

Institut für Tropenmedizin Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Bienzle

**Bedeutung von Wirts- und Parasitenfaktoren für die
Manifestationsformen der Infektion mit
*Plasmodium falciparum***

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Tropenmedizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Frank Peter Mockenhaupt
geboren am 29.03.1969 in Kirchen/Sieg

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht am: 31.03.2004

habilitiert am: 11.07.2005

Gutachter: 1. Prof. Dr. Emil Reisinger
2. Prof. Dr. Thomas Löscher

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Zusammengefasste eigene Arbeiten	3
1. Einleitung	6
2. Wirts- und Parasitenfaktoren bei der Malaria tropica	8
2.1. Malaria	8
2.1.1. Entwicklungszyklus des Erregers	8
2.2.2. Pathophysiologie	8
2.2.3. Immunität	11
2.2. Manifestationsformen der Infektion mit <i>Plasmodium falciparum</i>	13
2.2.1. Asymptomatische und submikroskopische Parasitämie	13
2.2.2. Unkomplizierte Malaria	15
2.2.3. Schwere und komplizierte Malaria	16
2.2.4. Malaria in der Schwangerschaft	17
2.3. Parasitäre Einflussfaktoren auf die Inzidenz und Manifestation der <i>Plasmodium falciparum</i>-Infektion	19
2.3.1. Multiplizität und Diversität von <i>Plasmodium falciparum</i>	19
2.3.2. Infektion mit <i>Plasmodium malariae</i> oder <i>Plasmodium ovale</i>	21
2.3.3. Medikamentenresistenz bei <i>Plasmodium falciparum</i>	22
2.4. Einfluss von Wirtsfaktoren auf die Inzidenz und Manifestation der <i>Plasmodium falciparum</i>-Infektion	24
2.4.1. Erythrozytenvarianten	25
2.4.1.1. Hämoglobin S	25
2.4.1.2. Hämoglobin C	27
2.4.1.3. α^+ -Thalassämie	28
2.4.1.4. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel	30
2.4.2. Promoterpolymorphismen von Zytokinen und anderen Mediatoren	32
2.4.2.1. Tumornekrosefaktor- α	32
2.4.2.2. Interleukin-10	33
2.4.2.3. Induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase Typ 2	34
2.4.3. Residuelle, antiparasitäre Medikamentenspiegel	35
3. Probanden, Patienten, Material und Methoden	37
3.1. Probanden, Patienten und Studiengruppen	37
3.1.1. Kinder aus Nigeria [1997]	37
3.1.2. Schwangere aus Agogo, Ghana [1998]	38
3.1.3. Gebärende aus Agogo, Ghana [2000]	39
3.1.4. Kinder aus Tamale, Ghana [2000]	40
3.1.5. Kinder aus Northern Region, Ghana [2002]	41
3.1.6. Kinder mit schwerer und komplizierter Malaria, Tamale, Ghana [2002]	42

3.2.	Materialien	44
	3.2.1. Proben	44
	3.2.2. Asservierung, Aufbereitung und Transport der Proben.....	44
3.3.	Methoden	45
	3.3.1. Nachweis von <i>Plasmodium</i>	45
	3.3.2. Genotypisierung von <i>Plasmodium falciparum</i>	46
	3.3.3. Typisierung polymorpher Wirts-Gene	46
	3.3.4. Nachweis von Chloroquin und Pyrimethamin	47
	3.3.5. Sonstige Methoden	48
4.	Zielsetzungen	50
5.	Ergebnisse eigener Arbeiten	51
5.1.	Epidemiologisch-klinische Grundlagen	51
	5.1.1. Kinder aus Nigeria [1997].....	51
	5.1.2. Schwangere [1998] und Gebärende [2000] aus Agogo, Ghana	53
	5.1.3. Kinder mit schwerer Malaria aus Tamale, Ghana [2002]	54
5.2.	Bedeutung von Parasitenfaktoren	55
	5.2.1. Multiplizität der Infektion	55
	5.2.2. Medikamentenresistenzfaktoren	56
6.	Diskussion	61
6.1.	Die Manifestationsformen der Infektion mit <i>Plasmodium falciparum</i>	61
	6.1.1. Asymptomatische Infektion und unkomplizierte Malaria	61
	6.1.2. Malaria in der Schwangerschaft.....	64
	6.1.3. Schwere Malaria	67
6.2.	Parasitäre Merkmale bei der Manifestation der <i>Malaria tropica</i>	69
	6.2.1. Multiplizität der Infektion, Prämunition und Anämie.....	69
	6.2.2. Medikamentenresistenz	72
6.3.	Hereditäre Wirtsfaktoren und Schutz vor der <i>Malaria tropica</i>	76
	6.3.1. α^+ -Thalassämie.....	76
	6.3.2. Hämoglobin S und C	79
	6.3.3. Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel	82
	6.3.4. Promoterpolymorphismen	83
7.	Zusammenfassung	87
8.	Literatur	90
9.	Anhang	110

Zusammengefasste eigene Arbeiten

- M1** Mockenhaupt FP, Falusi AG, May J, Ademowo OG, Olumese PE, Meyer CG, Bienzle U. The contribution of α^+ -thalassaemia to anaemia in a Nigerian population exposed to intense malaria transmission. [Trop Med Int Health 1999; 4: 302-307.](#)
- M2** Mockenhaupt FP, Bienzle U, May J, Falusi AG, Ademowo OG, Olumese PE, Meyer CG. *Plasmodium falciparum* infection: influence on hemoglobin levels in alpha-thalassemia and microcytosis. [J Infect Dis 1999; 180: 925-928.](#)
- M3** May J, Mockenhaupt FP, Ademowo OG, Falusi AG, Olumese PE, Bienzle U, Meyer CG. High rate of mixed and subpatent malarial infections in southwest Nigeria. [Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 339-343.](#)
- M4** Mockenhaupt FP, May J, Stark K, Falusi AG, Meyer CG, Bienzle U. Serum transferrin receptor levels are increased in asymptomatic and mild *Plasmodium falciparum*-infection. [Haematologica 1999; 84: 869-873.](#)
- M5** Mockenhaupt FP, May J, Eggelte TA, Thies FL, Ademowo OG, Bienzle U, Meyer CG. Short report: high prevalence and imbalanced age distribution of the *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase gene Asn108 mutation in an area of low pyrimethamine usage in Nigeria. [Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 375-377.](#)
- M6** May J, Falusi AG, Mockenhaupt FP, Ademowo OG, Olumese PE, Bienzle U, Meyer CG. Impact of subpatent multi-species and multi-clonal plasmodial infections on anaemia in children from Nigeria. [Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 399-403.](#)
- M7** Mockenhaupt FP, May J, Bergqvist Y, Ademowo OG, Olumese PE, Falusi AG, Grossterlinden L, Meyer CG, Bienzle U. Concentrations of chloroquine and malaria parasites in blood in Nigerian children. [Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 835-839.](#)
- M8** Mockenhaupt FP, Rong B, Till H, Eggelte TA, Beck S, Gyasi-Sarpong C, Thompson WN, Bienzle U. Submicroscopic *Plasmodium falciparum* infections in pregnancy in Ghana. [Trop Med Int Health 2000; 5: 167-173.](#)
- M9** Mockenhaupt FP, Rong B, Günther M, Beck S, Till H, Kohne E, Thompson WN, Bienzle U. Anaemia in pregnant Ghanaian women: importance of malaria, iron deficiency, and haemoglobinopathies. [Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 477-483.](#)

- M10** Mockenhaupt FP, May J, Bergqvist Y, Meyer CG, Falusi AG, Bienzle U. Evidence for a reduced effect of chloroquine against *Plasmodium falciparum* in alpha-thalassaemic children. [Trop Med Int Health 2001; 6: 102-107.](#)
- M11** Mockenhaupt FP, Rong B, Till H, Thompson WN, Bienzle U. Short report: Increased susceptibility to *Plasmodium malariae* in pregnant α^+ -thalassemic women. [Am J Trop Med Hyg 2001; 64: 6-8.](#)
- M12** Mockenhaupt FP, Eggelte TA, Böhme T, Thompson WN, Bienzle U. *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase alleles and pyrimethamine use in pregnant Ghanaian women. [Am J Trop Med Hyg 2001; 65:21-26.](#)
- M13** Mockenhaupt FP, Eggelte TA, Till H, Bienzle U. *Plasmodium falciparum* *pfert* and *pfmdr1* polymorphisms are associated with the *pfdhfr* N108 pyrimethamine-resistance mutation in isolates from Ghana. [Trop Med Int Health 2001; 6: 749-755.](#)
- M14** Beck S, Mockenhaupt FP, Bienzle U, Eggelte TA, Thompson WN, Stark K. Multiplicity of *Plasmodium falciparum* infection in pregnancy. [Am J Trop Med Hyg 2001; 65: 631-636.](#)
- M15** Mockenhaupt FP, Ulmen U, von Gaertner C, Bedu-Addo G, Bienzle U. Diagnosis of placental malaria. [J Clin Microbiol 2002; 40: 306-308.](#)
- M16** Ehrhardt S, Mockenhaupt FP, Agana-Nsiire P, Mathieu A, Anemana S, Otchwemah RA, Bienzle U. Efficacy of chloroquine in the treatment of uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in northern Ghana. [Ann Trop Med Parasitol 2002; 96: 239-247.](#)
- M17** Mockenhaupt FP, Mandelkow J, Till H, Ehrhardt S, Eggelte TA, Bienzle U. Reduced prevalence of *Plasmodium falciparum*-infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. [Trop Med Int Health 2003; 8: 118-124.](#)
- M18** Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Markert M, Eggelte TA, Anemana SD, Otchwemah RN, Bienzle U. *Plasmodium falciparum* multiplicity correlates with anaemia in clinical malaria. [Trop Med Int Health 2003; 8: 857-859.](#)
- M19** Ehrhardt S, Mockenhaupt FP, Eggelte TA, Agana-Nsiire P, Stollberg K, Anemana SD, Otchwemah RN, Bienzle U. Chloroquine blood concentrations and molecular markers of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in febrile children in northern Ghana [Trans R Soc Trop Med Hyg 2003; 97: 697-701.](#)

- M20** Muehlen M, Schreiber J, Ehrhardt S, Otchwemah R, Jelinek T, Bienzle U, Mockenhaupt FP. Prevalence of mutations associated with resistance to atovaquone and to the antifolate effect of proguanil in *Plasmodium falciparum* isolates from northern Ghana. [Trop Med Int Health 2004; 9: 361-363.](#)
- M21** Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Otchwemah R, Eggelte TA, Anemana SD, Stark K, Bienzle U, Kohne E. Limited influence of haemoglobin variants on *Plasmodium falciparum* *msp1* and *msp2* alleles in symptomatic malaria. [Trans R Soc Trop Med Hyg 2004; 98: 302-310.](#)
- M22** Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Burkhardt J, Bosomtwe SY, Layrea S, Anemana SD, Otchwemah RN, Cramer J, Gellert S, Bienzle U. Manifestation and outcome of severe malaria in children in northern Ghana. [Am J Trop Med Hyg 2004; 71: 167-172.](#)
- M23** Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Cramer J, Otchwemah RN, Anemana SD, Goltz K, Mylius F, Dietz E, Eggelte TA, Bienzle U. Hemoglobin C confers relative resistance to severe malaria in Ghanaian children. [J Infect Dis 2004; 190: 1006-1009.](#)
- M24** Cramer J, Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Burkhardt J, Otchwemah RN, Dietz E, Gellert S, Bienzle U. *iNOS* promoter variants and severe malaria in Ghanaian children. [Trop Med Int Health 2004; 9: 1074-1080.](#)
- M25** Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Gellert S, Otchwemah RN, Dietz E, Anemana SD, Bienzle U. α^+ -thalassaemia protects from severe malaria in African children. [Blood 2004; 104: 2003-2006.](#)