir konnten keinen signifikanten Einfluss der beiden untersuchten genetischen Faktoren feststellen. Sozioökonomische Faktoren wie der Wohnort der Familie, das Vorhandensein offener Wasserstellen am Haus und das Lesevermögen der Mutter modulierten demgegenüber signifikant die Infektionshäufigkeit der Studienkinder. Im Regenwald lebende Kinder infizierten sich so z.B. dreimal so häufig wie Kinder, die im Stadtzentrum wohnten. Wiederum spielt die Bildung des Vaters keine signifikante Rolle (Tab. 3.7).

3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.7: Häufigkeit der *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

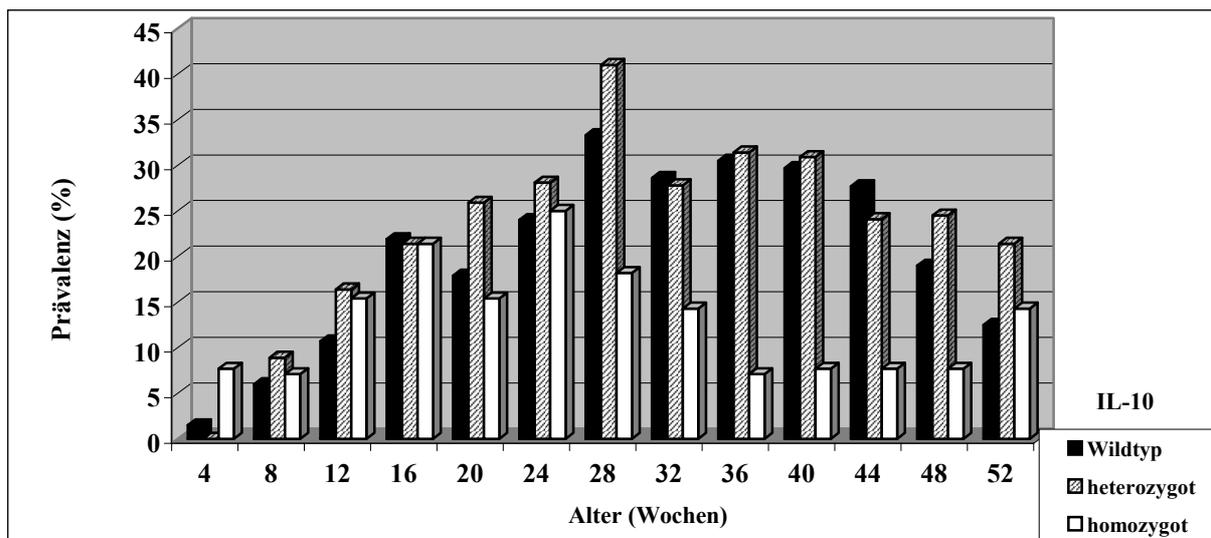
Einflussfaktoren	Untergruppen	n	Mtw.auc	n/52 Wochen	p univariat	p multivariat
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	10.7	3.2	0.32	-
	heterozygot	58	12.2	3.6		
	homozygot	14	6.7	2.0		
TNF-α -308G/A	Wildtyp	110	10.4	3.1	0.34	-
	Mutation	30	12.8	3.6		
Geschlecht	männlich	72	11.7	3.5	0.422	-
	weiblich	68	10.1	2.9		
Wohnort	Stadtzentrum	65	6.3	1.9	< 0.0001	< 0.0001*
	Peripherie	50	11.7	3.4		
	Regenwald	25	21.3	6.3		
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	12.5	3.7	0.031	0.034°
	nein	53	8.3	2.4		
Sauberkeit im Haus	sauber	22	6.5	1.9	0.125	-
	mittelmäßig sauber	71	10.7	3.3		
	schmutzig	45	13.1	3.7		
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	9.7	2.6	0.37	-
	einige	87	10.4	3.1		
	viele	26	13.9	4.1		
Moskitoschutz	kein Schutz	38	12.2	3.7	0.46	-
	Schutz	102	10.5	3.0		
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	13.7	3.9	< 0.0001	-
	primary school	70	12.6	3.8		
	secondary school	52	8.7	2.5		
	tertiary school	4	1.5	0.5		
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	11.2	3.7	0.78	-
	primary school	48	11.8	3.4		
	secondary school	67	10.9	3.2		
	tertiary school	10	7.4	1.7		
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	7.4	2.2	0.011	0.031 ^a
	kann nicht lesen	95	12.6	3.7		
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	10.4	3.1	0.29	-
	kann nicht lesen	26	13.3	4.0		

Mtw. auc: Mittelwert der *area under the curve*; n/52 Wochen: Mtw. der Anzahl der Infektionen/Kind/Jahr; p univariat: ANOVA oder Welch-Test; p multivariat: Allgemeines lineares Modell; **multivariate Analyse mit signifikantem Unterschied nach Adjustierung für:** *: offene Wasserstellen am Haus und Lesevermögen der Mutter; °: Wohnort und Lesevermögen der Mutter; ^a: Wohnort und offene Wasserstellen am Haus

3. ERGEBNISSE

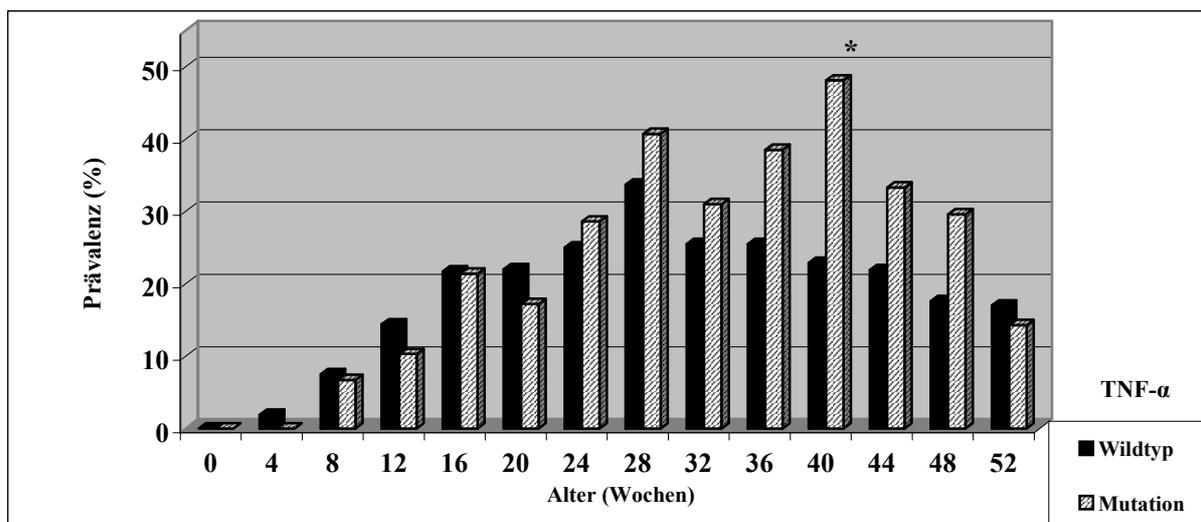
Die Infektionshäufigkeit je Lebensmonat wurde in Form von Punktprävalenzen dargestellt. Jedes Kind ging in die Berechnungen mit nur einem Besuch je Monat ein. Die Anzahl der untersuchten Kinder je Monat lag zwischen 129 und 140. Auch hier konnte kein eindeutiger Einfluss der IL-10 -1082G/A-Promotertypen auf die Häufigkeit der *P. falciparum*-Infektion festgestellt werden (Abb. 12).

Abbildung 12: Punktprävalenzen der *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von den IL-10 -1082G/A-Promotertypen



In Abhängigkeit von den TNF- α -308G/A-Promotertypen bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Kindern der Gruppe Wildtyp und Mutation nur in der 40. Lebenswoche (Abb. 13).

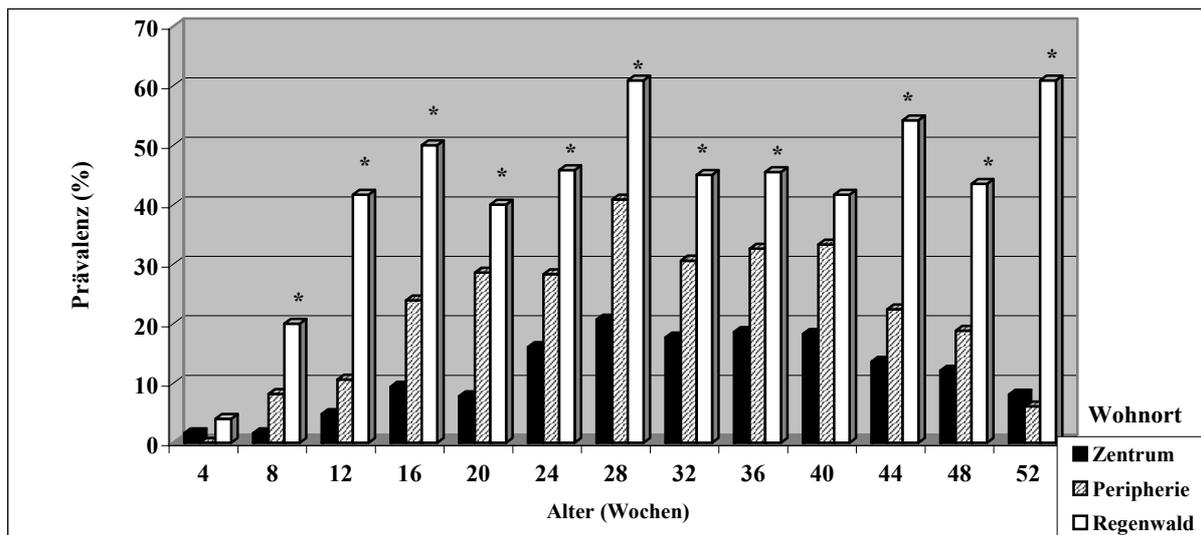
Abbildung 13: Punktprävalenzen der *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit von den TNF- α -308G/A-Promotertypen



*: signifikanter Unterschied der Infektionshäufigkeit (p = 0.009)

Der ausgeprägte Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf die Infektionshäufigkeit wird am Beispiel des Wohnortes dargestellt (Abb. 14). Die Punktprävalenzen der im Regenwald lebenden Kinder überstiegen in jedem Lebensmonat die der Kinder anderer Wohnorte.

Abbildung 14: Punktprävalenzen der *P. falciparum*-Infektion in Abhängigkeit vom Wohnort



*: signifikanter Unterschied der Infektionshäufigkeit zwischen den drei Wohnorten ($p < 0.05$)

3.5.2. Parasitendichte

Die Höhe der Parasitendichte ist als Mittelwert der *area under the curve* (Mtw.auc) des Logarithmus der Parasitendichte/ μ l Blut dargestellt (Tab 3.8).

Auch hier spielte der Einfluss der untersuchten Gene keine signifikante Rolle.

Demgegenüber waren vor allem das Wohnen im Regenwald und der Analphabetismus der Mutter mit hohen Parasitendichten bei Studienkindern im ersten Lebensjahr verbunden. Der Grad der mütterlichen Schulbildung beeinflusste die Höhe der Parasitendichte weniger stark als das Lesevermögen der Mutter. Der Moskitoschutz fiel durch seinen erst in der multivariaten Analyse in Erscheinung tretenden „verdeckten“ Effekt auf. So wiesen Kinder ohne Moskitoschutz höhere Parasitendichten auf (Tab. 3.8).

3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.8: Parasitendichte im ersten Lebensjahr in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

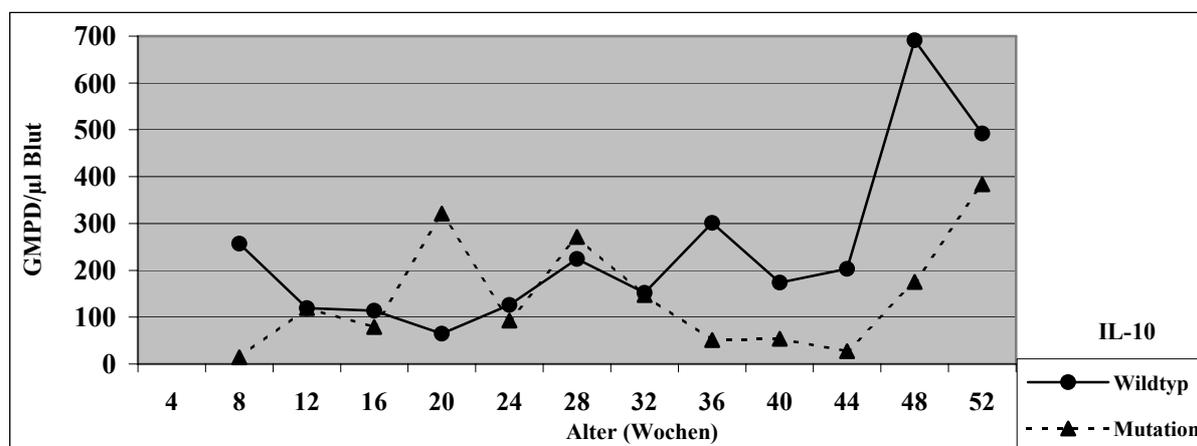
Einflussfaktoren	Untergruppen	n	Mtw.auc	p univariat	p multivariat
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	21.6	0.39	-
	heterozygot	58	21.2		
	homozygot	14	11.4		
TNF-α -308G/A	Wildtyp	110	19.4	0.39	-
	Mutation	30	24.1		
Geschlecht	männlich	72	21.7	0.56	-
	weiblich	68	19.1		
Wohnort	Stadtzentrum	65	11.5	< 0.0001	< 0.0001*
	Peripherie	50	19.8		
	Regenwald	25	44.9		
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	23.0	0.131	-
	nein	53	16.2		
Sauberkeit im Haus	sauber	22	13.1	0.193	-
	mittelmäßig sauber	71	19.7		
	schmutzig	45	25.3		
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	17.6	0.63	-
	einige	87	20.1		
	viele	26	24.4		
Moskitoschutz	kein Schutz	38	26.1	0.114	0.012°
	Schutz	102	18.3		
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	28.1	0.002	0.044 §
	primary school	70	24.2		
	secondary school	52	14.4		
	tertiary school	4	4.8		
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	22.3	0.7	-
	primary school	48	21.3		
	secondary school	67	21.2		
	tertiary school	10	11.0		
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	13.7	0.02	0.027^a
	kann nicht lesen	95	23.6		
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	18.8	0.21	-
	kann nicht lesen	26	27.7		

Mtw. auc: Mittelwert der *area under the curve*; p univariat: ANOVA oder Welch-Test; p multivariat: Allgemeines lineares Modell; **multivariate Analyse mit signifikantem Unterschied nach Adjustierung für:** *: Lesevermögen der Mutter und Moskitoschutz; °: Wohnort und Lesevermögen der Mutter; ^a: Wohnort und Moskitoschutz; §: Wohnort

3. ERGEBNISSE

Die Zeitverläufe der Parasitendichte/µl Blut wurden aus den Werten der Monatsbesuche der Kinder mit einem positiven PCR-Ergebnis berechnet. Auch hier konnte kein signifikanter Einfluss der untersuchten Genvarianten nachgewiesen werden. Auf Grund der geringen Anzahl PCR-positiver Ergebnisse unter den Kindern mit homozygotem IL-10 -1082A-Merkmal, wurde die Gruppe Mutation gebildet und dem Wildtyp gegenübergestellt. Ab der 36. Lebenswoche lag die Parasitendichte der Mutations- immer unter der der Wildtypgruppe (Abb. 15).

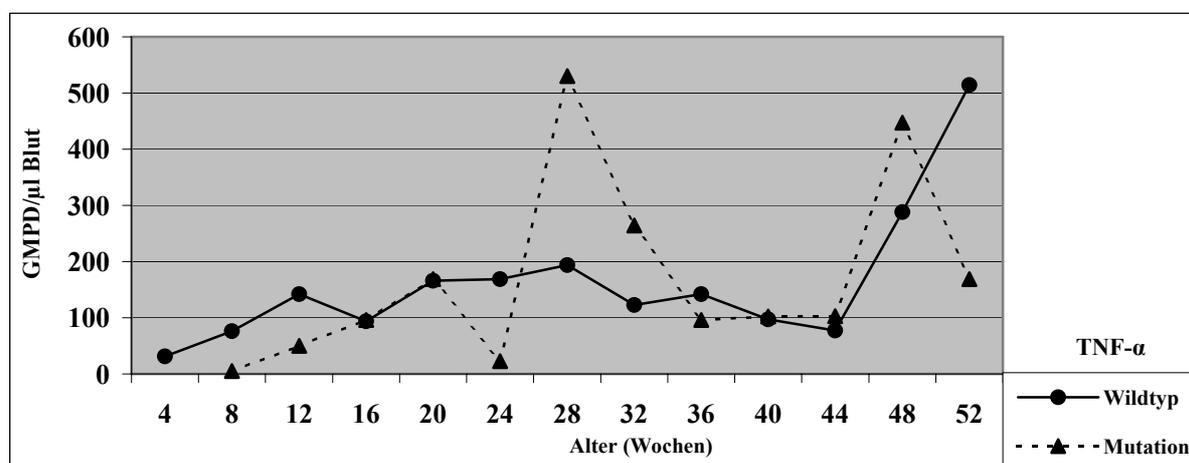
Abbildung 15: Geometrisches Mittel der Parasitendichte/µl Blut in Abhängigkeit von den IL-10 -1082G/A-Promotertypen



GMPD: geometrisches Mittel der Parasitendichte

Auch die TNF- α -308G/A-Promotertypen beeinflussten in keinem Lebensmonat signifikant die Höhe der Parasitendichte (Abb. 16). Im Gegensatz zum diskontinuierlichen Anstieg der Parasitendichten des Wildtyps war bei Trägern der Mutation kein Verlaufstrend erkennbar.

Abbildung 16: Geometrisches Mittel der Parasitendichte/µl Blut in Abhängigkeit von den TNF- α -308G/A-Promotertypen



Der Wohnort der Kinder führte ebenso wenig zu signifikanten Unterschieden in den Parasitendichten je Lebensmonat wie auch andere sozioökonomische Faktoren.

3.5.3. Klinisch-manifeste Malaria

3.5.3.1. Wahrscheinlichkeit und Zeitpunkt des ersten Auftretens einer klinischen Malaria

In Tabelle 3.9 ist der Anteil der Kinder je Gruppe, die im ersten Lebensjahr mindestens an einer manifesten Malaria erkrankten, in Form von kumulativen Inzidenzen und Risikoverhältnissen dargestellt.

Wiederum war kein signifikanter Zusammenhang in Abhängigkeit von den Promotervarianten feststellbar. Im Trend traten Malaria-Attacken jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit in der Wildtypgruppe des IL-10-1082G/A-Promoterpolymorphismus auf (Tab. 3.9).

Nur die kombinierte Anwendung von Tür- und Fenstermoskitonetzen, nicht jedoch andere Schutzmaßnahmen, stellte einen signifikanten Schutz vor einer klinischen Malaria im ersten Lebensjahr dar. So erkrankten 55 % der Kinder ohne praktizierten Moskitoschutz im Vergleich zu nur 32 % der Kinder, die durch Tür- und Fensternetze geschützt waren (RR: 0.59 [0.4-0.9], nicht dargestellt). Das Wohnen im Regenwald führte im Vergleich zum Wohnen im Stadtzentrum zu einem fast dreifach erhöhten Risiko, an einer klinischen Malaria zu erkranken. Weitere Faktoren, wie die Anwesenheit einer großen Anzahl an Moskitos im Haus oder die Anwendung eines Moskitoschutzes im Allgemeinen waren nur grenzwertig signifikant mit dem Auftreten einer klinischen Malaria im ersten Lebensjahr assoziiert (Tab. 3.9).

Die Kaplan-Meier-Kurven geben den Zeitpunkt des ersten Auftretens einer klinisch-manifesten Malaria in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren wieder (Abb. 17).

Weder in der uni- noch multivariaten Analyse wurde ein Einfluss der hier untersuchten Promoterpolymorphismen beobachtet (Abb. 17). Der Wohnort der Kinder beeinflusste sowohl univariat als auch nach Adjustierung signifikant den Zeitpunkt des Auftretens der ersten klinischen Malaria, so dass im Regenwald lebende Kinder früher manifest erkrankten (Abb. 17). Der Kurvenverlauf des Einflussfaktors „Lesevermögen der Mutter“ legt zwar nahe, dass Kinder lesender Mütter später als die von Analphabetinnen an der ersten klinisch-manifesten Malaria erkrankten, dieser Trend erwies sich jedoch nicht als signifikant (Abb. 17). Die Anwendung eines Moskitoschutzes (nicht bildlich dargestellt) führte erst nach Adjustierung für den Wohnort der Familie, die Bildung und das Lesevermögen der Mutter zu einem signifikant späteren Auftreten der ersten klinischen Malaria (p univariat = 0.13, Logrank-Test; p multivariat = 0.016, Cox-Regression).

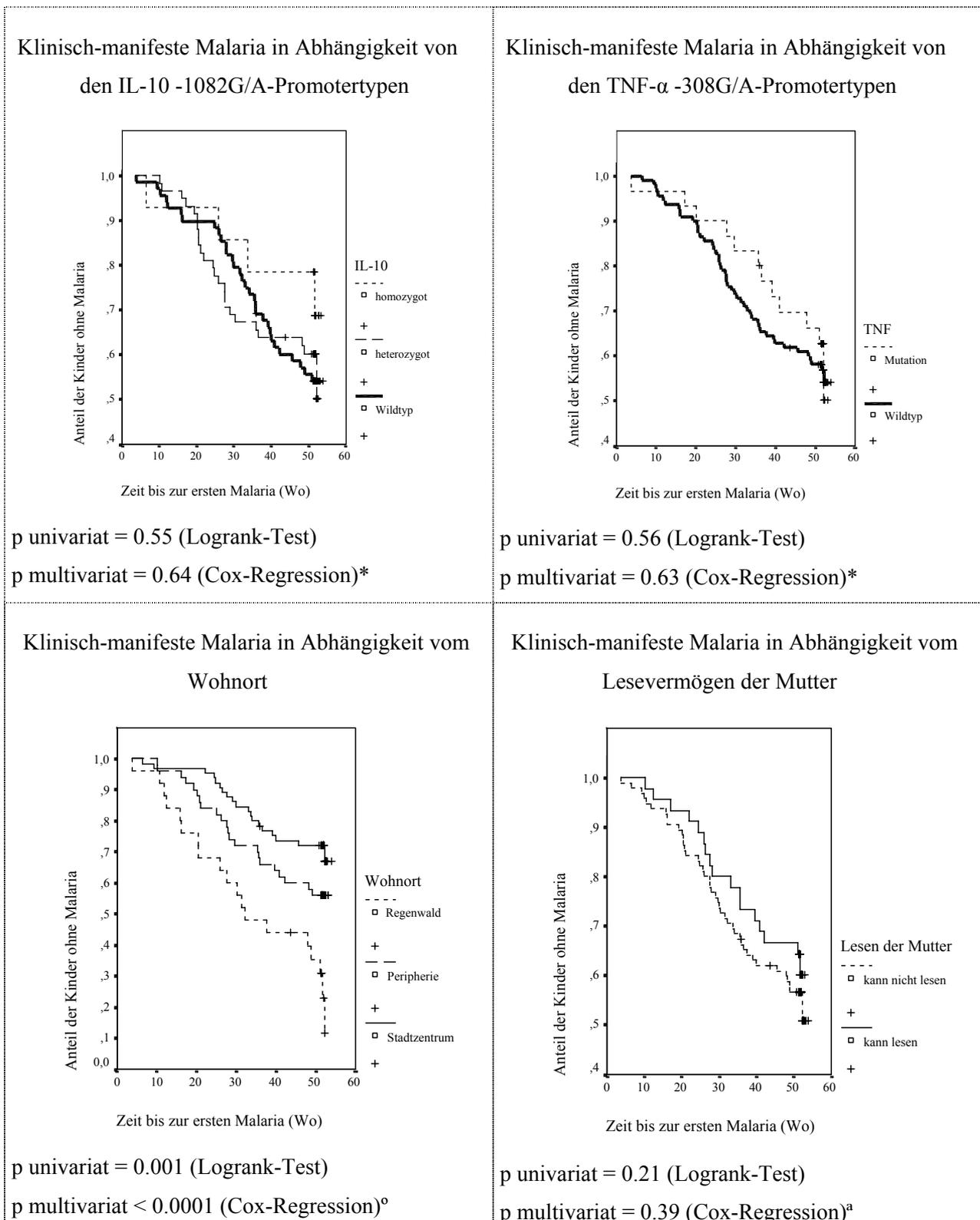
3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.9: Kumulative Inzidenzen der klinischen Malaria in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

Malaria		n	CI [KI]	RR [KI]
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	0.46 [0.34-0.57]	1
	heterozygot	58	0.43 [0.30-0.56]	0.95 [0.64-1.40]
	homozygot	14	0.29 [0.05-0.52]	0.63 [0.26-1.50]
TNF-α -308G/A	Wildtyp	110	0.44 [0.34-0.53]	1
	Mutation	30	0.40 [0.22-0.58]	0.92 [0.56-1.50]
Geschlecht	männlich	72	0.47 [0.36-0.59]	1
	weiblich	68	0.38 [0.27-0.50]	0.81 [0.55-1.19]
Wohnort	Stadtzentrum	65	0.29 [0.18-0.40]	1
	Peripherie	50	0.44 [0.30-0.58]	1.50 [0.92-2.45]
	Regenwald	25	0.76 [0.59-0.93]	2.60 [1.68-4.03]*
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	0.44 [0.33-0.54]	1
	nein	53	0.42 [0.28-0.55]	0.95 [0.64-1.40]
Sauberkeit im Haus	sauber	22	0.23 [0.52-0.40]	1
	mittelmäßig sauber	71	0.49 [0.38-0.61]	2.17 [0.97-4.86]
	schmutzig	45	0.42 [0.28-0.57]	1.86 [0.80-4.31]
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	0.37 [0.19-0.55]	1
	einige	87	0.38 [0.28-0.48]	1.02 [0.58-1.79]
	viele	26	0.65 [0.47-0.84]	1.77 [1.00-3.10]
Moskitoschutz	kein Schutz	38	0.55 [0.39-0.71]	1
	Schutz	102	0.38 [0.29-0.48]	0.69 [0.47-1.00]
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	0.50 [0.24-0.76]	1
	primary school	70	0.50 [0.38-0.62]	1
	secondary school	52	0.33 [0.20-0.45]	0.65 [0.34-1.25]
	tertiary school	4	0.25 [-0.17-0.67]	0.50 [0.08-2.95]
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	0.36 [0.08-0.65]	1
	primary school	48	0.48 [0.34-0.62]	1.32 [0.57-3.04]
	secondary school	67	0.42 [0.30-0.54]	1.15 [0.50-2.64]
	tertiary school	10	0.20 [-0.05-0.45]	0.55 [0.13-2.38]
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	0.38 [0.24-0.52]	1
	kann nicht lesen	95	0.45 [0.35-0.55]	1.20 [0.78-1.85]
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	0.42 [0.33-0.51]	1
	kann nicht lesen	26	0.46 [0.27-0.65]	1.10 [0.69-1.77]

Klinische Malaria: mikroskopischer Parasit und Fieber; CI: kumulative Inzidenz; RR: relatives Risiko; [KI]: 95 % Konfidenzintervall; n: Anzahl der Kinder; *: signifikanter Unterschied zur Bezugsgruppe

Abbildung 17: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer klinisch-manifesten Malaria in Abhängigkeit von genetischen und sozioökonomischen Einflussfaktoren



Adjustierungsfaktoren für multivariaten Test (Cox-Regression): Wohnort, Lesevermögen und Bildung der Mutter, Moskitoschutz; *: alle; ^o: alle außer Wohnort; ^a: alle außer Lesevermögen der Mutter; [~]: alle außer Moskitoschutz
Moskitoschutz: hier nicht bildlich dargestellt: p univariat = 0.13; p multivariat = 0.016[~]

3.5.3.2. Häufigkeit des Auftretens einer klinisch-manifesten Malaria im ersten Lebensjahr

Tabelle 3.10 gibt die Häufigkeit des Auftretens der klinisch-manifesten Malaria im ersten Lebensjahr in Abhängigkeit von genetischen und sozioökonomischen Einflussfaktoren wieder.

Der IL-10 -1082G/A-Promoterpolymorphismus modulierte in der univariaten Analyse hochsignifikant ($p < 0.0001$, Welch-Test) die Anzahl klinischer Malaria-Episoden: Kinder mit IL-10-Wildtyp erlitten durchschnittlich die meisten Malaria-Attacken pro Jahr. Dieser Effekt verlor sich jedoch in der multivariaten Analyse.

Unter den sozioökonomischen Faktoren nahm wiederum der Wohnort der Familie die wichtigste Position ein. So wiesen im Regenwald wohnende Kinder, im Vergleich zu Kindern der beiden anderen Wohnorte, die meisten Attacken pro Jahr auf (Tab. 3.10). Auch die geschätzte Anzahl von Moskitos im Haus und die Anwendung eines Moskitoschutzes, übten einen grenzwertig signifikanten Einfluss auf die Malaria-Attacken-Häufigkeit aus (Tab. 3.10).

Die Anzahl von Malaria-Episoden je Lebensmonat wurde in Form von Punktprävalenzen dargestellt (Abb. 18, 19 und 20). Jedes Kind ging in die Berechnungen mit nur einem Besuch je Monat ein. Dem Einfluss der Gene (Abb. 18 und 19) wurde beispielhaft der sozioökonomische Faktor Wohnort (Abb. 20) gegenübergestellt.

Die beiden untersuchten Promoterpolymorphismen übten, ganz im Gegensatz zum Wohnort der Familie, keinen eindeutig signifikanten Einfluss auf die Malariahäufigkeit je Lebensmonat aus (Abb. 18, 19 und 20).

3. ERGEBNISSE

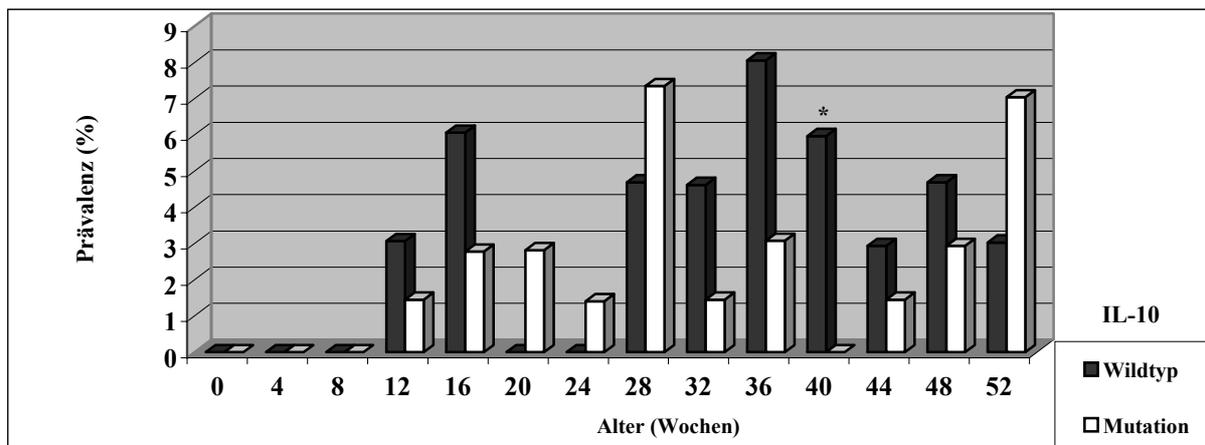
Tabelle 3.10: Häufigkeit des Auftretens der klinischen Malaria in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

Einflussfaktoren	Untergruppen	n	Mtw.auc	n/52 Wochen	p univariat	p multivariat
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	2.08	0.80	< 0.0001	0.08*
	heterozygot	58	1.67	0.70		
	homozygot	14	0.32	0.30		
TNF- α -308G/A	Wildtyp	110	1.76	0.71	0.88	-
	Mutation	30	1.67	0.67		
Geschlecht	männlich	72	1.90	0.78	0.52	-
	weiblich	68	1.60	0.62		
Wohnort	Stadtzentrum	65	0.90	0.45	< 0.0001	< 0.0001°
	Peripherie	50	1.70	0.70		
	Regenwald	25	4.10	1.36		
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	1.70	0.74	0.89	-
	nein	53	1.80	0.64		
Sauberkeit im Haus	sauber	22	0.90	0.42	0.22	-
	mittelmäßig sauber	71	2.00	0.79		
	schmutzig	45	1.60	0.67		
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	1.37	0.59	0.047	-
	einige	87	1.49	0.63		
	viele	26	2.90	1.10		
Moskitoschutz	kein Schutz	38	2.10	0.90	0.38	0.052 §
	Schutz	102	1.60	0.60		
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	3.00	1.10	0.092	-
	primary school	70	1.90	0.80		
	secondary school	52	1.30	0.50		
	tertiary school	4	0.50	0.30		
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	1.60	0.70	0.457	-
	primary school	48	1.97	0.80		
	secondary school	67	1.70	0.70		
	tertiary school	10	0.40	0.20		
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	1.40	0.50	0.26	-
	kann nicht lesen	95	1.90	0.80		
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	1.60	0.70	0.47	-
	kann nicht lesen	26	2.00	0.70		

Mtw. auc: Mittelwert der *area under the curve*; n/52 Wochen: Mtw. der Anzahl der Malaria-Attacken/Kind/Jahr; p univariat: ANOVA oder Welch-Test; p multivariat: Allgemeines lineares Modell; **multivariate Analyse nach Adjustierung für:** *: Wohnort und Zahl der Moskitos im Haus; °: Zahl der Moskitos im Haus und IL-10-Promotertypen; §: grenzwertig signifikanter Unterschied, wenn adjustiert für Wohnort und IL-10-Promotertypen

3. ERGEBNISSE

Abbildung 18: Punktprävalenzen der klinischen Malaria in Abhängigkeit von den IL-10 -1082G/A-Promotertypen



*: signifikanter Unterschied zwischen Trägern der Mutation und des Wildtyps ($p = 0.03$)

Abbildung 19: Punktprävalenzen der klinischen Malaria in Abhängigkeit von den TNF- α -308G/A-Promotertypen

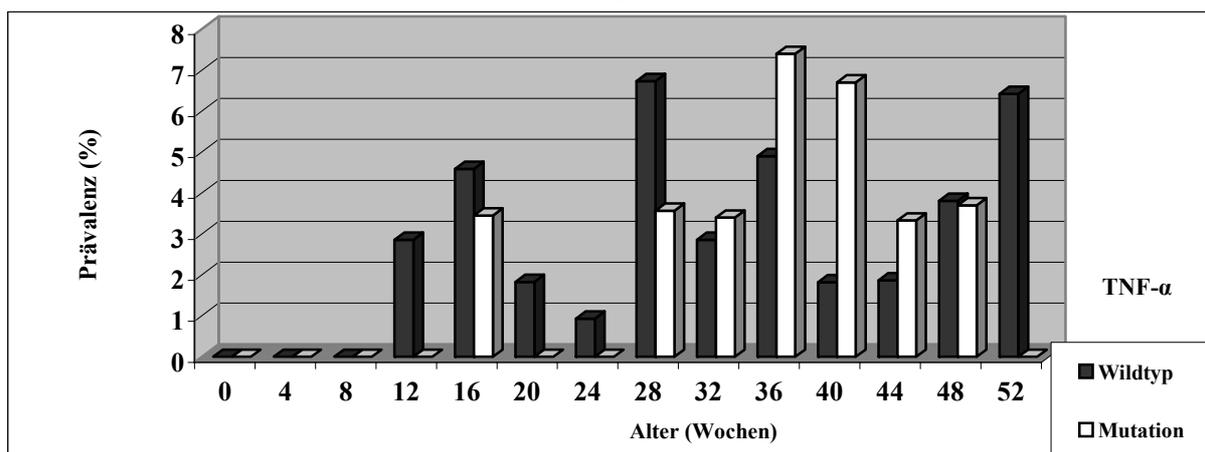
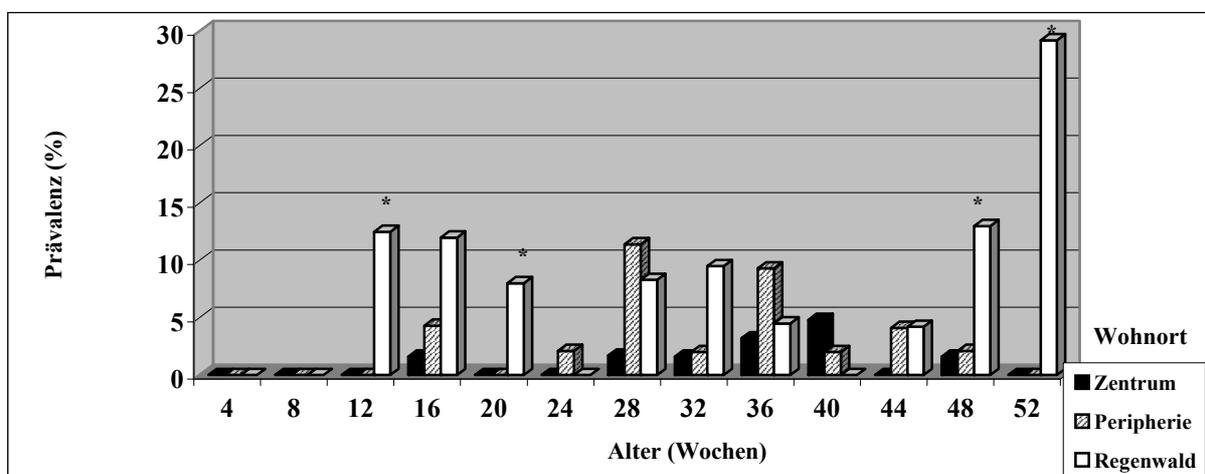


Abbildung 20: Punktprävalenzen der klinischen Malaria in Abhängigkeit vom Wohnort



*: signifikanter Unterschied zwischen den drei Wohnorten ($p < 0.005$)

3.5.4. Malaria-Anämie

3.5.4.1. Wahrscheinlichkeit und Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Malaria-Anämie

In Tabelle 3.11 sind die kumulativen Inzidenzen der Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den untersuchten Einflussfaktoren dargestellt. Es bestand keine signifikante Assoziation mit den Promoterpolymorphismen (Abb. 3.11). Unter den sozioökonomischen Faktoren modulierten das Lesevermögen der Mutter, die Sauberkeit im Haus, der Wohnort der Familie und die Anwendung einer Kombination aus Tür-, Fenster- und Bettnetzen (74 % ohne Schutz vs. 31 % mit Netzen; RR: 0.42 [0.2-0.8], nicht dargestellt) signifikant diese Wahrscheinlichkeit (Tab. 3.11).

Die schwere Malaria-Anämie wurde im Gegensatz zur Malaria-Anämie ausschließlich vom Wohnort der Familie beeinflusst (nicht dargestellt). So wiesen Kinder, die im Regenwald lebten ein fast 6-fach erhöhtes Risiko für eine schwere Malaria-Anämie im Vergleich zu Kindern des Stadtzentrums auf (RR: 5.85 [1.99-17.3]).

Der zeitliche Verlauf des ersten Auftretens einer Malaria-Anämie und schweren Malaria-Anämie wurde in Form von Kaplan-Meier-Kurven wiedergegeben (Abb. 21, 22, 23). Nur uni- und/oder multivariat signifikant einflussnehmende sozioökonomische Faktoren wurden dargestellt. Die Promotertypen beider Polymorphismen übten weder einen signifikanten Einfluss auf das zeitliche Auftreten der Malaria-Anämie (IL-10: p univariat = 0.9, p multivariat = 0.77*; TNF- α : p univariat = 0.58, p multivariat = 0.25*), noch der schweren Malaria-Anämie (IL-10: p univariat = 0.9, p multivariat = 0.9*; TNF- α : p univariat = 0.58, p multivariat = 0.8*) aus.

Demgegenüber bestand sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse eine signifikante Assoziation der Malaria-Anämie zum Wohnort und dem Lesevermögen der Mutter. Offene Wasserstellen, ein schmutziges Haus und die fehlende Anwendung eines Moskitoschutzes führten in der multivariaten Analyse zu einem signifikant früheren Auftreten der ersten Malaria-Anämie (Abb. 21, 22).

Das zeitliche Auftreten der schweren Malaria-Anämie wurde ausschließlich durch den Wohnort der Familie und den Sauberkeitszustand des Wohnhauses beeinflusst (Abb. 23).

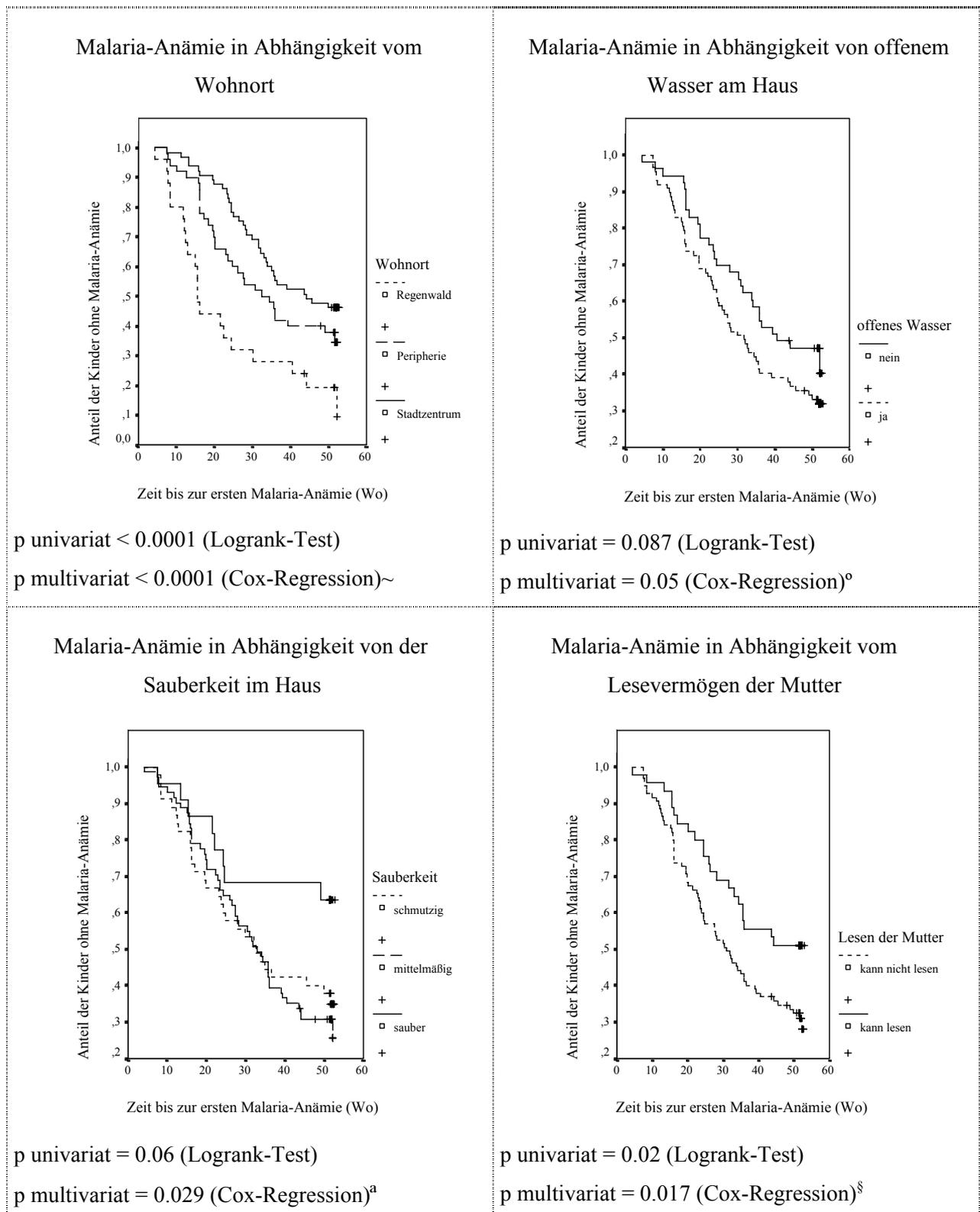
3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.11: Kumulative Inzidenzen der Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

Malaria-Anämie		n	CI [KI]	RR [KI]
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	0.66 [0.55-0.77]	1
	heterozygot	58	0.60 [0.48-0.73]	0.91 [0.70-1.19]
	homozygot	14	0.57 [0.31-0.83]	0.86 [0.53-1.40]
TNF- α -308G/A	Wildtyp	110	0.61 [0.52-0.70]	1
	Mutation	30	0.70 [0.54-0.86]	1.15 [0.87-1.50]
Geschlecht	männlich	72	0.65 [0.54-0.76]	1
	weiblich	68	0.60 [0.48-0.72]	0.92 [0.71-1.19]
Wohnort	Stadtzentrum	65	0.54 [0.42-0.66]	1
	Peripherie	50	0.64 [0.51-0.77]	1.19 [0.87-1.61]
	Regenwald	25	0.84 [0.69-0.98]	1.56 [1.17-2.07]*
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	0.68 [0.58-0.78]	1
	nein	53	0.55 [0.41-0.68]	0.81 [0.61-1.07]
Sauberkeit im Haus	sauber	22	0.36 [0.16-0.56]	1
	mittelmäßig sauber	71	0.70 [0.59-0.81]	1.93 [1.09-3.43]*
	schmutzig	45	0.64 [0.50-0.78]	1.77 [0.97-3.20]
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	0.59 [0.41-0.78]	1
	einige	87	0.59 [0.48-0.69]	0.99 [0.69-1.41]
	viele	26	0.81 [0.66-0.96]	1.36 [0.95-1.96]
Moskitoschutz	kein Schutz	38	0.74 [0.59-0.88]	1
	Schutz	102	0.59 [0.49-0.68]	0.79 [0.62-1.03]
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	0.64 [0.39-0.89]	1
	primary school	70	0.69 [0.58-0.79]	1.07 [0.70-1.63]
	secondary school	52	0.56 [0.42-0.69]	0.87 [0.55-1.37]
	tertiary school	4	0.50 [0.01-0.99]	0.78 [0.27-2.24]
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	0.73 [0.46-0.99]	1
	primary school	48	0.63 [0.49-0.76]	0.86 [0.56-1.32]
	secondary school	67	0.63 [0.51-0.74]	0.86 [0.57-1.29]
	tertiary school	10	0.50 [0.19-0.81]	0.69 [0.34-1.41]
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	0.49 [0.34-0.63]	1
	kann nicht lesen	95	0.69 [0.60-0.79]	1.42 [1.02-1.97]*
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	0.62 [0.53-0.71]	1
	kann nicht lesen	26	0.69 [0.52-0.87]	1.12 [0.83-1.50]

Malaria-Anämie: Hb < 11 g/dl und PCR positiv; CI: kumulative Inzidenz; RR: relatives Risiko; [KI]: 95 % Konfidenzintervall; n: Anzahl der Kinder; *: signifikanter Unterschied zur Bezugsgruppe

Abbildung 21: Zeitpunkt des ersten Auftretens der Malaria-Anämie in Abhängigkeit von sozioökonomischen Einflussfaktoren



Adjustierungsfaktoren für multivariaten Test (Cox-Regression): Geschlecht, Wohnort, Sauberkeit im und offene Wasserstellen am Haus, Lesevermögen der Mutter, Moskitoschutz: ~: alle außer Wohnort; °: alle außer Wasser; ^a: alle außer Sauberkeit; [§]: adjustiert für Wohnort und Wasser

Abbildung 22: Erstes Auftreten der Malaria-Anämie in Abhängigkeit vom Moskitoschutz

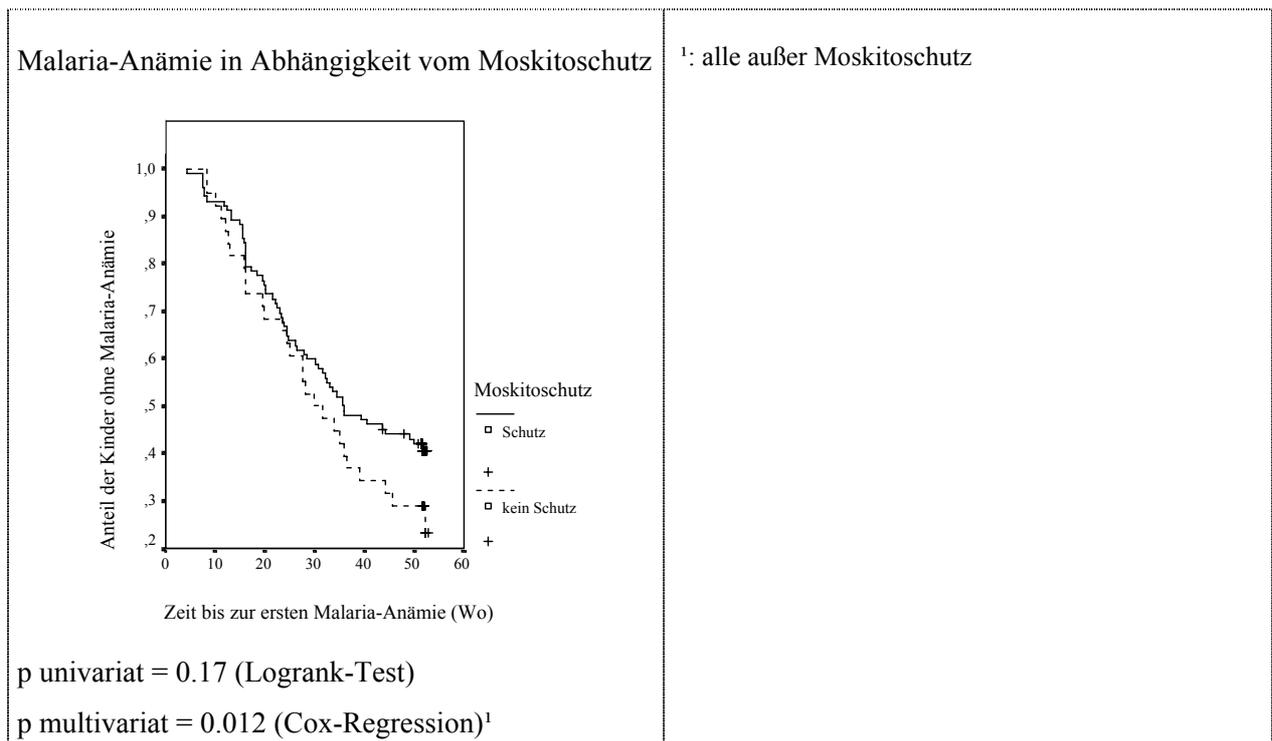
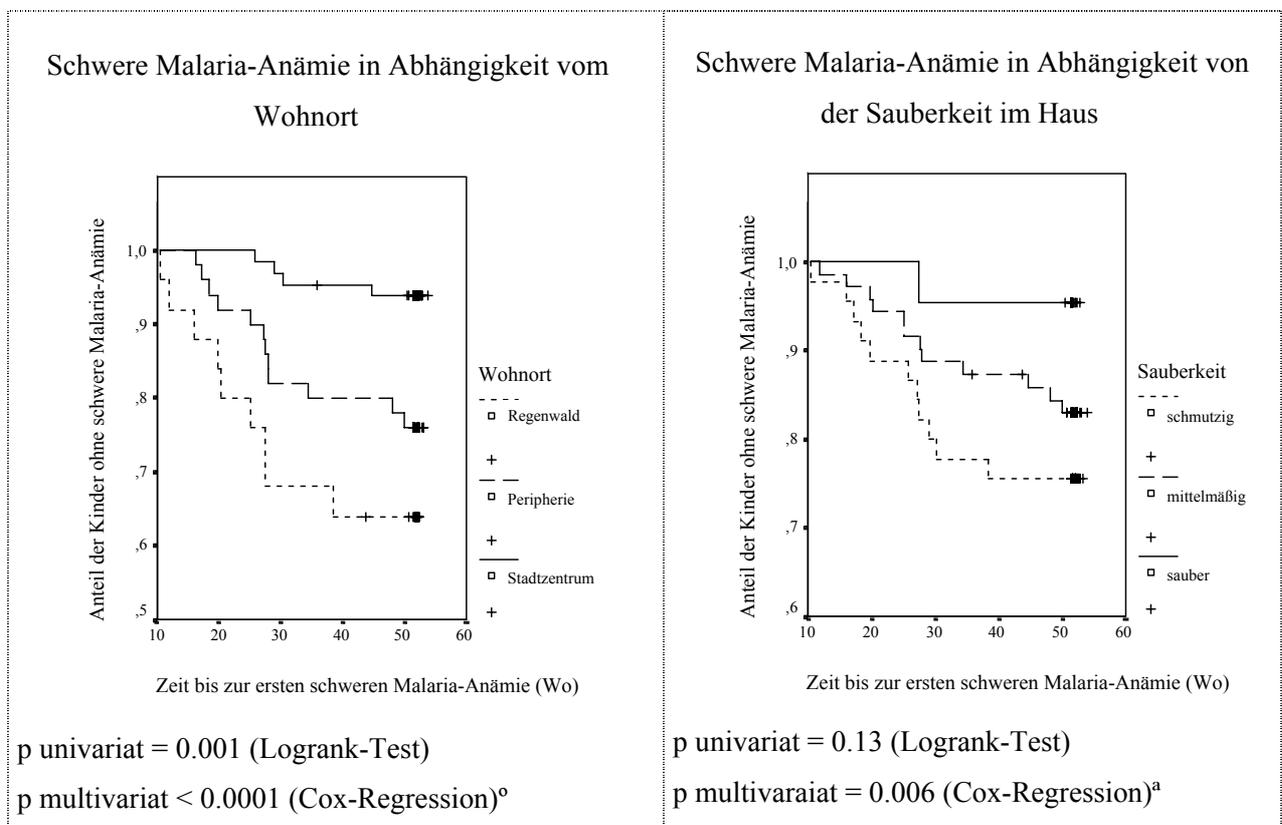


Abbildung 23: Zeitpunkt des ersten Auftretens der schweren Malaria-Anämie in Abhängigkeit von sozioökonomischen Einflussfaktoren



Adjustierungsfaktoren für multivariaten Test (Cox-Regression): Geschlecht, Wohnort, Sauberkeit im und offene Wasserstellen am Haus, Lesevermögen der Mutter, Moskitoschutz; ^o: alle außer Wohnort; ^a: alle außer Sauberkeit

3.5.4.2. Häufigkeit des Auftretens einer Malaria-Anämie im ersten Lebensjahr

Die Tabellen 3.12 und 3.13 stellen die Anzahl der Malaria-Anämie- und schweren Malaria-Anämie-Attacken pro Jahr in Abhängigkeit von den untersuchten Einflussfaktoren dar.

Keiner der beiden untersuchten Promoterpolymorphismen beeinflusste signifikant die Häufigkeit von Malaria-Anämie-Attacken im ersten Lebensjahr (Tab. 3.12). Demgegenüber wiesen Kinder, die im Regenwald wohnten oder deren Mütter nicht lesen konnten, signifikant mehr Malaria-Anämie-Episoden im ersten Lebensjahr auf (Tab. 3.12). Auch der Grad der Schulbildung der Mutter, die Sauberkeit des Hauses und das Vorhandensein offener Wasserstellen am Haus spielten eine signifikante Rolle. Das Geschlecht der Kinder modulierte die Anzahl der Malaria-Anämie-Episoden nur dann signifikant, wenn die Anämie unabhängig vom Infektionsstatus der Kinder betrachtet wurde (Tab. 3.12).

Demgegenüber bestand eine signifikante Assoziation des IL-10 $-1082G/A$ -Promoterpolymorphismus zur Anzahl der schweren Malaria-Anämie-Episoden im ersten Lebensjahr. Allerdings wiesen Kinder mit heterozygotem Merkmal, gefolgt vom Wildtyp und Kindern mit homozygotem Merkmal, die meisten Ereignisse im ersten Lebensjahr auf (Tab. 3.13). Dieser Effekt verlor sich jedoch in der multivariaten Analyse ($p = 0.54$), sobald für sozioökonomische Faktoren adjustiert wurde.

Unter den sozioökonomischen Faktoren modulierte ausschließlich der Wohnort der Familie sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse signifikant die Zahl schwerer Malaria-Anämie-Episoden im ersten Lebensjahr. Eine signifikante Assoziation unsauberer Häuser und einer höheren Frequenz schwerer Malaria-Anämie-Fälle konnte nur in der univariaten Analyse nachgewiesen werden (Tab 3.13).

Auch die Anzahl der Malaria-Anämie- und schweren Malaria-Anämie-Attacken je Lebensmonat (Punktprävalenzen) wurde von keinem der beiden Promoterpolymorphismen signifikant beeinflusst (Abb. 24, 25, 26 und 27).

Demgegenüber bestand eine signifikante Assoziation des Wohnortes der Familie zur Häufigkeit der Manifestation von Malaria-Anämie- und schweren Malaria-Anämie-Attacken je Lebensmonat. So erkrankten im Regenwald lebende Kinder häufiger als Kinder der Stadtperipherie und des Stadtzentrums (Abb. 28 und 29).

3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.12: Häufigkeit des Auftretens der Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

Einflussfaktoren	Untergruppen	n	Mtw.auc	n/52 Wochen	p univariat	p multivariat
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	9.9	2.9	0.39	-
	heterozygot	58	11.0	3.2		
	homozygot	14	6.3	1.8		
TNF-α -308G/A	Wildtyp	110	9.7	2.9	0.49	-
	Mutation	30	11.4	3.2		
Geschlecht	männlich	72	10.9	3.2	0.35	-
	weiblich	68	9.1	2.6		
Wohnort	Stadtzentrum	65	5.6	1.7	< 0.0001	< 0.0001*
	Peripherie	50	10.8	3.1		
	Regenwald	25	20.0	5.8		
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	11.4	3.3	0.065	0.052°
	nein	53	7.8	2.3		
Sauberkeit im Haus	sauber	22	5.4	1.6	0.065	0.021 ^a
	mittelmäßig sauber	71	10.1	3.0		
	schmutzig	45	12.0	3.4		
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	8.3	2.3	0.331	-
	einige	87	9.7	2.9		
	viele	26	12.9	3.7		
Moskitoschutz	kein Schutz	38	11.1	3.3	0.5	-
	Schutz	102	9.6	2.8		
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	12.6	3.6	< 0.0001	-
	primary school	70	11.5	3.4		
	secondary school	52	7.9	2.3		
	tertiary school	4	1.5	0.5		
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	11.0	3.5	0.74	-
	primary school	48	10.6	3.1		
	secondary school	67	10.1	3.0		
	tertiary school	10	6.2	1.5		
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	6.8	2.0	0.014	0.021 [~]
	kann nicht lesen	95	11.6	3.4		
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	9.5	2.8	0.26	-
	kann nicht lesen	26	12.4	3.7		

Mtw. auc: Mittelwert der *area under the curve*; n/52 Wochen: Mtw. der Anzahl der Malaria-assoziierten Anämie/Kind/Jahr; p univariat: ANOVA oder Welch-Test; p multivariat: Allgemeines lineares Modell; **multivariate Analyse mit signifikantem Unterschied nach Adjustierung für:** *: Lesevermögen der Mutter; °: Wohnort und Sauberkeit im Haus; ^a: Wohnort und offene Wasserstellen am Haus; [~]: Wohnort

3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.13: Häufigkeit des Auftretens der schweren Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

Einflussfaktoren	Untergruppen	n	Mtw.auc	n/52 Wochen	p univariat	p multivariat
IL-10 -1082G/A	Wildtyp	68	0.82	0.30	0.02	-
	heterozygot	58	1.10	0.40		
	homozygot	14	0.16	0.10		
TNF- α -308G/A	Wildtyp	110	0.82	0.31	0.78	-
	Mutation	30	1.10	0.40		
Geschlecht	männlich	72	1.19	0.40	0.11	-
	weiblich	68	0.54	0.20		
Wohnort	Stadtzentrum	65	0.14	0.08	0.003	0.001*
	Peripherie	50	1.22	0.40		
	Regenwald	25	2.11	0.70		
offene Wasserstellen am Haus	ja	87	0.96	0.32	0.59	-
	nein	53	0.73	0.28		
Sauberkeit im Haus	sauber	22	0.18	0.05	0.036	0.061°
	mittelmäßig sauber	71	0.79	0.30		
	schmutzig	45	1.30	0.50		
Moskitos im Haus (erfragt)	keine	27	0.42	0.20	0.53	-
	einige	87	1.03	0.40		
	viele	26	0.82	0.30		
Moskitoschutz	kein Schutz	38	2.83	0.80	0.76	-
	Schutz	102	2.28	0.70		
Schulbildung der Mutter	keine Bildung	14	1.88	0.60	0.33	-
	primary school	70	0.90	0.30		
	secondary school	52	0.63	0.25		
	tertiary school	4	0.00	0.00		
Schulbildung des Vaters	keine Bildung	11	1.03	0.37	0.7	-
	primary school	48	0.99	0.31		
	secondary school	67	0.94	0.30		
	tertiary school	10	0.00	0.00		
Lesevermögen der Mutter	kann lesen	45	0.77	0.23	0.72	-
	kann nicht lesen	95	0.93	0.40		
Lesevermögen des Vaters	kann lesen	110	0.67	0.30	0.118	0.067 ^a
	kann nicht lesen	26	1.83	0.50		

Mtw. auc: Mittelwert der *area under the curve*; n/52 Wochen: Mtw. der Anzahl der schweren Malaria-Anämie/Kind/Jahr; p univariat: ANOVA oder Welch-Test; p multivariat: Allgemeines lineares Modell; **multivariate Analyse nach Adjustierung für:** *: Sauberkeit im Haus, IL-10-Promotertypen, Geschlecht °: Wohnort, IL-10-Promotertypen, Geschlecht; ^a: Wohnort

Abbildung 24: Punktprävalenzen der Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den IL-10 -1082G/A-Promotertypen

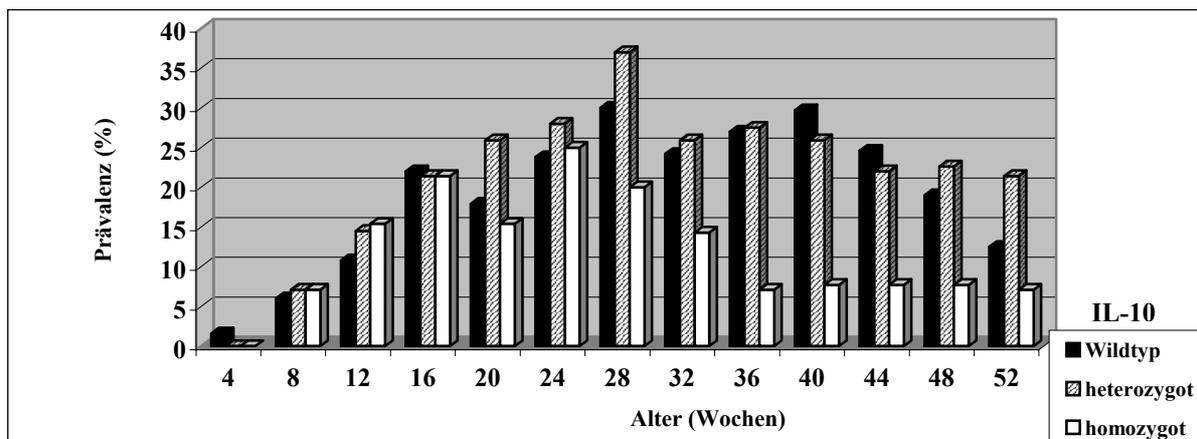


Abbildung 25: Punktprävalenzen der schweren Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den IL-10 -1082G/A-Promotertypen

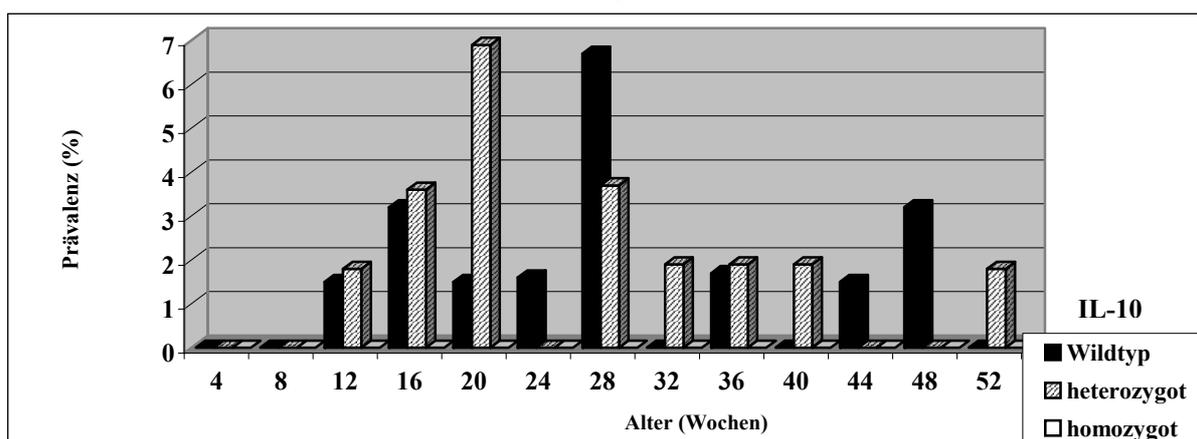
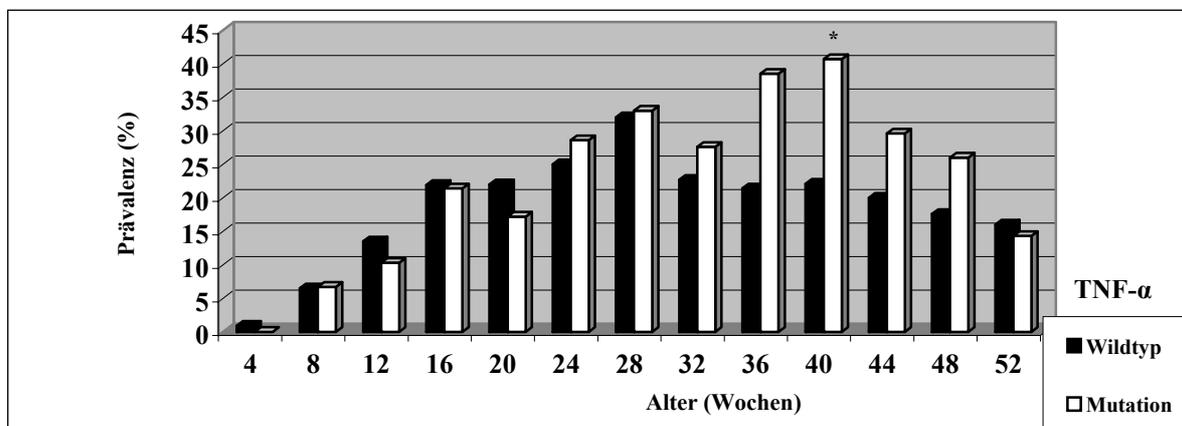


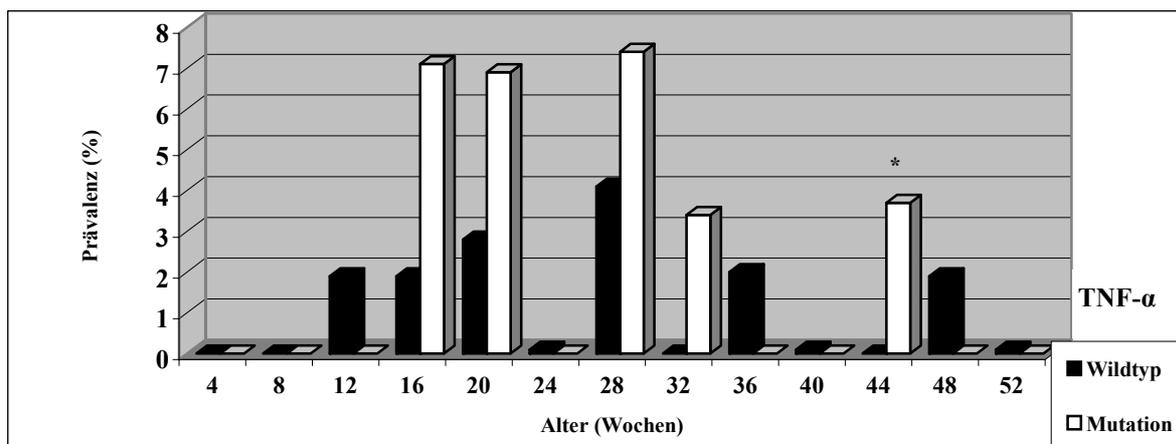
Abbildung 26: Punktprävalenzen der Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den TNF- α -308G/A-Promotertypen



*: signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Wildtyp und Mutation in der 40. Lebenswoche (p = 0.049)

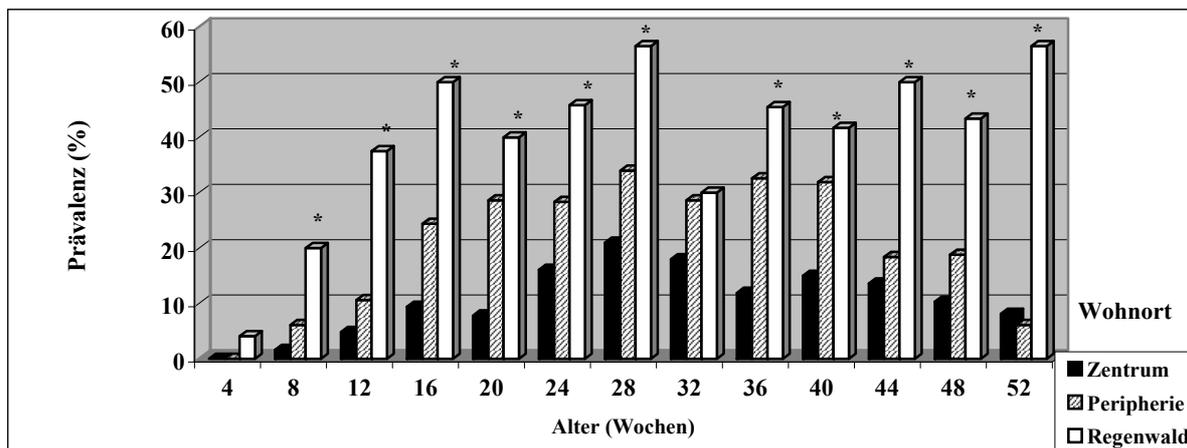
3. ERGEBNISSE

Abbildung 27: Punktprävalenzen der schweren Malaria-Anämie in Abhängigkeit von den TNF- α -308G/A-Promotertypen



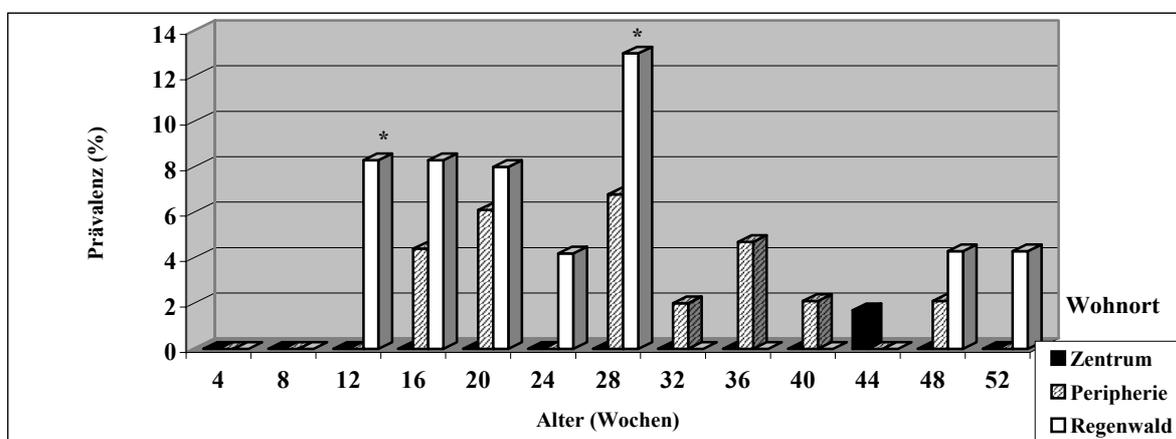
*: signifikanter Unterschied ($p = 0.049$) in der 44. Lebenswoche

Abbildung 28: Punktprävalenzen der Malaria-Anämie in Abhängigkeit vom Wohnort



*: signifikanter Unterschied zwischen den drei Wohnorten ($p < 0.05$)

Abbildung 29: Punktprävalenzen der schweren Malaria-Anämie in Abhängigkeit vom Wohnort



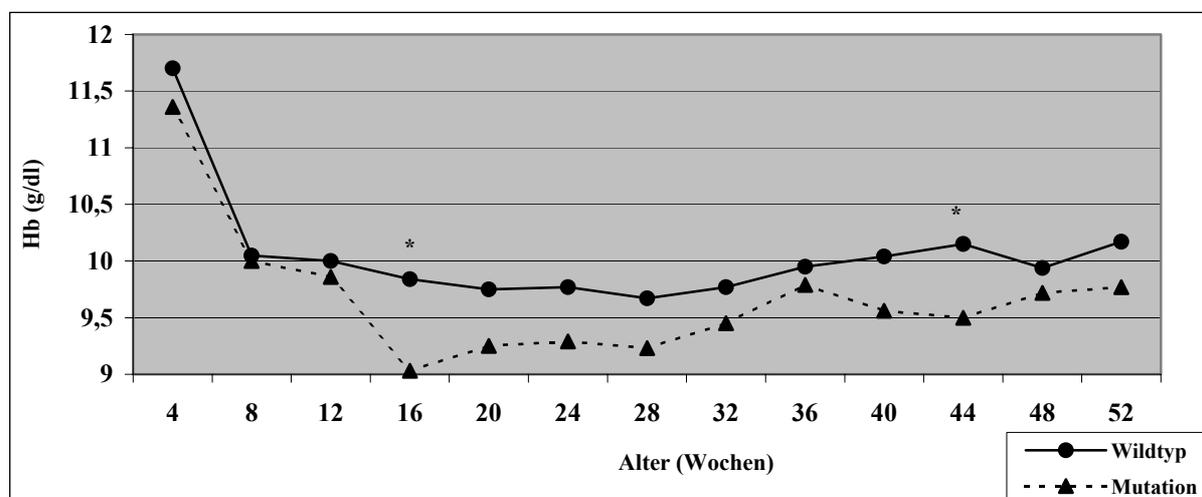
*: signifikanter Unterschied zwischen den drei Wohnorten ($p < 0.05$)

3. ERGEBNISSE

Weder der Wohnort der Kinder noch die IL-10 -1082G/A-Promotertypen beeinflussten signifikant die Höhe des mittleren Hb.

Demgegenüber bestanden bei Kindern mit TNF- α -308A-Allel signifikant geringere mittlere Hb-Werte als bei denen der Wildtypgruppe ($p = 0.027$, auc). Auch im zeitlichen Verlauf bestand dieser Trend mit signifikanten Unterschieden ($p < 0.05$) in der 16. und 44. Lebenswoche (Abb. 30). Sobald jedoch nur noch Kinder mit einem positiven PCR-Ergebnis in die Berechnungen einbezogen wurden, verlor sich dieser Effekt des TNF- α -308A-Allels.

Abbildung 30: Hb-Verlauf in Abhängigkeit von den TNF- α -308G/A-Promotertypen



*: signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) zwischen dem mittleren Hb/Kind/Monat in der 16. und 44. Lebenswoche