

5. Zusammenfassung

Die Anfälligkeit für die Infektion mit *Plasmodium falciparum*, dem Erreger der Malaria tropica, und ihre klinische Manifestation unterscheiden sich von Individuum zu Individuum und sind von genetischen und nicht-genetischen Einflüssen abhängig. Das Verständnis dieser Faktoren und ihres Zusammenspiels ist wichtig für die Planung von präventiven und therapeutischen Maßnahmen. Promoterpolymorphismen der kodierenden Gene für Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α -308G/A) und Interleukin 10 (IL-10 -1082G/A) weisen hohe Genfrequenzen im subsaharischen Afrika auf. Es bestehen z.T. widersprüchliche auf einen hinsichtlich der Malaria disponierenden Effekt der Variante TNF- α -308A und auf eine eher protektive Wirkung des IL-10 -1082A-Allels. In Hochendemiegebieten sind Säuglinge für die Dauer von wenigen Monaten durch maternale Antikörper vor manifester Malaria relativ geschützt. Nach Rückgang dieses Nestschutzes und vor Entwicklung spezifischer Immunmechanismen im späteren Kindesalter ist die Anfälligkeit für Malaria am größten und der Effekt protektiver oder disponierender genetischer Varianten am stärksten ausgeprägt. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, bei Säuglingen im holoendemischen Malariagebiet von Agogo, Ghana, die möglichen Einflüsse der Promotervarianten TNF- α -308A und IL-10 -1082A auf die Malaria im ersten Lebensjahr zu untersuchen und diese mit den entsprechenden Einflüssen sozioökonomischer Faktoren zu vergleichen.

Die Untersuchungen fanden am Presbyterian Mission Hospital Agogo, Ghana, von Januar 2000 bis Juli 2001 statt. Einhundertvierzig Neugeborene wurden in vierwöchentlichen Intervallen bis zur 52. Lebenswoche verfolgt. Zu jedem regulären Termin und bei zusätzlichen Besuchen auf Grund akuter Erkrankung erfolgte eine klinische, hämatologische und parasitologische Untersuchung. *Plasmodium falciparum* wurde mittels Mikroskopie und Polymerase-Kettenreaktion (PCR) diagnostiziert. Die Hämoglobin (Hb)-Konzentration wurde photometrisch gemessen und eine Anämie als Hb < 11 g/dl definiert. Eine Malaria wurde als mikroskopische Parasitämie in Anwesenheit von Fieber definiert und der asymptomatischen Parasitämie (PCR positiv) gegenübergestellt. Die Promoterpolymorphismen wurden mittels PCR identifiziert. Besuche in den Wohnstätten der Kinder und eine Befragung der Eltern dienten der Erfassung sozioökonomischer Faktoren. In der Auswertung wurden die Promoterpolymorphismen und die sozioökonomischen Faktoren zu den Basisparametern Infektion, Parasitendichte, klinische Malaria und Malaria-Anämie in Bezug gesetzt.

Eine Infektion mit *P. falciparum* trat im ersten Lebensjahr bei 66.4 % (93/140) der Kinder mindestens einmalig auf und wurde bei 24 % (447/1833) aller Besuche diagnostiziert. Eine

5. ZUSAMMENFASSUNG

klinisch-manifeste Malaria war dagegen selten (4.8 % aller Besuche). Anämien traten im ersten Lebensjahr häufig und meist in Form moderater Anämien auf. Sie waren hochsignifikant mit einer *P. falciparum*-Infektion assoziiert ($p < 0.0001$). Der IL-10 -1082G/A-Promoterpolymorphismus wurde in 41.1 % in heterozygoter und in 10 % in homozygoter Ausprägung beobachtet. Für den TNF- α -308G/A-Promoterpolymorphismus lag Heterozygotie in 17.1 % und Homozygotie in 4.3 % vor.

Für die untersuchten Promoterpolymorphismen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer *P. falciparum*-Infektion oder der Höhe der Parasitendichte im ersten Lebensjahr. Nur in der univariaten Analyse wiesen Kinder mit homozygotem IL-10 -1082A-Allel eine verminderte Zahl von Episoden klinischer Malaria und schwerer Malaria-Anämie auf. Für das TNF- α -308A-Allel ergaben sich solche Hinweise nicht. Ganz im Gegensatz dazu besaßen sozioökonomische Faktoren einen deutlichen Einfluss auf die Plasmodien-Infektion, klinische Malaria, Malaria-Anämie und die Höhe der Parasitendichte. So wiesen Kinder, die nicht vor Moskitos geschützt waren, im Regenwald lebten oder deren Mütter nicht lesen konnten, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Infektion mit *P. falciparum* und eine klinische Manifestation auf.

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich keine Hinweise auf einen Einfluss des TNF- α -308A-Allels auf die Malaria im ersten Lebensjahr. Der schwache protektive Einfluss des IL-10 -1082A-Allels auf die Manifestation der Malaria verlor sich nach Adjustierung für sozioökonomische Faktoren, was deren größere Bedeutung in diesem Zusammenhang unterstreicht. Dessen ungeachtet ist ein Effekt der untersuchten Promotervarianten auf die Malaria z.B. im späteren Kindesalter bzw. bei schwerer Erkrankung nicht auszuschließen. Der deutliche Zusammenhang zwischen niedrigem sozioökonomischen Status und Wohnort einerseits und der Malaria andererseits legt nahe, dass Maßnahmen zur Verhütung einer Malaria bei Kindern im ersten Lebensjahr in diesem Bereich zu berücksichtigen sind. Hierbei sollte das Augenmerk vor allem auf die Information und Aufklärung der Mütter sowie auf die Bereitstellung imprägnierter Bettnetze gerichtet werden. Kinder, die in ländlichen Regionen leben, bedürfen hierbei eines besonderen Schutzes.

Die bisher mangelhafte Umsetzung sozioökonomischer Erkenntnisse bei der Malariaprävention bedarf folglich einer deutlichen Verbesserung.