

Charakteristika der Malaria bei Patienten der Pädiatrie des
Albert Schweitzer Hospitals in den Jahren 1994-2000

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Senger, Anna

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. G. Kremsner
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-G. Rammensee

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1 Malaria – Einführung.....	7
1.1.1 Allgemeine Fakten.....	7
1.1.2 Biologische Aspekte.....	7
1.1.2.1 Übertragung von Malaria.....	7
1.1.2.2 Die Anopheles-Mücke als Endwirt und Vektor.....	9
1.1.2.3 Der Parasit Plasmodium als Überträger.....	10
1.1.3 Klimatische Faktoren.....	12
1.1.3.1 Temperatur.....	12
1.1.3.2 Luftfeuchtigkeit und Regenfälle.....	12
1.1.4 Sozioökonomische Faktoren.....	15
1.1.5 Epidemiologie.....	16
1.2 Malaria in Gabun.....	18
1.2.1 Gabun - allgemeine Fakten.....	18
1.2.2 Malaria in Gabun- ein Überblick über vorhandene Studien und Analysen.....	23
1.2.3 Der Kampf gegen Malaria in Gabun.....	27
1.3 Ziel der Arbeit.....	30
2. Material und Methoden.....	31
2.1 Art der Arbeit.....	31
2.2 Lambaréné, Albert Schweitzer Hospital und das Centre de Recherches Médicales de Lambaréné als Ort der Datenerhebung.....	31
2.3 Recherchen zur Entstehung der Laborregister.....	32
2.4 Datenbank.....	35
3. Ergebnisse.....	40
3.1 Datensatz.....	40
3.2 Patientenpopulation.....	41
3.2.1 Demographie.....	41
3.2.1.1 Alter und Geschlecht.....	41

3.2.1.2 Herkunft.....	42
3.2.2 Parasitämie – Gesamtzeitraum.....	43
3.2.2.1 Interaktion zwischen Alter und Wohnort bei <i>P. falciparum</i> -Infektionen.....	45
3.2.2.2 <i>P. malariae</i> - und <i>P. ovale</i> - Parasitämie über den gesamten Zeitraum.....	47
3.2.2.3 Risikofaktoren der <i>P. malariae</i> - und <i>P. ovale</i> - Infektion	48
3.2.2.4 Co-Infektionen.....	49
3.2.2.5 Gametozyten.....	49
3.2.3 Parasitendichte.....	51
3.2.4 Parasitämie – zeitlicher Verlauf.....	55
3.2.5 Medikamenteneinnahme.....	56
4. Diskussion.....	59
4.1 Gesamtprävalenz.....	59
4.1.1 <i>P. falciparum</i> -Prävalenz im Vergleich zu anderen Studien.....	59
4.1.2 Anteil der verschiedenen Plasmodien-Spezies und Vergleich mit anderen Studien.....	60
4.2 Risikofaktoren der Plasmodien-Infektion.....	62
4.2.2 Altersverteilung von Plasmodien-Prävalenz und Parasitendichte in Abhängigkeit von der Herkunft.....	62
4.2.3 Vergleich <i>P. falciparum</i> mit den anderen Spezies.....	64
4.3 Parasitämie - Zeitlicher Verlauf.....	64
4.4 Medikamenteneinnahme.....	67
4.5 Grenzen und Schwächen der Arbeit.....	68
4.5.1 Studienpopulation.....	68
4.5.2 Mikroskopische Diagnostik.....	69
4.5.3 Dokumentation.....	70
5. Resumée.....	71
6. Literaturverzeichnis.....	74
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	79

Abkürzungsverzeichnis

ACT - Artemisinin-based Combination Therapy

ASH - Albert Schweitzer Hospital

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CERMEL - Centre de Recherches Médicales de Lambaréné

EIR - entomologische Inokulationsrate

et al. – et alii

GM - geometrisches Mittel

HH – Haushalt

IPT – Intermittent Preventive Therapy

IQA - Interquartilsabstand

IRS - Indoor Residual Spraying

ITN - Insecticide-treated bed nets

J - Jahre

KI - Konfidenzintervall

MD - Missing data

Mio - Million

N - Anzahl

ND - Not done

neg - negativ

OR - Odds Ration

P - Plasmodium

PCR – Polymerase Chain Reaction

PfPR - *Plasmodium-falciparum*-Parasitenrate

Pk - Point Kilomètre

pos - positiv

Ref – Referenzwert

S – Seite

SA – Standardabweichung

SS – Schwangerschaft

SSK – Säuglingssterblichkeit

UNDP - United Nations Development Programme

Vgl – Vergleiche

vs – versus

WHO – Weltgesundheitsorganisation

WMR – World Malaria Report

1. Einleitung

1.1 Malaria – Einführung

1.1.1 Allgemeine Fakten

Mit 214 Millionen Malariainfektionen und rund 440.000 Todesfällen im Jahr 2015 gehört Malaria global gesehen zu den wichtigsten Infektionskrankheiten.

Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation waren weltweit im Jahr 2013 rund 3,2 Milliarden Menschen dem Risiko einer Malariainfektion ausgesetzt, ein hohes Risiko bestand für 1,2 Milliarden Menschen. 90 % der Todesfälle waren in den WHO-Regionen Afrikas zu verzeichnen, davon 80% bei Kindern unter fünf Jahren. Für sie stellte Malaria trotz einer deutlichen Reduktion der Mortalität die vierthäufigste Todesursache dar. (World Health Organization, 2015)

1.1.2 Biologische Aspekte

1.1.2.1 Übertragung von Malaria

Malaria wird durch den Biss einer mit Plasmodien infizierten weiblichen Anopheles-Mücke auf den Menschen übertragen.

So sind im Lebenszyklus des Malariaparasiten zwei Wirte involviert. Während der Blutmahlzeit injiziert die Mücke Sporozoiten in den menschlichen Wirt, ein obligater Wirtswechsel wird vollzogen. Diese Sporozoiten befallen Leberzellen und entwickeln sich dort zu Schizonten. Sie rupturieren anschließend und geben dabei Merozoiten frei. Bei *Plasmodium vivax* und *P. ovale* existiert ein Zwischenstadium, die Hypnozoiten, welche über Wochen bis Jahre in der Leber persistieren können und bei erneuter Invasion in die Blutbahn zu Rückfällen der

Erkrankung führen. Dieser erste Vermehrungsabschnitt in der Leber wird auch exoerythrozytische Schizogonie genannt. Ihr schließt sich die erythrozytische Schizogonie, die asexuelle Vermehrung in roten Blutzellen an. Zu Beginn befallen die freigesetzten Merozoiten rote Blutzellen, in denen sie über Trophozoiten vom unreifen Ringstadium zu Schizonten heranwachsen, die wiederum aufplatzen und Merozoiten freisetzen. Einige Trophozoiten entwickeln sich in der Blutzelle zu sexuellen Stadien, den Gametozyten. Die Blutstadien sind für die klinische Manifestation der Malariainfektion verantwortlich.

Die Gametozyten werden als männliche Mikrogametozyten und weibliche Makrogametozyten während der Blutmahlzeit durch die Anopheles-Mücke aufgenommen. Nach der Penetration der Makrogameten durch die Mikrogameten im Magen der Mücke entstehen Zygoten. Diese wachsen zu länglichen und beweglichen Ookineten heran, dringen in die Darmwand ein und entwickeln sich dort zu Oozysten. Nach einer Wachstumsphase rupturieren die Oozysten und setzen Sporozoiten frei, welche in die Speicheldrüse des Moskito wandern. Bei der nächsten Blutmahlzeit und der Injektion der Sporozoiten in die Blutbahn eines Menschen schließt sich der Entwicklungskreislauf des Parasiten. Für den Lebenszyklus von Plasmodien stellt die Anopheles-Mücke den Endwirt und damit den Ort der sexuellen Vermehrung dar. (CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015a)

Zur erfolgreichen Fortpflanzung des Parasiten im Körper der Mücke müssen verschiedene Bedingungen erfüllt sein. Zu den wichtigsten klimatischen Faktoren gehört die Umgebungstemperatur. Dabei wirken sich sowohl Durchschnittswerte als auch Tagesschwankungen erheblich auf die extrinsische Inkubationsperiode (die Dauer der Parasitenvermehrung innerhalb der Mücke, auch Sporogonie genannt) aus und führen zu Schwankungen zwischen 9 und 100 Tagen. (Blanford et al., 2013) Innerhalb eines Grenzbereiches von 16° C bis 33° C nimmt die Entwicklungsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur zu. (Löscher und Burchard, 2010, S. 555)

Daraus resultiert die Notwendigkeit einer ausreichenden Überlebensdauer der adulten Anophelesmücke, die über der für die verschiedenen Plasmodium-Spezies durchschnittlichen extrinsischen Inkubationsperiode von 10 bis 21 Tagen liegen muss. (CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015b)

1.1.2.2 Die Anopheles-Mücke als Endwirt und Vektor

Von insgesamt über 430 vorkommenden Anopheles-Spezies, die außer in der Antarktis weltweit verbreitet sind, übertragen nur 30 bis 40 Malaria. Die für Plasmodien als Vektor fungierende Spezies unterscheidet sich dabei von Region zu Region.

Das Überleben des Moskitos hängt von der Temperatur, aber auch von der relativen Luftfeuchtigkeit ab.

Wie alle Moskitos durchläuft Anopheles vier Stadien des Lebenszyklus, von denen die ersten drei im Wasser stattfinden: Ei, Larve, Puppe und adulte Mücke. Die Entwicklung vom Ei zur Mücke dauert zwischen 5 und 14 Tagen, abhängig von Spezies und Umgebungstemperatur. Die adulte Mücke kann, besonders unter Bedingungen der Gefangenschaft bis zu einem Monat alt werden, ihr durchschnittliches Überleben in freier Wildbahn beträgt jedoch nur ein bis zwei Wochen. Nur in dieser Zeit kann sie als Malaria-Überträger fungieren. Pro Eiablage deponiert die weibliche Mücke 50 bis 200 Eier direkt auf eine geeignete Wasseroberfläche. Aus ihnen schlüpfen in tropischen Verhältnissen nach zwei bis drei Tagen die Larven, in kühleren Bedingungen kann dies aber bis zu drei Wochen dauern. In dieser Zeit sind sie empfindlich gegenüber Austrocknung.

Die Larven haben einen gut entwickelten Kopf, einen büstengesäumten Mund, sind beinlos und positionieren sich parallel zur Wasseroberfläche, um durch ein am Abdomen lokalisiertes Atemloch an der Wasseroberfläche Luft zu holen. Sie ernähren sich von Algen, Bakterien und anderen Mikroorganismen der

Wasseroberfläche und tauchen nur bei Störungen unter Wasser ab. Über vier verschiedene Larvenstadien wandeln sie sich zur Puppe.

Anopheles-Larven finden sich in unterschiedlichsten Gewässern, wie Süß- oder Salzwassersümpfen, Mangrovensümpfen, Reisfeldern, grasbewachsenen Gräben, an Flussufern und vorübergehenden Wasseransammlungen (Pfüthen, Wasserstellen, Wasseransammlungen auf Pflanzen). Die kommaförmigen Puppen leben ebenfalls im Wasser, kommen häufig zum Atmen an die Oberfläche und entwickeln sich in wenigen Tagen zum adulten Moskito. (CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015c)

Innerhalb eines gewissen Grenzbereiches wird die Entwicklung vom Ei zur Mücke durch steigende Temperaturen beschleunigt, so berechneten beispielsweise Depinay et al. in einem Modell zur Dynamik der *Anopheles-gambiae*-Population ein Populationswachstum um 15% bei einem Temperaturanstieg um 2°C. (Depinay et al., 2004)

Die Paarung adulter Mücken erfolgt innerhalb von wenigen Tagen. Männchen haben eine durchschnittliche Lebenserwartung von einer Woche und ernähren sich von Nektar und anderen Zuckerquellen. Weibchen benötigen zusätzlich dazu Blut als Proteinquelle für die Entwicklung der Eier nach der Paarung. Nach einer vollständigen Blutmahlzeit ruht sich das Weibchen einige Tage aus, um zu verdauen. Die Entwicklung der Eier im Inneren der Mücke ist ebenfalls temperaturabhängig und dauert unter tropischen Bedingungen ungefähr zwei bis drei Tage, danach kommt es wiederum zur Eiablage und erneuten Nahrungssuche. Dieser Zyklus wiederholt sich bis zum Tod des Weibchens. (CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015c)

1.1.2.3 Der Parasit Plasmodium als Überträger

Es existieren mehr als 100 benannte Plasmodium-Spezies, die neben Menschen und Säugetieren auch Vögel, Reptilien und Nagetiere infizieren. Vier

von ihnen (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*) werden als Humanparasiten bezeichnet, da sie fast ausschließlich den Menschen als natürlichen Zwischenwirt nutzen. (CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015b)

P. knowlesi wurde 1965 erstmals als natürlich akquirierte Infektion bei einem Menschen detektiert. Seither gab es mehrere Berichte solcher Infektionen bei Menschen im südostasiatischen Raum. In bestimmten Regionen Borneos wurde *P. knowlesi* als Verursacher eines Großteils der Malariainfektionen gefunden. Bisher ist allerdings ungeklärt, ob eine Übertragung von *P. knowlesi* durch Anopheles als Vektor von Mensch zu Mensch ohne den Makakenaffen als natürlichem Wirt des Parasiten möglich ist. (Cox-Singh et al., 2008) (Cox-Singh und Singh, 2008) Das klinische Bild der Infektion beim Menschen variiert zwischen in Malaysia beschriebenen asymptomatischen Fällen und schweren Krankheitsverläufe mit tödlichem Ausgang. (Daneshvar et al., 2009)

P. falciparum, der Erreger der Malaria tropica, ist als fast ausschließlicher Verursacher von Malaria-assoziierten Todesfällen global gesehen die für den Menschen bedeutendste Spezies. Neben seiner weltweiten Verbreitung in tropischen und subtropischen Regionen ist er in Afrika die vorherrschende Gattung. (Löscher et al., 2010, S. 554)

Im Folgenden soll beleuchtet werden, inwieweit klimatische aber auch bevölkerungsstrukturelle und sozioökonomische Faktoren das Zusammenspiel von Parasit, Vektor und dem Zwischenwirt Mensch und damit die Transmission (Übertragung eines Erreger von Wirt zu Wirt (Cottier 1980)) von Malaria auf den Menschen gerade auf dem afrikanischen Kontinent begünstigen.

1.1.3 Klimatische Faktoren

1.1.3.1 Temperatur

Die Umgebungstemperatur beeinflusst die Transmission von Malaria an mehreren Punkten. In bestimmten Grenzen, führt eine Erhöhung der Temperatur zu:

- einer schnelleren Entwicklung der Larven zur adulten Mücke
- einer verkürzten Vermehrungsphase des Parasiten innerhalb der Mücke
- zu einer abnehmenden Überlebenswahrscheinlichkeit der Mücke in höheren Temperaturbereichen (ab 32°C)

Daraus ergibt sich ein optimaler Temperaturbereich zwischen 22° und 32°C, in dem der parasitäre Entwicklungszyklus die Überlebensdauer des Vektors nicht übersteigt und damit stabile Transmissionsverhältnisse möglich sind. (Craig et al., 1999)

1.1.3.2 Luftfeuchtigkeit und Regenfälle

Die Prävalenz (Rate der zu einem bestimmten Zeitpunkt Erkrankten im Vergleich zur Zahl der Untersuchten (Bibliographisches Institut GmbH, 2015)) von Malaria in Endemiegebieten ist eng an Niederschläge geknüpft. Da während der Regenzeit weitaus mehr Brutstellen in Form von unterschiedlichen Wasserreservoirs existieren, führt eine gesteigerte Vermehrungsrate des Vektors auch zu einer erhöhten Malariaprävalenz. Typischerweise folgen die höchsten Zahlen von gemeldeten Malariafällen zeitlich kurz auf Phasen mit stärksten Niederschlägen. (Majambere et al., 2008) (Hoshen and Morse, 2004) Aber auch die relative Luftfeuchtigkeit wirkt sich auf das Überleben der

Anopheles-Mücke aus, wobei besonders niedrige Werte die Überlebensrate dramatisch verringern. (Yamana and Eltahir, 2013)

Unter Berücksichtigung der verschiedenen klimatischen Bedingungen, die die Transmission von *P. falciparum* begünstigen, ergeben sich die Zonen der größten Endemizität auf dem afrikanischen Kontinent in Form eines breiten Gürtels um den Äquator herum. Das hier näher betrachtete Land Gabun ist Teil dieses Gebietes.

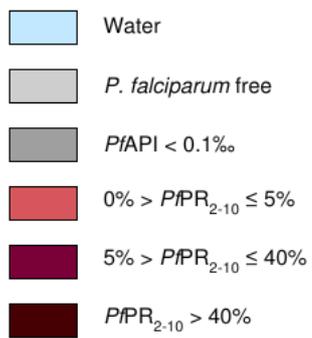
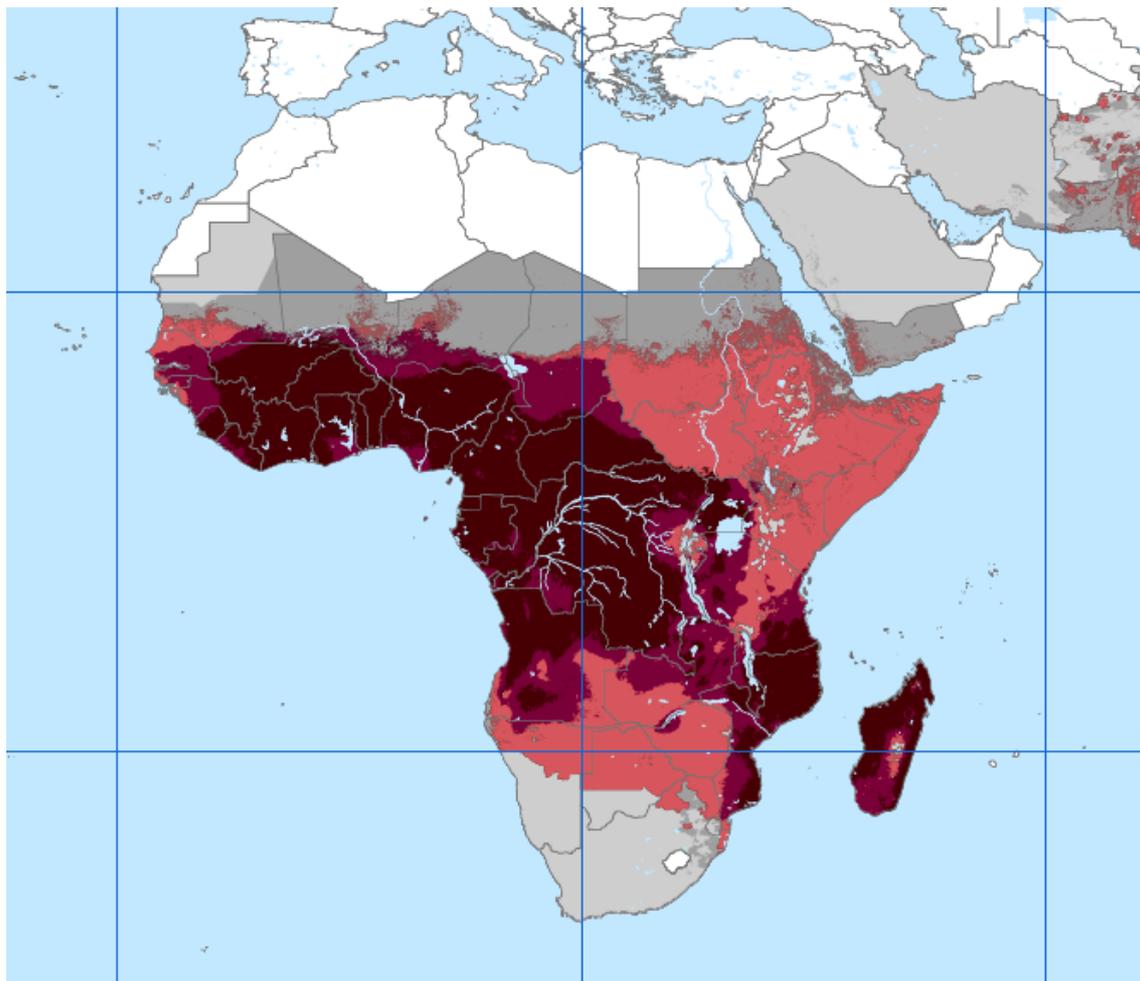


Abbildung 1: *P. falciparum*-Parasitenrate (PfPR) entnommen aus (Gething et al. 2011)

1.1.4 Sozioökonomische Faktoren

Urbanisierung und Bevölkerungsdichte

Neben den obig beschriebenen klimatischen Faktoren ist die Übertragungsrate weiterhin durch die jeweilige Bevölkerungsstruktur beeinflusst. Um die Intensität der Transmission zu charakterisieren, wird häufig die entomologische Inokulationsrate verwendet. Sie beschreibt die Anzahl infektiöser Stiche pro Person und Jahr. (Löscher et al., 2010, S. 561)

Hay et al. fanden dramatische Unterschiede bei der entomologischen Inokulationsrate von *P. falciparum*, die im städtischen Bereich im Vergleich zum Stadtrandgebiet und ländlichen Bereich viel geringer war (EIR Stadt: 19; EIR Stadtrand: 64; Land 111 bis 241). (Hay et al., 2005)

In einer retrospektiven Analyse von Transmission von Malaria und Urbanisierung im 20. Jahrhundert zeigte sich ein signifikant höherer Anteil der in einem urbanen Kontext lebenden Population bei Ländern, die eine drastische Malaria-Reduktion oder auch Elimination erreicht hatten. Im Unterschied dazu fanden sich bei bis heute Malaria-endemischen Ländern ein größerer Prozentsatz an ruraler Population. (Tatem et al., 2013)

Einfluss von Armut auf die Malaria-Prävalenz

Es gibt deutliche Hinweise, dass sich der sozioökonomische Status von Individuen oder auch Populationen wie einer Dorfgemeinschaft auf die Malaria-Prävalenz bei Kindern auswirkt. West et al. fanden ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Plasmodien-Infektion in als arm eingestuften Haushalten und Dorfgemeinschaften unabhängig vom Besitz eines Moskitonetzes. (West et al., 2013)

1.1.5 Epidemiologie

Einteilung der Malariagebiete

Im Hinblick auf Saisonalität und Intensität der Transmission können Malariagebiete verschiedenartig eingeteilt werden:

a) Stabile und instabile Transmission

Bezüglich der Anzahl infektiöser Stiche pro Person und Jahr (ausgedrückt durch die entomologische Inokulationsrate, EIR) können Gebiete mit stabiler (EIR > 10 Stiche/Jahr) von solchen mit instabiler (EIR < 10) Transmission unterschieden werden, wobei der überwiegende Teil mit stabiler Transmission sich über den afrikanische Kontinent südlich der Sahara erstreckt. (World Health Organization, 2010, p. 109)

b) Endemizität

Endemizität wird anhand zweier Parameter vornehmlich bei Kindern zwischen zwei und neun Jahren gemessen: der Parasitenrate (Anzahl von Personen mit einer Parasitämie pro 100 Individuen einer Altersgruppe) und der Milzrate (Anzahl von Personen mit palpatorisch vergrößerter Milz pro 100 Individuen einer Altersgruppe). Anhand dieser können Malariagebiete folgendermaßen unterteilt und typischen Klimazonen sowie einer Tendenz zur Entwicklung einer partiellen Immunität zugeordnet werden:

- holoendemisch
 - Milzrate > 75% (bei 2-9 Jährigen, geringe Rate bei Erwachsenen)

- Parasitenrate > 75 % (bei unter 1-Jährigen)
- Hohe und stabile Transmission führen zum Erwerb einer partiellen Immunität innerhalb von fünf Jahren
- Klimazone: tropischer Regenwald

- hyperendemisch
 - Milzrate und Parasitenrate > 50%
 - die Transmission erfolgt ganzjährig, saisonal, aber stabil
 - Erwerb einer partiellen Immunität innerhalb von fünf Jahren
 - Klimazone: tropischer Regenwald

- mesoendemisch
 - Milzrate und Parasitenrate > 10% (bei Kindern)
 - typischerweise in subtropischen ländlichen Regionen mit regional stark variierender Transmission sowie variierender Immunität
 - Klimazone: Monsungebiete mit 1-2 Regenzeiten

- hypoendemisch
 - Milzrate und Parasitenrate \leq 10 % bei Kindern
 - geringe und instabile Transmission, keine Immunitätsentwicklung
 - Klimazone: Trockengebiete und Hochland (Löscher et al., 2010, S. 563–564)

Insgesamt zeichnet sich für den afrikanischen Kontinent ein Rückgang der Transmission von Malaria in der letzten Dekade ab. Laut einer groß angelegten Metaanalyse von publizierten Studien aber auch unveröffentlichten

Archivmaterial über Malaria-Diagnostik mittels Blutuntersuchung bei einer Altersgruppe zwischen zwei und fünf Jahren in ganz Afrika seit dem Jahr 1980 war im Jahr 2010 im Vergleich zu 2000 eine deutlich rückläufige Transmission in den meisten Gebieten zu verzeichnen. So waren im Jahr 2000 noch 34% des Kontinents als holo- oder hyperendemisch eingestuft worden, zehn Jahre später lediglich 22% verteilt auf nur zehn Länder. Im Gegenzug hatte sich der Prozentsatz von in mesoendemischen Gebieten lebenden Menschen von 28% auf 34% erhöht. Trotz dieser positiven Entwicklung seit dem Beginn des Programms zur Malariabekämpfung „Roll Back Malaria“ im Jahr 1998, lebten auch im Jahr 2010 noch 57% der Population Afrikas in Gebieten mit moderater bis intensiver Transmission. (Noor et al., 2014)

1.2 Malaria in Gabun

1.2.1 Gabun - allgemeine Fakten

Gabun liegt an der westafrikanischen Atlantikküste auf Höhe des Äquators, wird allerdings zu Zentralafrika gerechnet. Mit einer Küstenlänge von 885 km grenzt es nördlich an Äquatorial Guinea und Kamerun, im Osten und Süden wird es von der Republik Kongo umgeben. Bei einer Gesamtgröße von rund 257.000 km² und einer Einwohnerzahl von geschätzten 1,7 Millionen (Stand Dezember 2015) ist es mit rund sieben Einwohnern pro km² Landesfläche extrem dünn besiedelt. (Central Intelligence Agency, 2015)

Geographie und Klima

Von der flachen Küstenregion, die zwischen 30 km im Süden und bis zu 160 km Breite im Norden misst, erhebt sich im Inland eine Serie von Granit-Plateaus mit einer Höhe zwischen 300 und 600 m. Sie erstrecken sich über den Nord-

Westen sowie Süd-Osten Gabuns. Flüsse, die vom Landesinneren kommen, haben sich in das Hochland eingeschnitten und unterteilen es so in mehrere Blöcke wie den Monts de Cristal und das Chaillu Massif. Unter mehreren Bergen Gabuns ist nicht wie bis vor kurzer Zeit angenommen der Mont Iboundji, sondern der Mont Bengoué mit 1070m der höchste. Die nördliche Küstenlinie ist tief zerklüftet durch Buchten, Flussmündungen und Deltas, darunter die Flussmündung des größten Flusses Ogooué. Dieser misst eine Länge von etwa 1.100 km, sein Becken umfasst einen großen Teil des Landesterritoriums. (Weinstein, Brian and Gardinier, David E., 2014) (Encyclopedia Britannica, 2015)

In Gabun herrscht ein für tropische Regionen typisches heißes und feuchtes Klima. Mit einer durchschnittlichen Höchsttemperatur von 31°C in Libreville ist der Januar der wärmste Monat. Der Juli ist mit 20 bis 28°C deutlich kühler. In den Monaten Juni bis September gibt es fast keine Niederschläge, die Luftfeuchtigkeit bleibt jedoch hoch. Im Dezember und Januar kommt es zu gelegentlichen Regenfällen, die restlichen Monate sind von starken Niederschlägen geprägt. Diese werden durch die Kondensation feuchter Luft beim Aufeinandertreffen des kalten Benguela Stroms (vom Süden kommend) mit dem warmen Guinea Strom aus dem Norden direkt vor der Küste verursacht. So kommt es in Libreville zu durchschnittlichen Jahresniederschlägen von 254 cm, etwas weiter nördlich an der Küste sogar zu 381 cm. (Encyclopedia of the Nations, 2016)

Ressourcen und Wirtschaft

Gabun zählt laut Angaben des Auswärtigen Amtes zu den rohstoffreichsten Ländern Afrikas vor allem durch seine Erdölvorkommen. Die Rohstoffförderung steht im Mittelpunkt der Wirtschaft, wobei mehr als die Hälfte des

Bruttoinlandsproduktes durch die Ölindustrie generiert wird. Zwar ist Gabun schon heute einer der Hauptlieferanten für Mangan weltweit, sein Potenzial für dessen Abbau sowie die Förderung seiner anderen zahlreichen Ressourcen wie Eisenerz, Erdgas, Gold, Uranerze, Diamant und Niobium ist aber bei weitem nicht ausgeschöpft. (Auswärtiges Amt, 2014)

Der landwirtschaftliche Sektor, dominiert durch Gemüseanbau in stadtnahen Gebieten sowie Fischerei und Holzgewinnung hat trotz staatlicher Förderung zusammengerechnet nur einen geringen Anteil von etwa 4% an der Gesamtwirtschaft.

Auch der sekundäre Sektor bestehend aus Textil-, Chemie-, Nahrungsmittel- und Holzindustrie sowie der Herstellung von Baumaterialien liefert einen eher geringen Beitrag zum Bruttoinlandsprodukt von ca. 7,5%, ein gutes Drittel hingegen wird durch den Dienstleistungssektor gespeist.

Insgesamt gehört Gabun mit seinem Pro-Kopf-Bruttoinlandsprodukt von rund 7400 USD zwar statistisch gesehen zu den reichsten afrikanischen Ländern südlich der Sahara, 30% der Bevölkerung leben jedoch unterhalb der Armutsgrenze und ein Drittel der Gabuner unter 30 Jahren ist arbeitslos. (African Development Bank, the OECD Development Centre and the United Nations Development Programme, 2012)

Demographie, Gesundheit und Soziales

Gabun hat eine Geburtenziffer von 27 und eine Sterbeziffer von 9 (pro 1000 Einwohner im Jahr 2012), die natürliche Wachstumsrate beträgt 1,8%. Die Säuglingssterblichkeit (Anzahl der im 1. Lebensjahr gestorbenen Kinder je 1.000 Lebendgeborene) liegt bei 47 und ist damit im Vergleich zu den Nachbarländern Kamerun (SSK 62) und Äquatorialguinea (SSK 98) relativ niedrig.

In Bezug auf Bildungsindikatoren hat Gabun eine mittlere

Bruttoeinschulungsrate von 82% für Jungen und 81% für Mädchen (Bevölkerungsanteil der Eingeschulten einer bestimmten Altersgruppe unabhängig der Zugehörigkeit zur relevanten Altersgruppe für diese Bildungsstufe). (Deutsche UNESCO-Kommission, Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, 2012). Sie liegt über dem schwarzafrikanischen Durchschnitt von 76%/72% (Jungen/Mädchen), aber unterhalb der weltweiten Rate (89%/86%).

Die Alphabetisierungsrate liegt laut Weltbevölkerungsbericht 2011 auf einem relativ hohen Niveau von 98% und 96% (Männer und Frauen zwischen 15 und 24 Jahren). (United Nations Population Fund, 2011, S. 111)

Die gesundheitliche Situation eines Landes kann anhand verschiedener Indikatoren abgeschätzt werden. Einen wesentlichen Indikator stellt die HIV-Infektionsrate dar, die für Gabun mit 5,2% der 15- bis 49-jährigen Bevölkerung in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken ist. (United Nations Population Fund, 2011, S. 111)

Die Lebenserwartung bei Geburt liegt bei ca. 62 Jahren (durchschnittliche Lebenserwartung im subsaharischen Afrika 55 Jahre)

Ein ebenfalls von der Stiftung Weltbevölkerung erhobenes Merkmal ist der Anteil der Bevölkerung mit Zugang zu sanitären Anlagen. Hier liegt Gabun mit 33% nur knapp über dem schwarz-afrikanischen Durchschnitt. (United Nations Population Fund, 2011, S. 117)



("Political Map of Gabonese Republic - Nations Online Project," 2008)

1.2.2 Malaria in Gabun- ein Überblick über vorhandene Studien und Analysen

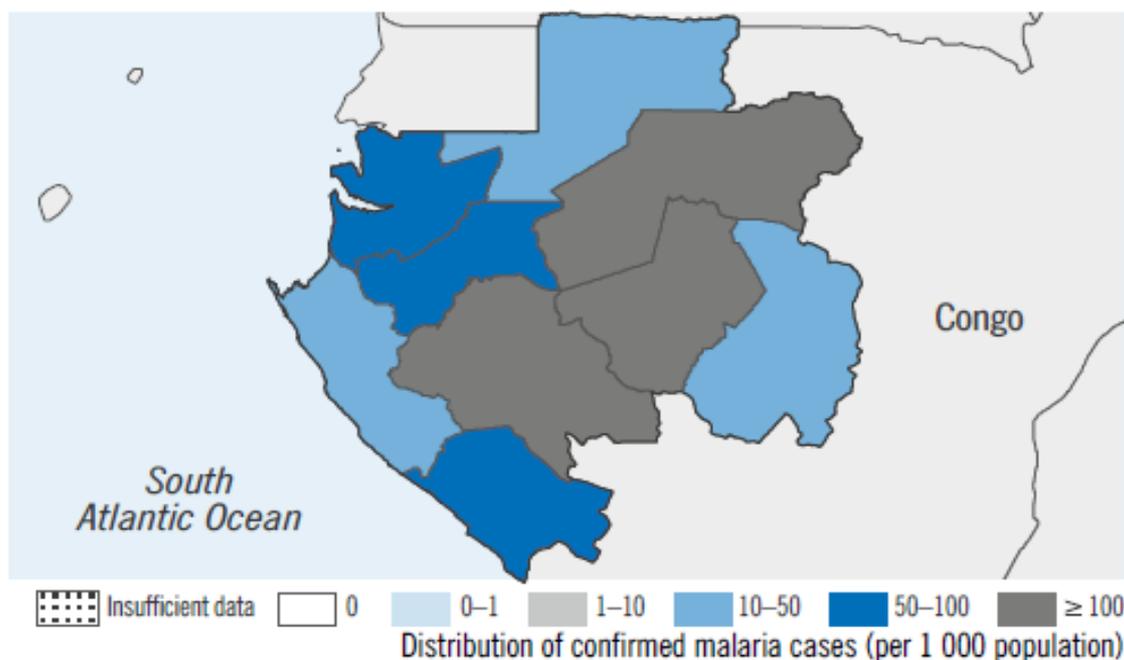
Das in dieser Arbeit näher betrachtete Land Gabun zeigt sich Transmission und Endemizität betreffend als sehr heterogenes Gebiet.

Ländliche Bereiche außerhalb der Küstenregionen können mit Parasitenraten zwischen 37% und 56% tendenziell als hyperendemisch eingestuft werden. Hier finden sich ganzjährig hohe Plasmodien-Prävalenzen. Der städtische Bereich sowie die Küstenregion (Libreville, Port Gentil) können mit ihren Parasitenraten zwischen 10% und 30% jedoch eher der mesoendemischen Kategorie zugeordnet werden.(Mawili-Mboumba et al., 2013)

Malaria-Morbidität, -Mortalität und -Prävalenz im zeitlichen Verlauf

Dem World Malaria Report 2015 zufolge ist die gesamte Bevölkerung Gabuns einer hohen Malaria-Transmission ausgesetzt. Die verbreiteten Vektoren sind die drei Anopheles-Arten *A. gambiae*, *A. funestus* und *A. melas*. (*World Health Organization, 2015, p. S. 117*)

Abbildung 2: Verteilung bestätigter Malariafälle pro 1000 Einwohnern auf Provinzen Gabuns



(World Health Organization, 2011, p. S. 119)

Bezüglich der Malaria-bedingten Morbidität in den Jahren 2000 bis 2005 veröffentlichte die WHO für Gabun Zahlen zwischen 50.000 und 70.000 bestätigten Fällen pro Jahr (entsprechend rund 40 bis 50 pro 1000 Einwohner). In den Jahren 2006 bis 2008 wurden deutlich geringere Zahlen 33.000 (2006) und 45.000 (2007) berichtet (entsprechend rund 24 bis 32 pro 1000 Einwohner). Die Zahlen für 2009 waren auffallend abweichend von bisherigen Daten (insgesamt nur 660 bestätigte Fälle im Jahr 2009 und rund 8300 im Jahr 2010, entsprechend 0,4 und 5 Fälle pro 1000 Einwohnern). In den darauffolgenden Jahren kam es zu einem leichten Wiederanstieg von 12.000 Fällen im Jahr 2010 auf 27.000 im Jahr 2014. Bei den genannten Zahlen handelt es sich um durch Mikroskopie bestätigte Fälle. Die Anzahl der mikroskopischen Untersuchungen pro Jahr schwankte jedoch stark zwischen 1600 pro Jahr (2009) und 150.000 pro Jahr (2008) und der Anteil positiver mikroskopischer

Ergebnisse betrug meist rund ein Drittel der durchgeführten Untersuchungen. Die Anzahl der vermuteten Malaria-Fälle betrug zwischen 110.000 (2006) und 230.000 (2005) und war in den Jahren 2010 bis 2014 annähernd konstant um 180.000 Fälle pro Jahr. (World Health Organization, 2015, S. 223) ("Gabon Population - Demographics," 2015)

Die Zahlen die Malaria-Mortalität betreffend sind seit dem Jahr 2000 rückläufig. Die Anzahl der Malaria-bedingten Todesfälle verringerte sich von rund 2000 im Jahr 2000 auf rund 160 im Jahr 2014, im Jahr 2009 wurde kein Todesfall berichtet. (World Health Organization, 2015, S. 242)

Altersabhängigkeit von Plasmodien-Infektion und regionale Verteilung

Für die effektive Gestaltung von Programmen zur Bekämpfung von Malaria sind auch epidemiologische Daten über die Altersverteilung bei Plasmodien-Infektionen unerlässlich. Gerade *P. falciparum*-Infektionen häufen sich abhängig von Endemizität in bestimmten Altersgruppen.

Bei Säuglingen im Alter bis zu drei Monaten wurden im Rahmen einer Longitudinalstudie in Lambaréné im Zeitraum 2002 bis 2004 eine sehr niedrige Inzidenzdichte für Plasmodien-Infektionen von 1,1 pro 1000 Kindern und Monat gefunden. (Klein Klouwenberg et al., 2005)

In einer Studie über schwere Malaria bei Kindern fanden Dzeing-Ella et al. beim Screening febriler Kinder bis zu einem Alter von 10 Jahren im „Centre Hospitalier“ in Libreville eine Prävalenz für *P. falciparum* von 4% bei Kindern unter 6 Monaten, die mit zunehmendem Alter bis zu einem Maximum von 48% bei den knapp 4-Jährigen anstieg. (Dzeing-Ella et al., 2005)

Wildling et al. untersuchten im Jahr 1992 Erwachsene und Kinder drei verschiedene Dörfer im Umkreis von Lambaréné (eines davon das Albert-Schweitzer Hospital umgebende Dorf-ASH) sowie eine Population von Kindern, die sich in einem bestimmten Zeitraum in der Ambulanz des ASH vorstellten auf

Parasiten sowie Malaria-Symptome zu drei verschiedenen Zeitpunkten eines Jahres (April, August, November). Auch hier wurde die Altersabhängigkeit der Positivitätsrate bei Kindern deutlich. Für zwei der Ortschaften waren der Anteil der Positiven in der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen am größten (21% ASH, 68% Bellevue), im 3. Dorf (mit einer insgesamt sehr hohen Infektionsrate von fast 60%) fand sich ein Maximum in der Altersgruppe der 2- bis 4-Jährigen. In allen drei Standorten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Parasitenrate bei Kindern über 14 Jahren. (Wildling et al., 1995)

Weiterhin deuten Studien darauf hin, dass es ebenfalls beim Auftreten von asymptomatischen Parasitämien Altersunterschiede gibt. Missinou et al. fanden ein mittleres Alter von 6,8 Jahren bei Kinder mit mindestens einer asymptomatischen Episode im Vergleich zu solchen, die noch keine asymptomatische Episode erfahren hatten (5,7 Jahre). (Missinou et al., 2003)

Zu regionalen Differenzen im Auftreten von Malaria in Gabun lieferten Nkoghe et al. Daten für die Prävalenzen asymptomatischer Plasmodien-Infektionen bei Erwachsenen in den verschiedenen Provinzen Gabuns zwischen 2000 und 2002. Die höchsten Werte fanden sich in den Provinzen Estuaire (14,2%, 2005), Woleu Ntem (9,2%, 2006) und Haut Ogooué (8%, 2007), Moyen Ogooué lag mit 7,2% knapp über dem Landesdurchschnitt von 6,2%. Die geringste Prävalenz war in Ogooué Maritime (0,5%, 2008) zu verzeichnen. Zu beachten sind bei dieser Analyse die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume und die damit verbundenen variierenden klimatischen Bedingungen bei der Datenerhebung in den insgesamt 220 Dörfern der 9 Provinzen. Diese können zu großen Variationen der Transmission durch den Einfluss von Niederschlägen oder Trockenperioden führen. Kinder wurden in dieser Studie lediglich in der Provinz Ogooué Ivindo untersucht, wobei sich eine mittlere Parasitenrate von lediglich 5% zeigte, ohne signifikante Unterschiede bei verschiedenen Altersgruppen. (Nkoghe et al., 2011)

Aktuelle Entwicklung der Plasmodien-Prävalenz bei Kindern in Gabun

Mawili-Mboumba et al. untersuchten im Zeitraum von 2005 bis 2011 rund 17000 febrile Kinder zwischen 0 und 11 Jahren bei Vorstellung in medizinischen Einrichtungen in 4 verschiedenen Standorten in Gabun. Ziel der Studie war unter anderem die Betrachtung der Auswirkungen des „Malaria National Control Programme“, was laut „World Malaria Report 2011“ zu einer 50-prozentigen Abdeckung mit imprägnierten Moskitonetzen (ITN) sowie zu einer fast ausschließlichen Verschreibung von derzeit empfohlenen Artemisinin-basierten Medikamentenkombinationen im Jahr 2010 führte. (Im aktuellen WMR wird die landesweite Abdeckung mit ITN jedoch deutlich geringer eingeschätzt. Vgl. Tabelle 1). Ergebnis der Untersuchung war ein deutlicher Rückgang der Plasmodien-Prävalenz zwischen 2005 und 2008. In den späteren Jahren kam es dann aber zu einem Wiederanstieg der Prävalenz vor allem der Kinder über 5 Jahren. Im Verlauf des untersuchten Zeitraumes von 7 Jahren erhöhte sich das Risiko einer Plasmodien-Infektion für die älteren Kinder im Vergleich zu den jüngeren. Das Risiko für eine Plasmodien-Infektion hatte sich beispielsweise für die Kinder der höheren Alterskategorie (>5 Jahre) aus Libreville deutlich von 0,37 im Jahr 2005 auf 3,2 im Jahr 2011 erhöht, so dass von einer Altersverschiebung der durch Malaria gefährdeten Population ausgegangen werden kann. (Mawili-Mboumba et al., 2013)

1.2.3 Der Kampf gegen Malaria in Gabun

Im „World Malaria Report 2015“ werden die in Gabun erfolgten Maßnahmen zur Bekämpfung der Malaria sowie deren Finanzierung im Zeitraum 2012 bis 2014 zusammengefasst. Die Zahlen früherer Jahre wurden aus dem Bericht des Jahres 2011 entnommen. Zu den drei Hauptakteuren gehört die gabunesische Regierung mit einem relativ konstanten Anteil von etwa 1 bis 1,4 Millionen US-

Dollar pro Jahr, in den Jahren 2011 und 2012 wurden jedoch keine Gelder mehr durch die Regierung zur Verfügung gestellt, seit 2013 dann wieder ein deutlich geringerer Betrag (rund 220.000 US-Dollar 2013, 120.000 US-Dollar 2014). Seit 2005 wurde zusätzlich ein Vielfaches dieser Gelder (rund 3 bis 4 Mio. US-Dollar pro Jahr, insgesamt über 17 Mio. US-Dollar) durch den „Globalen Fonds zur Bekämpfung von Aids, Tuberkulose und Malaria“ zur Verfügung gestellt, die Hilfen fielen jedoch seit 2010 weitaus geringer aus und wurden ab 2012 eingestellt. Für 2011 gab es keine Angaben zur Finanzierung. Deutlich geringere Summen wurden durch die WHO geleistet. Zusammenfassend standen die größten finanziellen Mittel zur Bekämpfung von Malaria in Gabun mit durchschnittlich 3 bis 4 Mio. US-Dollar pro Jahr im Zeitraum 2005 bis 2009 zur Verfügung. (World Health Organization, 2015, S. 117)(World Health Organization, 2011, S. 190–191)

Einem Bericht des „Aidspan“ zufolge war die finanzielle Unterstützung Gabuns durch den globalen Fonds im Jahr 2010 wegen mangelhafter Umsetzung der festgelegten Konditionen eingestellt worden. Zuvor sei die Verantwortung für diese vom UNDP („United Nations Development Programme“) an das Gesundheitsministerium von Gabun übertragen worden. (Garmaise, 2011)

Die inhaltliche Umsetzung der WHO-Leitlinien in Form des „Roll-back-Malaria-Programms“ zur Malariabekämpfung und dessen Auswirkungen auf die Inzidenz betreffend lieferte Gabun zu lückenhafte Daten, um Trends erkennen zu lassen. Einen Überblick gibt Tabelle 1.

Tabelle 1 Übersicht über die Umsetzung der WHO-Leitlinien zur Malariabekämpfung

Auswahl WHO-Leitlinien	Wichtigste Maßnahmen	Umsetzung in Gabun
Prävention durch Vektorkontrolle	Gebrauch von Insektizid-imprägnierte Moskitonetze (ITN)	Seit 2007 ca. 36% der HH (1 ITN/HH in 2012-14)
	Versprühen von Insektizid in Innenräumen (IRS)	Empfehlung seit 2013 6% der HH mit IRS-Praxis im letzten Jahr (2012-14)
Intermittierende Präventive Therapie (IPT)	bei Schwangeren (Sulfadoxin-Pyrimethamin)	Seit 2003 in Gabun eingeführt 2% der Frauen IPT-Anwendung (mind. 3 Dosen in letzter SS in 2012-14)
	bei Kindern	Keine Umsetzung in Gabun
Diagnostik mit Mikroskopie oder Schnelltests vor Therapiebeginn	annual blood examination rate = Anzahl durchgeführter Schnelltests oder Mikroskopischer Malaria-Diagnostik in Relation zur gefährdeten Population	ca. 6% (2014)
Therapie ausschließlich mit Artemisinin-Derivaten in einer Kombinationstherapie	Ausgabe von knapp 1 Mio. ACT 2014	Seit 2014 wurden 100% der Malariafälle Gabuns mit ACT behandelt
Lückenlose Registrierung und Meldung von Malariafällen		Gabun lieferte keine ausreichenden Daten, um einen Trend der Malariainzidenz 2000 bis 2014 zu berechnen

ITN = Insecticide-treated bed nets, IRS = Indoor residual spraying HH = Haushalt(e)
ACT = artemisinin-based combination therapies, IPT = Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy

(World Health Organization, 2015, S. 62, 117, 216, 218)

Zur Einschätzung der Wirksamkeit von Programmen zur Bekämpfung von Malaria sind epidemiologische Daten unerlässlich. Gerade für den Zeitraum vor der Umsetzung verschiedener Programme ist die Datenlage für Gabun noch

spärlicher, eventuelle Veränderungen können daher schwer beurteilt werden.

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist eine Vervollständigung der bisherigen Datenlage zur Epidemiologie der Malaria bei Kindern im Hochendemiegebiet Moyon Ogooué und angrenzenden Regionen in Gabun für den Zeitraum 1994 bis 2000. Darüber hinaus sollen Entwicklungen innerhalb dieses Zeitraums erfasst und mit später erhobenen Daten verglichen werden.

Die Ergebnisse könnten eine Grundlage bilden, um die Auswirkungen nationaler Programme zur Malariabekämpfung sowie der Arbeit des „CERMEL“ („Centre de Recherches Médicales de Lambaréné“) auf die Bevölkerung zu untersuchen. Um Veränderungen in der Epidemiologie der Malaria zu erfassen, sind Daten über die Ausgangssituation, beispielsweise vor der Implementierung von Programmen zur Malariakontrolle, unabdingbar.

2. Material und Methoden

2.1 Art der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von „routinediagnostischen“ Daten, die im Zeitraum Mai 1994 bis Oktober 2000 im Rahmen der Malaria-Diagnostik bei ambulant im Albert Schweitzer Hospital in Lambaréné behandelten pädiatrischen Patienten gesammelt und handschriftlich in Form von Laborbüchern festgehalten wurden.

2.2 Lambaréné, Albert Schweitzer Hospital und das Centre de Recherches Médicales de Lambaréné als Ort der Datenerhebung

Lambaréné, mit rund 24000 Einwohnern Hauptstadt der Provinz Moyen-Ogooué und Ort der hier vorgestellten Datenerhebung liegt im Zentrum Gabuns ungefähr 250 km südlich-östlich von Libreville und stellt die fünftgrößte Stadt des Landes dar. (Gabonews, 2010)

Das von Albert Schweitzer 1913 gegründete Hospital liegt am Stadtrand und verfügt über die Abteilungen Chirurgie, Innere Medizin, Geburtshilfe und Gynäkologie sowie Pädiatrie. Im Jahr 2013 wurden über 6200 Patienten stationär aufgenommen und 22300 Patienten ambulant behandelt.

(Deutsches Albert-Schweitzer-Zentrum, 2014)

Das „Centre de Recherches Médicales de Lambaréné – CERMEL“ (ehemals „Unité de Recherches Médicales - MRU“)

Das ursprünglich als Teil des Albert-Schweitzer-Krankenhauses gegründete Labor entwickelte sich seit den neunziger Jahren unter der Leitung von

Professor Dr. Peter G. Kremsner zu einem Forschungszentrum mit dem Fokus auf der Pathophysiologie von Malaria und der Evaluation neuer Interventionen zur Bekämpfung von Malaria und Schistosomiasis. Eine enge Zusammenarbeit mit der Universität Tübingen führte zu einem raschen Wachstum des Zentrums und vor einigen Jahren erlangte das Forschungslabor administrative und finanzielle Unabhängigkeit vom Albert-Schweitzer-Krankenhaus. Das Spektrum wurde um die Forschungsgebiete der Tuberkulose, bakterieller und Helmintheninfektionen erweitert. (*Centre de Recherche Médicales de Lambaréné, 2015*)

2.3 Recherchen zur Entstehung der Laborregister

Informationen über die Details der Malaria-Diagnostik im untersuchten Zeitraum 1994 bis 2000 wurden von heutigen Mitarbeitern der „CERMEL“ erfragt und auf diese Art der Ablauf rekonstruiert.

Jeder Patient, der sich in der pädiatrischen Sprechstunde des Krankenhauses vorstellte und bei dem aus klinischer Sicht eine Malariainfektion in Betracht kam, wurde für die Durchführung eines Dicken Tropfens in das neben dem Krankenhaus gelegene Forschungslabor („Laboratoire de Recherches“, später „Unité de Recherches Médicales“, heute „CERMEL“) geschickt. Zu jener Zeit übernahm es die Malaria-Diagnostik für ambulant behandelte Patienten des Hospitals.

Die Kriterien für die Auswahl der Patienten, die eine Malaria-Diagnostik erhielten, sind retrospektiv schwierig zu eruieren und waren sicherlich abhängig vom behandelten Arzt. Sie können nicht als standardisiert oder für den gesamten Zeitraum konstant angesehen werden.

Im Labor wurden neben Informationen zur Person wie Name, Alter, Geschlecht und Herkunft die Hauptsymptomatik (Fieberanamnese, aber auch Angaben wie „Konvulsionen“ oder „Kopfschmerzen“) sowie die Vormedikation erfragt und

dokumentiert. Weiterhin wurden für einen Großteil der Daten eine Labor-interne Registernummer sowie die Identifikationsnummer des Krankenhauses festgehalten. Pro Patient enthielten die handschriftlich geführten Laborbücher eine Zeile mit folgenden Informationen, die jeweils eine Spalte in unten aufgeführter Reihenfolge bilden:

- Datum der Diagnostik
- Registernummer (Labor, ab 1996)
- Alter
- Geschlecht
- Name des Patienten
- Herkunft
- Fieber (teilweise auch andere Symptome, rein anamnestisch erhobene Daten)
- Vormedikation
- Krankenhausidentifikationsnummer(ab 1996)
- Parasitenanzahl (Ergebnis aus einer Lesung des Dicken Tropfens, durchgeführt nach der Lambarene-Methode) sowie Parasitenspezies (abgekürzt als P.f., P.m., P.o., für *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*), Vorkommen von Gametozyten, Pigment, Schizonten, Besonderheiten des Blutbildes (qualitative und nicht genau definierte Dokumentation z.B. Eosinophilie, Leukozytose), weitere parasitäre Befunde wie Mikrofilarien.

Die Anfertigung des Präparates, mikroskopische Auswertung und Dokumentation des Resultates wurde von Angestellten der „CERMEL“ durchgeführt. Es handelte sich um Investigatoren und Laborassistenten, eine Qualitätskontrolle für die Anfertigung der Präparate und vor allem die mikroskopische Auswertung existierten zu jener Zeit noch nicht.

Dicker Tropfen nach Lambaréné-Methode

Die sogenannte Lambaréné-Methode ist ein Verfahren zur Anfertigung und mikroskopischen Bestimmung der Parasitämie im Dicken Tropfen, die eine Alternative zur von der WHO festgelegten Durchführung darstellt. Ihr Vorteil besteht darin, dass unter dem Mikroskop nicht wie bei der konventionellen Methode simultan zu den Parasiten die Leukozyten gezählt werden müssen und zur Auswertung auch kein Blutbild notwendig ist.

Zur Anfertigung des Dicken Tropfens wird aus der Fingerbeere des Patienten (nach Einstechen der durch einen alkoholgetränkten Tupfer gereinigten Haut mit einer Lanzette) 10 µl kapillares Blut mit einer Pipette entnommen und mit deren Spitze auf einer Fläche von 10 x 18 mm unter Zuhilfenahme einer Schablone auf einem Objektträger gleichmäßig verteilt.

Nach Trocknung im Inkubator wird der Objektträger in eine 20% Giemsa-Färbung mit einem pH-Wert von 7.2 gegeben, nach 20-minütiger Wartezeit in klarem Wasser vorsichtig gespült und erneut getrocknet.

Das Präparat wird dann unter dem Lichtmikroskop mit einem 100x Ölimmersionsobjektiv betrachtet. Die Parasiten werden pro Gesichtsfeld ausgezählt, wobei mindestens 20 Felder mikroskopiert werden müssen (bei einer Parasitenzahl über 50 pro Feld). Ist die Parasitenzahl geringer (5 bis 50) müssen mindestens 30 Felder, bei einer Anzahl unter 5 bzw. bei negativem Ergebnis 100 Felder ausgezählt werden. Das Ergebnis wird dann lediglich mit dem mikroskopischen Faktor (Anzahl der Gesichtsfelder pro µl Blut) multipliziert (der Faktor wird für jedes Mikroskop gesondert berechnet).

Das Resultat entspricht dann der Parasitenanzahl, also der asexuellen Form (Trophozoiten) pro µl und wurde zusammen mit der entsprechenden Plasmodien-Spezies in das Laborbuch eingetragen, daneben fanden eventuell vorkommende Gametozyten, Pigment, Schizonten sowie Angaben zu Auffälligkeiten im Blutbild wie zum Beispiel „Leukozytose“ oder „Basophilie“

(ohne Quantifizierung oder vorherige Definition) sowie auch parasitologische Nebenbefunde („Mikrofilarien“, „Loa Loa“) Erwähnung.

2.4 Datenbank

Aus den handschriftlich geführten Laborregistern der „CERMEL“ wurde im Jahr 2010 eine MySql-Datenbank angelegt. Eigens für die Erstellung dieser Datenbank wurde eine Eingabeoberfläche mittels PHP 5 programmiert (PHP 5.3.6; Apache 2.2.17; MySql 5.5.10). Diese ermöglichte die einfache und schnelle Erfassung der relevanten Informationen in einer einheitlichen und über den Zeitraum der Dateneingabe konstanten Form.

Der Zeitraum der vorhandenen Daten reicht von Mai 1994 bis Oktober 2000.

Aus den Laborbüchern sind folgende Informationen in die Datenbank aufgenommen worden:

Tabelle 2: In die elektronische Datenbank übernommene Parameter

Dokumentierte Parameter
Datum
Registernummer (CERMEL)
Alter
Geschlecht
Herkunft
Fieberanamnese
Medikamenteneinnahme
Krankenhaus-ID (ASH)
Parasitenzahl
Parasitenspezies

Altersangaben wie „2,5 J.“ oder „1/2 J.“ wurden in Monaten festgehalten bis zu einer Grenze von 4 Jahren (ab dann wurden Halbjahre oder Monatsangaben nicht mehr berücksichtigt). Für im Zeitraum zwischen Dezember 1995 bis Oktober 2000 registrierte Patienten lagen Angaben zur Herkunft vor, sie wurden

mit Hilfe von 270 eindeutigen Abkürzungen in die Datenbank aufgenommen, wobei Stadtgebiete in Lambaréné mit „la-“ begannen. Darüber hinaus gab es zusätzlich ca. 40 Abkürzungen, die später bei der Bereinigung und statistischen Auswertung einem Ort als 2. Kodierung zugeordnet worden sind (beispielsweise „Benguie IV“ und „Benguie“ wurden zusammengefasst). Manche Regionen wurden nicht anhand von Ortsnamen, sondern anhand ihrer Entfernung zu Lambaréné auf einer der beiden Hauptrouten („Route Libreville“ nördlich oder „Route Fougamou“ südlich von Lambaréné) als „Pk“ (*Point Kilomètre*) mit entsprechender Kilometeranzahl und Angabe der Route, z.B. „pk12rlv“ (auf der Straße nach LV gelegen, 12 km entfernt von Lambaréné) festgehalten. Sonst handelte es sich aber meist um Stadt- oder Ortsnamen, teilweise jedoch auch um Seen („Lac“) oder Flüsse. Alle 9 Provinzen waren vertreten. Wenn bei zu stark abweichender Schreibweise, geringer Lesbarkeit oder doppelt existierenden Ortsnamen Angaben nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurde die Region mit „MD“ („Missing Data“ = fehlender Wert) kodiert. „Pk“-Angaben ohne Information, um welche Straße es sich handelte, z.B. „pk12“ wurden zwar teilweise in der Datenbank kodiert, später in der statistischen Auswertung jedoch wiederum wie fehlende Werte behandelt. Für einen Teil der Daten (vor allem das Jahr 1994) wurde die Herkunft der Kinder nicht erfragt, die Region in der Datenbank mit „MD“ eingetragen.)

Einige Ortsnamen existieren laut Landkarte des „Institut Géographique National“ doppelt. In Fällen, in denen die gleich benannten Orte weit voneinander entfernt waren und einer der beiden sehr viel näher an Lambaréné lag, wurde dieser als wahrscheinlich zutreffend angenommen und in der Auswertung berücksichtigt. Die 270 Ortsnamen wurden für eine bessere Übersichtlichkeit und die Durchführung von Analysen in 5 Regionen unterteilt, wobei für die Region Lambaréné nochmals 40 Stadtteile oder Stadtgebiete unterschieden wurden.

Die in den Laborbüchern festgehaltenen Medikamente entsprechen der

erfragten Vormedikation, also durch den Patienten vor der Konsultation bereits eingenommene Präparate. Dabei gab es keine detaillierteren Angaben darüber, wann, wie lange und in welcher Dosierung das Medikament (oftmals auch mehrere) eingenommen wurde. Lediglich der Name des Präparates, meist der kommerzielle Name wurde dokumentiert. Diese Informationen wurden zunächst in die Datenbank aufgenommen, aus der Fülle an Präparaten wurden später in der statistischen Auswertung aber lediglich die Antimalariamittel berücksichtigt. Einen Überblick über dokumentierte Präparate und deren Handelsnamen gibt Tabelle 4.

Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Parameter und Anzahl der jeweils erhobenen Daten

Daten gesamt	46451
Daten der unter-19-Jährigen	
Daten im Alter 0-18 Jahre, gesamt	43170
Daten mit Angabe zu Parasitämie	42831
Daten mit Angabe zu Geschlecht	43170
Daten mit Angabe zur Herkunft**	30539
Daten mit Angabe zu Fieberanamnese*	22656
Daten mit Medikamentenangabe	42377
Daten mit Registernummer (URM)	8287
Daten mit Krankenhaus-ID (ASH)	8275

* Fieber dokumentiert ab Februar 1996

** hier sind nur Orte berücksichtigt, die eindeutig zuzuordnen waren und in eine der 5 Regionen passen

In der Datenbank wurden im Zeitraum Mai 1994 bis Oktober 2000 46451 Konsultationen erfasst, in der Arbeit berücksichtigt aber nur die Altersgruppe der unter 18-Jährigen (N = 43170). Pro durchgeführtem Dicken Tropfen wurden dabei die in Tabelle 2 genannten Parameter in die elektronische Datenbank aufgenommen. Jedoch waren nicht alle Parameter für den gesamten Zeitraum

dokumentiert worden. Informationen wie Herkunft, und Fieberanamnese wurden nur für bestimmte Zeiträume festgehalten. Wegen der fehlenden Eintragung zur Parasitenzahl wurden 339 Konsultationen nicht berücksichtigt.

Tabelle 4: Wirkstoff und Handelsnamen der registrierten Medikamente

Wirkstoff	Kommerzieller Name*
Chloroquin	Nivaquin
	Chloroquin
Quinin	Quinine
	Arsiquinoforme
	Quinimax
Sulfadoxin-Pyrimethamin	Fansidar
	Sulfadoxine-Pyriméthamine
Proguanil	Paludrine
	Proguanil
Halofantrin	Halofantrin
Mefloquin	Mefloquine
Artesunate	Artesunate
Amodiaquin	Camoquin, Flavoquine

Die Angabe zu Fieber wurde ebenfalls anamnestisch erfragt. Es fand keine Temperaturmessung statt und es ist unklar, ob die Aufsichtsperson der Kinder nach einer Temperaturmessung gefragt wurde. Auch war nicht definiert, in welchem Zeitraum (zum Beispiel am Tag der Konsultation, innerhalb von 24 Stunden, innerhalb der aktuellen Erkrankung) das Fieber aufgetreten sein musste, um mit „ja“ beantwortet zu werden. Anfangs wurde lediglich die Fieberanamnese dokumentiert, später wurde diese Spalte auch für die Angabe anderer Symptome verwendet. Beispiele hierfür sind Kopfschmerzen, Konvulsionen, Diarrhö und andere, die allerdings nicht in der Datenbank festgehalten wurden. Lediglich die Angaben zum Fieber wurden übernommen und mit „ja“ beantwortet, wenn in der entsprechenden Spalte „Fieber“ stand, mit „nein“, teilweise aber auch mit „ND“ („Not done“), wenn in der Spalte nichts

stand oder ein anderes Symptom vermerkt war. Bei der Auswertung der Daten wurden dann die Angaben Fieber „nein“ und „ND“ beide wie „kein Fieber“ behandelt.

Fehlende Werte

Daten wurden nicht berücksichtigt, wenn folgende Angaben fehlten:

- Alter und Geschlecht
- Resultat des Dicken Tropfens

Datenkontrolle und Korrektur

Die in die Datenbank eingegebenen Informationen wurden stichprobenartig mit den Laborbüchern verglichen und so kontrolliert. Im Rahmen der statistischen Auswertungen wurden weitere Werte korrigiert (wie zum Beispiel sehr hoch erscheinende Parasitenzahlen, nicht zuzuordnende Angaben zu Herkunft). Die originalen Laborbücher wurden komplett abphotographiert.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit „R“, Version 3.0.1. Es kamen arithmetisches Mittel, Median, geometrisches Mittel, T-Test, der Chi-Quadrat-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Graphiken wurden mit dem „ggplot2“ Paket in R erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Datensatz

Die Anzahl der registrierten und getesteten Kinder und Jugendlichen pro Jahr schwankte zwischen 9017 im Jahr 1996 und 2832 im Jahr 2000. Das erste Jahr des Untersuchungszeitraumes 1994 wurde mit insgesamt nur 4 Monaten, in denen Konsultationen dokumentiert wurden, teilweise nicht berücksichtigt. Der Tagesdurchschnitt betrug 22.5 (SA 15), das Maximum 116.

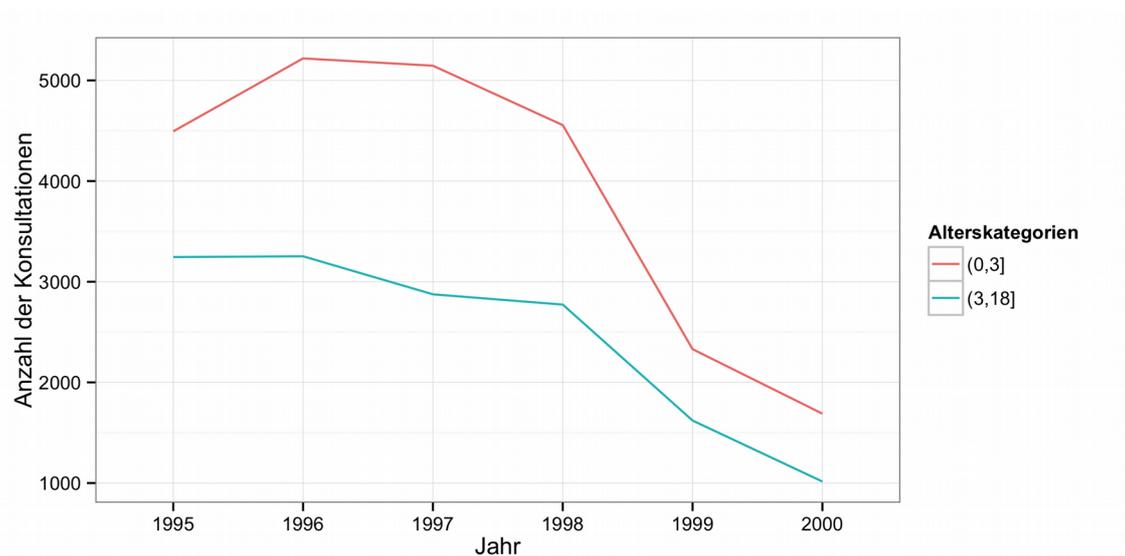


Abbildung 3: Anzahl der Konsultationen pro Jahr in den Alterskategorien der 0-3 und 4-18-Jährigen

3.2 Patientenpopulation

3.2.1 Demographie

3.2.1.1 Alter und Geschlecht

Die Geschlechterverteilung war über den gesamten Zeitraum weitgehend ausgeglichen.

Abbildung 4 liefert einen Überblick über die Altersverteilung der ambulant versorgten und getesteten Kinder, die unter 2-Jährigen waren mit Abstand am stärksten vertreten. Tabelle 5 bildet die Anzahl untersuchter Kinder in verschiedenen Kategorien wie Herkunft, Alter oder Geschlecht ab.

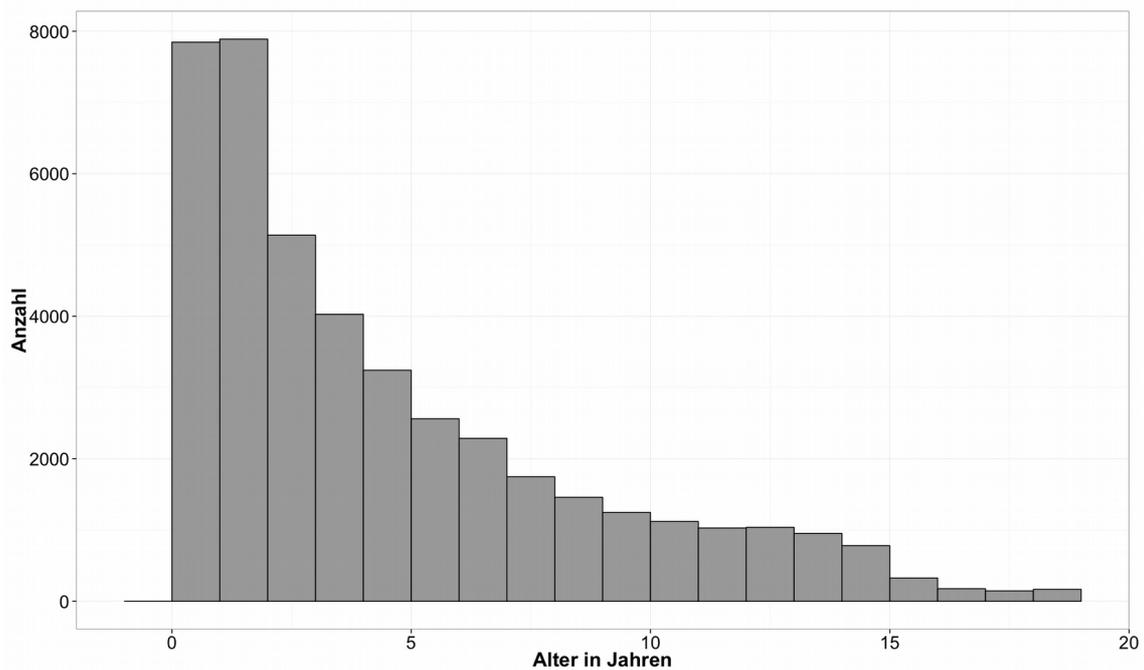


Abbildung 4: Anzahl der Konsultationen in verschiedenen Altersstufen

Tabelle 5: Alter und Proportionaler Anteil untersuchter Kinder in verschiedenen Kategorien

Parameter		N (%)
Alterskategorien	0 bis 1 Jahr	13190 (31%)
	2 bis 4 Jahre	14945 (35%)
	5 bis 10 Jahre	10422 (24%)
	11 bis 18 Jahre	4612 (11%)
Geschlecht	weiblich	20661 (48%)
	männlich	22509 (52%)
Region	Lambaréné	18454 (43%)
	Nord-Gabun	5576 (13%)
	Libreville/Küste	1466 (3%)
	Ost-Gabun	1558 (4%)
	Südgabun/Seen	3486 (8%)
Lambaréné	innerhalb	18454 (43%)
	außerhalb	12086 (28%)
Gebiet	urban	19914 (46%)
	ländlich	10626 (25%)

3.2.1.2 Herkunft

Für im Zeitraum zwischen Dezember 1995 bis Oktober 2000 registrierte Patienten wurde ihre Herkunft erfragt und dokumentiert.

Die mit Abstand meisten Kinder kamen aus Lambaréné, wobei meistens der Stadtteil angegeben wurde. Insgesamt sind in der Datenbank ungefähr 270 verschiedene Angaben zur Herkunft mit Hilfe von eindeutigen Abkürzungen registriert worden.

18454 (43%) Patienten kamen aus Lambaréné, die am häufigsten vertretenen Stadtteile sind in Tabelle 6 dargestellt. Der zweitgrößte Anteil von Patienten kam aus der Region nördlich von Lambarene (13%), bei knapp 30 % lag keine Angabe zur Herkunft vor.

Tabelle 6: Anzahl der Konsultationen in 5 Stadtteilen in Lambaréné, N (%)

Stadtteil	N(%)
Isaac	7196 (39%)
Hosp. Schweitzer	1916 (10%)
Gr. Village	1288 (7%)
Chateau	1234 (7%)
Atongo Wanga	962 (5%)

3.2.2 Parasitämie – Gesamtzeitraum

Im gesamten Zeitraum waren 19349 (45%) der durchgeführten Dicken Tropfen positiv für eine oder mehrere Plasmodienarten. Bei 17909 (41%) der Dicken Tropfen lag eine *P. falciparum*-Infektion vor. An der Gesamtheit positiver Dicker Tropfen betrug der Anteil von *P. falciparum* im Mittel 95% (95% KI: 94 – 95%), mit wenig Schwankung über den Gesamtzeitraum (Tabelle 7)

Tabelle 7: Anzahl und prozentualer Anteil der Plasmodien-Positiven an Gesamtheit der positiven Dicken Tropfen für die Jahre 1995 bis 2000

Jahr	<i>P.falciparum</i> pos. N (%)	<i>P.malariae</i> pos. N (%)	<i>P.ovale</i> pos. N (%)	Gesamt P.-pos. N
1995	3725 (95%)	195 (5%)	30 (0,8%)	3959
1996	4100 (93%)	310 (7%)	19 (0,4%)	4429
1997	3079 (93%)	240 (7%)	9 (0,3%)	3328
1998	3313 (96%)	155 (4%)	8 (0,2%)	3476
1999	1691 (94%)	96 (5%)	16 (0,9%)	1803
2000	925 (94%)	52 (5%)	8 (0,8%)	985

Charakteristika der *P. falciparum*-positiven Population sowie der Effekt verschiedener Risikofaktoren für eine Infektion sind in Tabelle 8 dargestellt. Mit Ausnahme des Geschlechts haben alle erhobenen Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Risiko einer *P. falciparum*-Infektion. Ein leicht erhöhtes Risiko besteht für Kinder mit Fieberanamnese, vorheriger Medikamenteneinnahme, und ruralem Wohnsitz. Interessanterweise hatten Kinder, bei denen Gametozyten gefunden wurden, ein leicht erniedrigtes Risiko für das gleichzeitige Auftreten von Trophozoiten im Dicken Tropfen.

Unter den untersuchten Gebieten war die höchste Prävalenz in der Region östlich von Lambaréné zu finden (52%). Sie umfasst unter anderem die Städte Ndjole und Booue. Nachfolgend wies die Region südlich von Lambaréné mit knapp 52% die zweit-höchste Prävalenz auf. Die meisten Kinder dieser Region kamen aus Ortschaften gelegen an der Straße nach oder im Umkreis von Fougamou, das eingeschlossene Gebiet reicht aber hinunter bis in den Süden des Landes mit den Städten Mouila und Tchibanga.

Tabelle 8: Der Effekt von demographischen und klinischen Faktoren auf die Infektion mit *P. falciparum*

Parameter		N (%)	OR	OR (97,5 KI)	p
Alterskategorien	(0,1]	3784 (29%)	ref	–	–
	(1,4]	6697 (45%)	2,1	2 – 2,2	< 0,001
	(4,10]	5212 (50%)	2,7	2,6 – 2,9	< 0,001
	(10,18]	2216 (48%)	2,6	2,4 – 2,8	< 0,001
Geschlecht	weiblich	8601 (45%)	ref	–	–
	männlich	9308 (45%)	1	0,97 – 1,05	0,53
Region	Lambaréné	6531 (36%)	ref	–	–
	Nord-Gabun	2650 (48%)	1,8	1,7 – 1,9	< 0,001
	Libreville/Küste	545 (37%)	1	0,9 – 1,1	0,8
	Ost-Gabun	806 (52%)	2,2	1,9 – 2,4	< 0,001
	Süd-Gabun/Seen	1768 (52%)	2,1	2 – 2,3	< 0,001
Lambaréné	innerhalb	6533 (36%)	ref	–	–
	außerhalb	5771 (48%)	1,7	1,6 – 1,8	< 0,001
Gebiet	urban	7076 (36%)	ref	–	–
	ländlich	5228 (50%)	2	1,9 – 2,1	< 0,001
Fieber	nein	659 (26%)	ref	–	–
	ja	9306 (47%)	2,7	2,5 – 3	< 0,001
Gametozyten	neg.	17368 (42%)	ref	–	–
	pos.	541 (40%)	0,8	0,7 – 0,9	< 0,002
Medikamenteneinnahme	nein	14773 (40%)	ref	–	–
	ja	3136 (53%)	1,7	1,6 – 1,8	< 0,001

3.2.2.1 Interaktion zwischen Alter und Wohnort bei *P. falciparum*-Infektionen

Die über 3-jährigen Kinder hatten mit rund 50 % eine deutlich höhere Prävalenz als die 0- bis 3-Jährigen mit 36% und damit ein 1,7-fach höheres Risiko für einen Plasmodium-positiven Dicken Tropfen ($p < 0,001$). Der Verlauf der *P. falciparum*-Prävalenz in Abhängigkeit vom Alter ist in Abbildung 5 dargestellt. Nach einem stetigem Anstieg bis zum Alter von ca. 4 Jahre bleibt es bei einer

relativ konstanten Prävalenz bis ins 18. Lebensjahr.

Vergleicht man die Plasmodium-Prävalenz von städtischen (Lambaréné, Libreville, Port Gentil, Franceville) mit der ländlicher Gebiete, so zeigt sich eine unterschiedliche Altersverteilung. Die höchste Positivitätsrate lag im urbanen Bereich bei Kindern zwischen 7 und 9 Jahren, in ländlichen Gebieten jedoch schon bei den 4- bis 5-Jährigen (Abbildung 6).

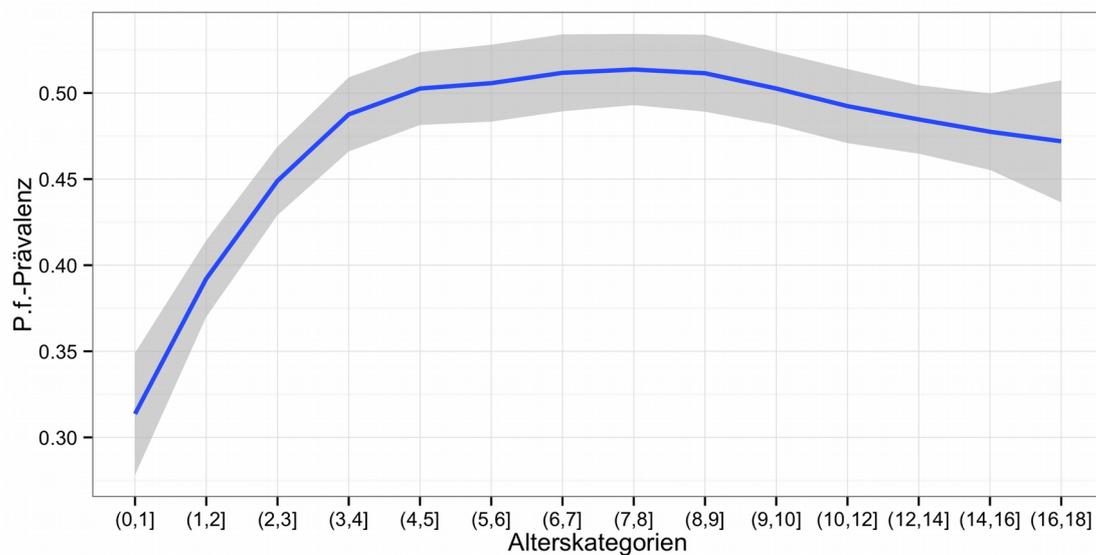


Abbildung 5: *P.falciparum*-Prävalenz in Abhängigkeit des Alters, Proportion mit 95%-Konfidenzintervall

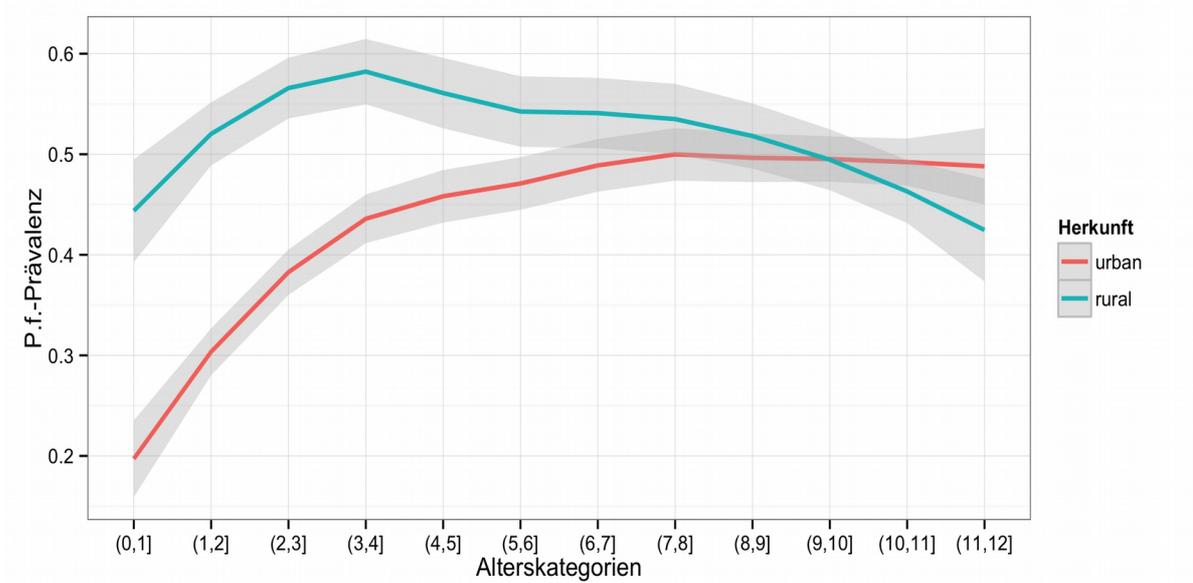


Abbildung 6 : *P. falciparum*-Prävalenz in Abhängigkeit des Alters und des Wohnsitzes: Proportion mit 95%-Konfidenzintervall

3.2.2.2 *P. malariae*- und *P. ovale* - Parasitämie über den gesamten Zeitraum

Im gesamten untersuchten Zeitraum waren 1063 (2,5 %) der Kinder positiv für *P. malariae* und 102 positiv für *P. ovale* (0,2%). An der Gesamtheit positiver Dicker Tropfen betrug der Anteil von *P. malariae* im Mittel 5,3% (95% KI: 4,6% - 5,9%), von *P. ovale* 0,6% (95% KI: 0,4 - 0,8 %).

3.2.2.3 Risikofaktoren der *P. malariae*- und *P. ovale*- Infektion

Tabelle 9: Der Effekt von demographischen und klinischen Faktoren auf die Infektion mit *P. malariae* und *P. ovale*

Parameter		Anzahl N (%)	OR	OR (97,5% KI)	p
Alterskategorien	(0,1]	120 (1%)	ref	–	–
	(1,4]	324 (2%)	2,4	2,0 – 3,0	<0,001
	(4,10]	464 (4%)	5,4	4,4 – 6,6	<0,001
	(10,18]	256 (5%)	7	5,6 – 8,8	<0,001
Geschlecht	weiblich	541 (3%)	ref	–	–
	männlich	623 (3%)	1,12	0,99 – 1,25	0,07
Lambaréné	innerhalb	435 (2%)	ref	–	–
	außerhalb	377 (3%)	1,64	1,42 – 1,89	<0,001
Gebiet	urban	459 (2%)	ref	–	–
	ländlich	353 (3%)	1,46	1,27 – 1,68	<0,001
Fieber	nein	75 (3%)	ref	–	–
	ja	584 (3%)	1,21	0,95 – 1,56	0,13
Medikamenteneinnahme	neg	1051 (3%)	ref	–	–
	pos	113 (2%)	0,63	0,52 – 0,77	<0,001

Das Geschlecht und Fieber in der Anamnese hatten keinen Einfluss auf eine Infektion mit *P. malariae* oder *P. ovale*. Die anderen Parameter hatten nur einen geringen Einfluss auf die Prävalenz: ruraler Wohnsitz waren mit einem leicht erhöhten Risiko für eine Infektion, eine kürzliche Medikamenteneinnahme war dagegen mit einem leicht geringeren Risiko einer Infektion assoziiert. Abbildung 7 zeigt die Prävalenz in Abhängigkeit vom Alter.

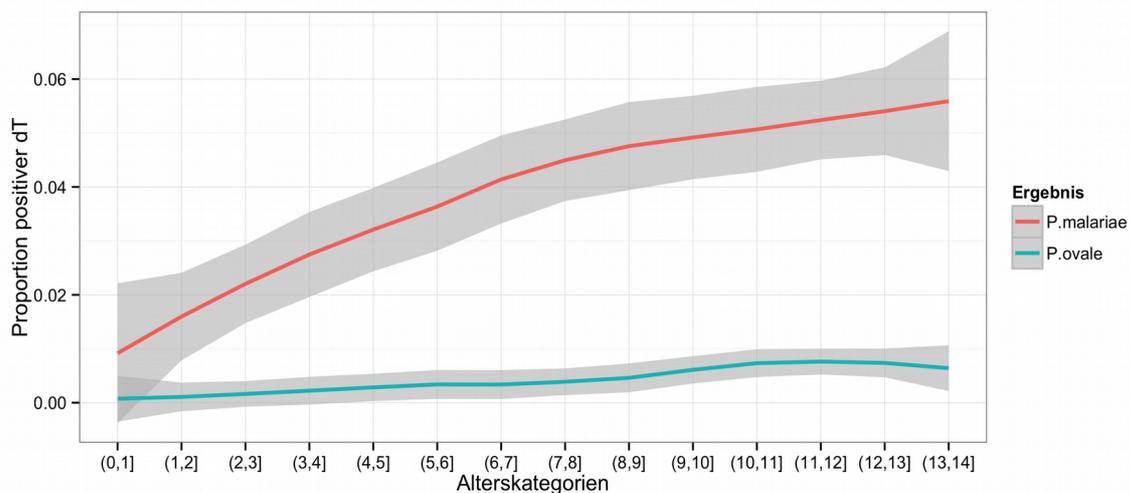


Abbildung 7: *P. malariae*- und *P. ovale*-Prävalenz in Abhängigkeit des Alters: Proportion mit 95%-Konfidenzintervall

Auffällig war außerdem eine außergewöhnlich hohe Prävalenz in einzelnen Ortschaften. Die höchste Rate *P. malariae*-positiver Kinder fand sich in Agricole (12%), 8% der aus PK 4 stammenden Kinder auf der Straße nach Libreville und 7% betrug die Prävalenz bei Patienten aus Benguie IV. Orte mit weniger als 20 Konsultationen wurden nicht berücksichtigt.

3.2.2.4 Co-Infektionen

Co-Infektionen traten nur vereinzelt auf. Am häufigsten war die Kombination aus *P. falciparum* und *P. malariae*, welche in 359 Fällen (2 % aller *P. falciparum*-Infektionen) gefunden wurde.

P. falciparum und *P. ovale* traten in 28 Fällen als Co-Infektion auf (0,02% aller *P. falciparum*-Infektionen).

3.2.2.5 Gametozyten

Für den gesamten untersuchten Zeitraum ergab sich eine Gesamtprävalenz

von 3% (N=1365) für den mikroskopischen Nachweis von Gametozyten.

Kinder mit Fieberanamnese waren häufiger betroffen als Kinder ohne Fieber (Tabelle 10). Kinder mit Trophozoiten-positivem Dicken Tropfen hatten ein geringeres Risiko für gleichzeitiges Auftreten von Gametozyten als Kinder mit negativem Dicken Tropfen. Patienten aus dem ländlichen Gebiet hatten ein 2,7-faches Risiko für den Nachweis von Gametozyten ($p < 0,001$). (Siehe Tab. 10)

Tabelle 10: Der Effekt von demographischen und klinischen Faktoren auf die Präsenz von Gametozyten

Parameter		N (%)	OR (97,5% KI)	p
Alterskategorien	(0,1]	355 (2,7%)	ref	–
	(1,4]	620 (4,1%)	2,26	1,90 – 2,70 < 0,001
	(4,10]	288 (2,8%)	2,07	1,69 – 2,54 < 0,001
	(10,18]	102 (2,2%)	1,62	1,20 – 2,16 < 0,002
Geschlecht	weiblich	603 (2,9%)	ref	–
	männlich	762 (3,4%)	1,09	0,94 – 1,25 0,25
Gebiet	urban	570 (2,9%)	ref	–
	ländlich	549 (5,2%)	2,66	2,27 – 3,12 < 0,001
Positivität Trophozoiten	neg	818 (3,0%)	ref	–
	pos	514 (3,0%)	0,3	0,18 – 0,49 < 0,001
Fieber	nein	82 (3,2%)	ref	–
	ja	843 (4,2%)	1,79	1,34 – 2,44 < 0,001
Medikamenteneinnahme	neg	1133 (3,0%)	ref	–
	pos	232 (3,9%)	1,28	1,05 – 1,56 0,01

Die Prävalenz von Gametozyten in Abhängigkeit des Alters wird in Abbildung 8 dargestellt. Nach einem Höhepunkt bei Kindern unter 4 Jahren nimmt die Prävalenz danach stetig ab.

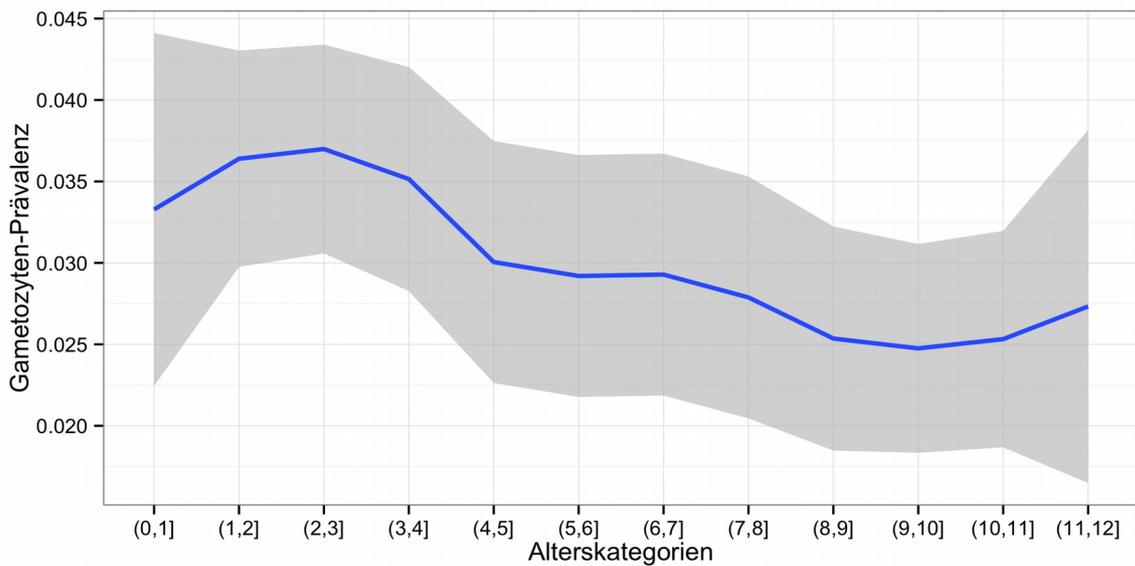


Abbildung 8: Prävalenz mikroskopisch nachgewiesener Gametozyten in Abhängigkeit des Alters: Proportion mit 95% Konfidenzintervall

3.2.3 Parasitendichte

Die Parasitendichte (Anzahl der Parasiten/ μ l Blut) zeigte eine deutliche Schiefe nach rechts. Das geometrische Mittel ist jedoch annähernd normalverteilt (Abbildung 9). Der Median liegt bei 9000 Parasiten/ μ l Blut und das geometrische Mittel beträgt 6471 Parasiten/ μ l.

Die Parasitendichte ist deutlich altersabhängig. Von Geburt an steigt sie im Mittel stetig an und erreicht bei einem Alter von etwa 4 Jahren ihren Höhepunkt. Bei älteren Kindern zeigt sich eine stetige Abnahme (Abbildung 10).

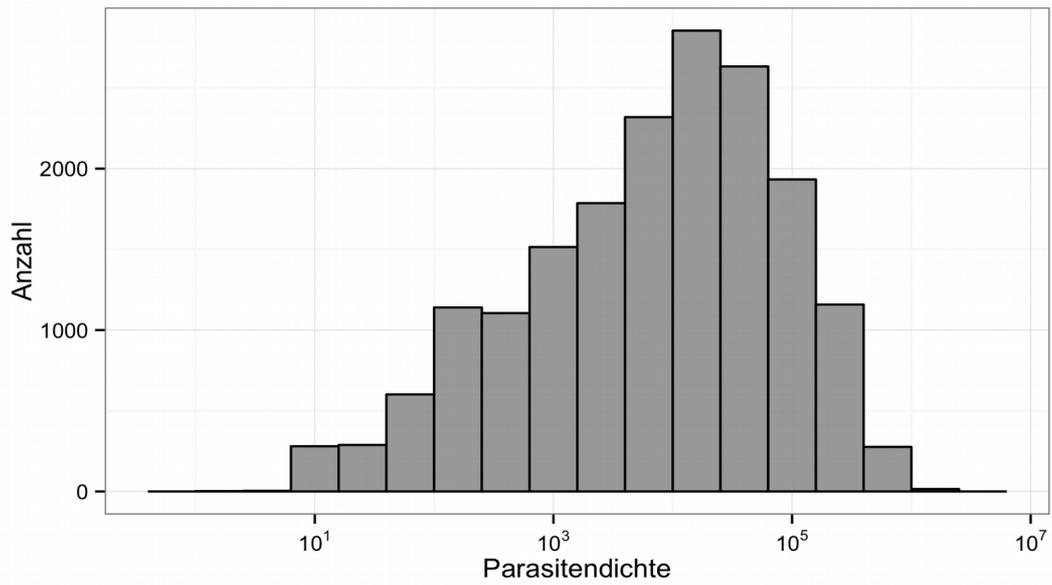


Abbildung 9: Geometrisches Mittel der Parasitendichte für *P. falciparum*

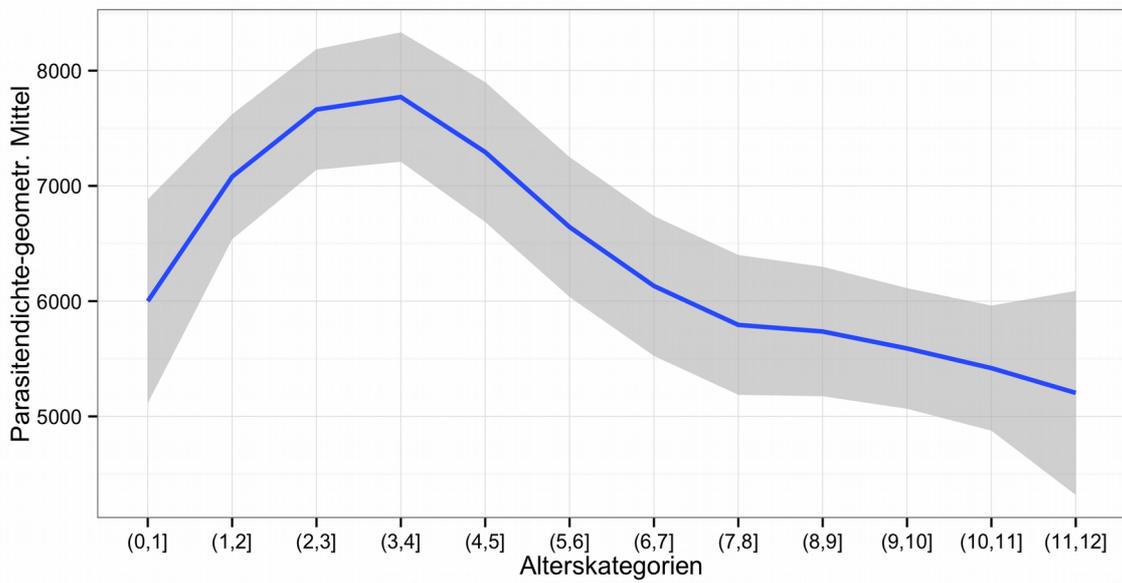


Abbildung 10: Geometrisches Mittel der Parasitendichte und 95% Konfidenzintervall in Abhängigkeit des Alters

Der gemeinsame Einfluss von Alter und Transmissionstyp (urban vs. ländlich) wird in Abbildung 11 dargestellt. Bei den Kindern von einem Jahr und jünger liegt die mittlere Parasitendichte im ländlichen Bereich deutlich über der gleichaltriger Kinder aus urbanen Gebieten. Bei den Kindern über 2 Jahre ist es umgekehrt. Während im ländlichen Bereich die Parasitendichte mit dem Alter stetig abnimmt, kommt es im urbanen Bereich bei etwa 5 jährigen Kindern zu einem Gipfel.

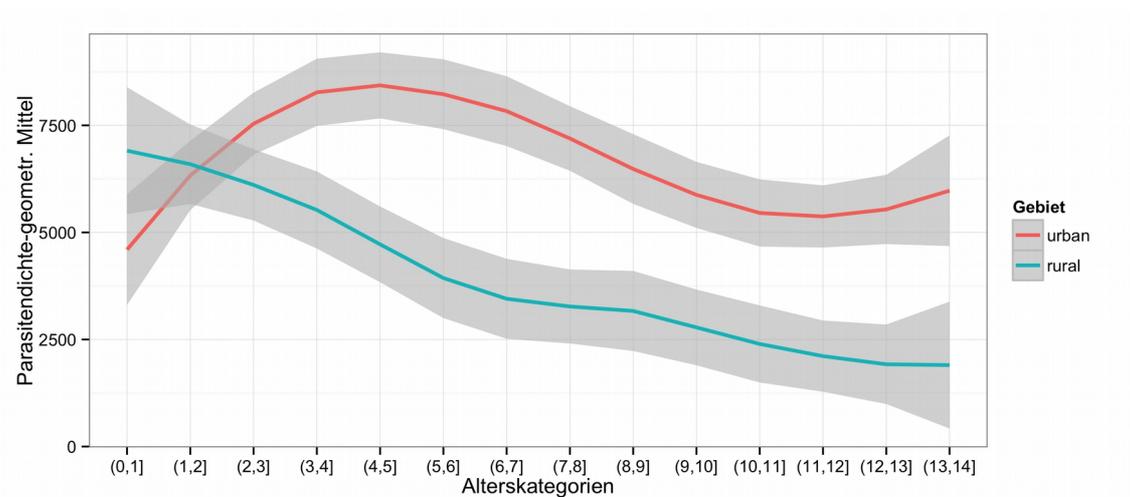


Abbildung 11: Parasitendichte (geometrisches Mittel) in verschiedenen Alterskategorien im Vergleich von städtischem mit ländlichem Gebiet

Tabelle 11: Parasitendichte in Abhängigkeit verschiedener Parameter

Parameter		GM (IQA)	Median (IQA)	p
Alterskategorien	(0,1]	5704 (5690 - 5718)	8000 (7986 - 8014)	< 0,001
	(1,4]	7691 (7679 - 7703)	10000 (9988 - 10012)	< 0,001
	(4,10]	6354 (6342 - 6366)	9000 (8988 - 9012)	< 0,001
	(10,18]	4976 (4966 - 4986)	7575 (7565 - 7585)	< 0,001
Geschlecht	weiblich	6801 (6789 - 6813)	10000 (9988 - 10012)	0.09
	männlich	6181 (6169 - 6194)	9000 (8988 - 9012)	0,09
Lambaréné	innerhalb	6881 (6868 - 6894)	10600 (10587 - 10613)	< 0,001
	außerhalb	5171 (5159 - 5184)	6250 (6238 - 6262)	< 0,001
Gebiet	urban	6520 (6507 - 6533)	10000 (9987 - 10013)	< 0,001
	ländlich	5400 (5388 - 5413)	7000 (6988 - 7012)	< 0,001
Fieber	nein	2414 (2404 - 2424)	2500 (2490 - 2510)	< 0,001
	ja	8102 (8090 - 8114)	12000 (11988 - 12012)	< 0,001
Gametozyten	neg	6920 (6908 - 6932)	10000 (9988 - 10012)	< 0,001
	pos	753 (740 - 767)	600 (587 - 613)	< 0,001
Medikamenteneinnahme	neg	6158 (6146 - 6171)	9000 (8988 - 9012)	< 0,001
	pos	8177 (8166 - 8189)	12000 (11988 - 12012)	< 0,001

GM – geometrisches Mittel der Parasitendichte, IQA- Interquartilsabstand der Parasitendichte

Tabelle 11 zeigt die geometrischen Mittel- und Medianwerte der Parasitendichte in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren. Dabei ist die Parasitendichte bei Kindern aus ländlichen Gebieten, mit Fieberanamnese, aus Gebieten außerhalb von Lambaréné und bei Kindern mit positiver Medikamentenanamnese signifikant höher. Das Geschlecht hatte keinen nachweisbaren Einfluss. Kinder mit Gametozyten im Dicken Topfen hatten eine signifikant niedrigere Parasitendichte sowie auch ein geringeres Risiko für eine *P. falciparum*-Infektion. (Vgl. Abschnitt 3.2.2.1)

3.2.4 Parasitämie – zeitlicher Verlauf

Auf Grundlage der erhobenen Daten lässt sich eine Abnahme der Malaria-Prävalenz innerhalb des untersuchten Zeitraumes erkennen mit einem Einbruch oder Ausreißer nach unten im Jahr 1997 (Abbildung 12).

Der zeitliche Verlauf der Prävalenz in den beiden Alterskategorien der 0-3-Jährigen und der 4- bis 18-Jährigen ist dabei ähnlich. (Abbildung 13). Vergleicht man die mittlere Prävalenz des ersten Untersuchungsjahres 1995 mit dem letzten untersuchten Jahr 2000, so sank diese bei Kindern aus urbanen Gebieten deutlicher (53% 1995 versus 26% 2000). Bei Kindern aus ländlichen Regionen war die Abnahme weniger ausgeprägt (1995: 52% in 1995 versus 43% im Jahre 2000)

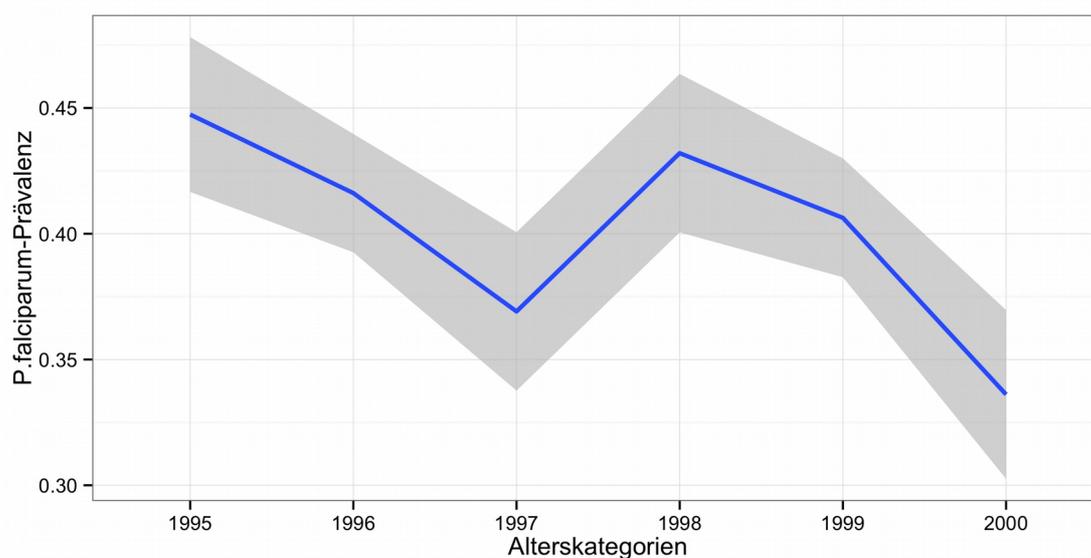


Abbildung 12: *P. falciparum*-Prävalenz im Verlauf des untersuchten Zeitraums, Proportion mit 95% Konfidenzintervall

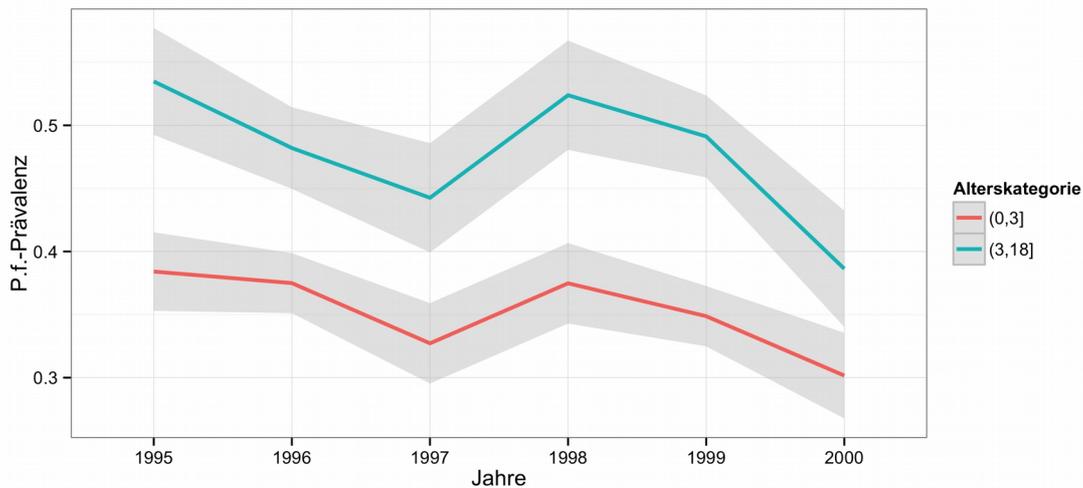


Abbildung 13: *P. falciparum*-Prävalenz in zwei verschiedenen Alterskategorien (0 bis 3 Jahre und 4 bis 18 Jahre) im Verlauf des untersuchten Zeitraums

3.2.5 Medikamenteneinnahme

Insgesamt hatten 5936 (14%) Patienten bei der Befragung angegeben, eines oder mehrere Antimalariamittel im Rahmen der aktuellen Krankheitsepisode eingenommen zu haben. Das häufigste Medikament war Chloroquin gefolgt von Quinin. Für beide Medikamente lag der höchste Anteil im Jahr 1994, also zu Beginn des untersuchten Zeitraums. Im Jahr 2000 betrug der Anteil für beide nur noch ungefähr ein Drittel dieses Wertes.

Die Medikamenteneinnahme wurde vor allem von Herkunft und Fiebersymptomatik bestimmt. Kinder, die nicht aus Lambaréné kamen hatten ein rund 1,8-faches Risiko für eine Medikamenteneinnahme vor Konsultation ($p < 0,001$), ähnlich wie Kinder aus dem ländlichen Gebiet. Kinder mit Fieberanamnese hatten sogar ein rund 4,5-faches Risiko. Die Alterskategorie der Patienten beeinflusste die Medikamenteneinnahme kaum, lediglich die ältesten Kinder (zwischen 11 und 18 Jahren) hatten ein verringertes Risiko von 0,8 ($p < 0,001$).

Tabelle 12: Medikamenteneinnahme in Abhängigkeit verschiedener Parameter

Parameter		N (%)	OR	(97,5% KI)	p
Alterskategorien	(0,1]	1771 (13%)	ref		
	(1,4]	2322 (16%)	1,09	1,02 – 1,17	0,01
	(4,10]	1390 (13%)	0,97	0,89 – 1,05	0,4
	(10,18]	453 (10%)	0,75	0,67 – 0,84	< 0,001
Geschlecht	weiblich	2828 (14%)	ref		
	männlich	3108 (14%)	1,02	0,95 – 1,07	0,6
Region	Lambaréné	1913 (10%)	ref		< 0,001
	Nord-Gabun	1076 (19%)	1,96	1,80 – 2,13	< 0,001
	Libreville/Küste	194 (13%)	1,40	1,19 – 1,64	< 0,001
	Ost-Gabun	297 (19%)	2,00	1,74 – 2,30	< 0,001
	Süd-Gabun/Seen	491 (14%)	1,30	1,17 – 1,45	< 0,001
Lambaréné	innerhalb	1913 (10%)	ref		
	außerhalb	2058 (17%)	1,77	1,66 – 1,90	< 0,001
Gebiet	urban	2105 (11%)	ref		
	ländlich	1866 (18%)	1,80	1,68 – 1,93	< 0,001
Positivität Trophozoiten	neg.	2747 (11%)	ref		
	pos.	3136 (18%)	1,42	1,34 – 1,50	< 0,001
Fieber	nein	111 (4%)	ref		
	ja	3635 (18%)	4,49	3,71 – 5,48	< 0,001
Gametozyten	neg.	5704 (13%)	ref		
	pos.	232 (17%)	1,13	0,97 – 1,31	0,1

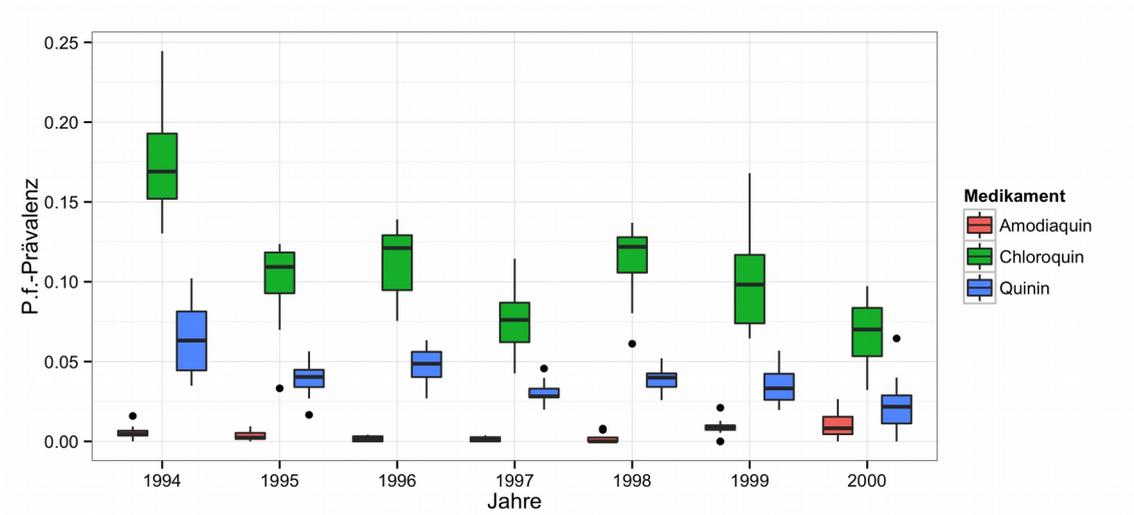


Abbildung 15: Proportionaler Anteil der Konsultationen mit dokumentierter AMM-Einnahme über gesamten Zeitraum

4. Diskussion

Die in dieser Arbeit vorgestellten epidemiologischen Betrachtungen sollen eine Vervollständigung der Datenlage über Malaria bei Kindern in Gabun darstellen. Sie decken einen Zeitraum ab, der vor der Umsetzung verschiedener Maßnahmen zur Malariabekämpfung lag. (Vgl. Tabelle1)

In den neunziger Jahren gab es nur wenige epidemiologische Untersuchungen zu Plasmodien-Infektionen bei Kindern in Gabun.

4.1 Gesamtprävalenz

4.1.1 *P. falciparum*-Prävalenz im Vergleich zu anderen Studien

In dieser Arbeit betrug die Prävalenz einer Plasmodien-Infektion für den gesamten untersuchten Zeitraum, bei Kindern zwischen 0 und 18 Jahren und für alle drei Plasmodien-Spezies 45%. Damit ist sie mit der von Wildling et al. 1992 bei Patienten der pädiatrischen Ambulanz mit Symptomen einer Malariainfektion gefundenen Rate von 50% vergleichbar. Bei beiden Populationen handelte es sich um symptomatische Kinder, bei denen eine gezielte Malaria-Diagnostik erfolgte, in einer Zeit vor Implementierung von verschiedenen Maßnahmen zur Kontrolle der Malariatransmission in Gabun.

Diese Zahlen sind aufgrund von unterschiedlichen Auswahlkriterien nicht vergleichbar mit solchen aus Screening-Studien, bei denen eine Stichprobe einer Population unabhängig von Symptomen getestet wird, wie sie 1992 in drei verschiedenen Dörfern in und um Lambaréné von Wildling et al. durchgeführt wurden. Hier ergab sich insgesamt eine Prävalenz für eine Plasmodien-Infektion für alle drei Standorte von 31%. Während ein solches Studienmodell Rückschlüsse auf die tatsächliche Prävalenz einer Population erlaubt, lassen die Zahlen einer symptomatischen und damit vorselektierten Gruppe, wie die

Kinder in einer pädiatrischen Ambulanz in einem definierten Zeitraum nur indirekt auf die Prävalenz oder Inzidenz in der Bevölkerung schließen. Daher sind weniger die absoluten Zahlen als vielmehr zeitliche Entwicklung oder Vergleiche bestimmter Gruppen (mit unterschiedlicher Herkunft, Alterskategorie und andere) miteinander interessant.

4.1.2 Anteil der verschiedenen Plasmodien-Spezies und Vergleich mit anderen Studien

Der Anteil von *P. falciparum* an der Gesamtheit positiver Dicker Tropfen betrug in der gegenwärtigen Studie 95 % und war damit vergleichbar mit den Ergebnissen von Wildling et al., die einen Anteil von 94% fanden.

Die *P. malariae*-Rate betrug dort 8% (über die Hälfte davon Co-Infektionen mit *P. falciparum* und *P. malariae*) und war damit deutlich höher als in der hier vorgestellten Arbeit (*P. malariae* 5,3%;). Am bedeutendsten war jedoch der Unterschied für *P. ovale*, hier waren bei der Untersuchung von Wildling in den Dörfern 2% der getesteten Personen *P. ovale*-infiziert, in dieser Arbeit betrug der Anteil mit 0,5% nicht einmal ein Drittel davon.

Die hier vorliegenden Ergebnisse von *P. malariae* und *P. ovale* müssen allerdings hinterfragt werden. Die in der Routinediagnostik verwendete Methode des Dicken Tropfens weist eine im Vergleich zum dünnen Ausstrich zehnfach erhöhte Sensitivität zur Detektion von Plasmodien auf, eine Unterscheidung zwischen *P. falciparum* und den anderen Plasmodien-Infektionen ist in der Regel möglich. Für eine sichere Unterscheidung zwischen den anderen Spezies ist jedoch die Anfertigung des dünnen Blutausstrichs notwendig. (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, 2015)

Im untersuchten Zeitraum wurde bei Unklarheiten bezüglich der Spezies nur in

Ausnahmefällen ein für die genannte Unterscheidung besser geeigneter Blutaussstrich angefertigt (Bertrand Lell, persönliche Mitteilung). Darüber hinaus wurde eine eventuelle Anwendung dieser Methode nicht dokumentiert. Es ist also unklar, welche Ergebnisse von Dicken Tropfen durch einen Blutaussstrich bestätigt wurden.

Weiterhin könnten die Ergebnisse durch die Auswahl der untersuchten Population erklärt werden. Da es sich in dieser Arbeit um symptomatische Kinder handelte und *P. falciparum*-Infektionen in der Regel mit stärkeren Symptomen einhergehen als *P. malariae*- oder *P. ovale*-Infektionen, sollte der *P. falciparum*-Anteil im Verhältnis zu den anderen beiden Spezies in einer derart vorselektierten Gruppe größer sein als bei den Kindern eines Dorfes, die unabhängig von Krankheitssymptomen gescreent wurden. So fanden Richard-Lenoble et al. sogar einen noch höheren *P. falciparum*-Anteil von knapp 97% im Vergleich zu anderen Spezies bei der Untersuchung febriler Kinder der Pädiatrie im „Hôpital Général de Libreville“. (Richard-Lenoble et al., 1986)

Eine Besonderheit bei den *P. malariae*-positiven Ergebnissen war eine auffällige Häufung bei Kindern aus bestimmten Ortschaften. Die höchste Prävalenz von 12% für den gesamten Zeitraum gesehen fand sich dabei in Agricole (ein Ort zwischen Lambaréné und Libreville). Diese im Vergleich zur untersuchten Gesamtpopulation mehr als doppelte Prävalenz lässt sich schwierig erklären. Interessant ist die von William et al. 2011 gefundene zehnfach angestiegene Prävalenz von *P. malariae* (bzw. *P. knowlesi*, die wegen unzureichender Unterscheidbarkeit in der Lichtmikroskopie zusammengefasst wurden) im Vergleich zum Jahr 2004 in der Region Sabah in Malaysia. Es handelte sich dabei um eine Aufarbeitung der gemeldeten Fälle der verschiedenen Plasmodien-Spezies im Zeitraum 1992 bis 2011. (William et al., 2013) In anderen Arbeiten wurde gezeigt, dass bei lichtmikroskopisch diagnostizierten *P. malariae*-Fällen in dieser Region zu einem großen Prozentsatz eigentlich eine Infektion mit *P. knowlesi* vorlag, die durch PCR bestätigt werden konnte. (Singh

et al., 2004)

P. knowlesi konnte bisher nur im südostasiatischen Raum nachgewiesen werden. (Kantele and Jokiranta, 2011) Trotzdem könnte die genauere Untersuchung der Häufung einer sonst nicht in der Region Gabuns dominierenden Plasmodien-Spezies wie *P. malariae*, sollte sie sich in weiteren Studien bestätigen lassen, überraschende neue Erkenntnisse bringen.

4.2 Risikofaktoren der Plasmodien-Infektion

4.2.2 Altersverteilung von Plasmodien-Prävalenz und Parasitendichte in Abhängigkeit von der Herkunft

In Gebieten mit stabiler Transmission von Malaria, gemessen unter anderem durch die entomologische Inokulationsrate (EIR), sind die Menschen einer über das Jahr relativ konstanten Anzahl von infektiösen Stichen ausgesetzt, was zur Entwicklung einer partiellen Immunität gegenüber der klinischen Ausprägung sowie gegenüber schweren Verläufen von Malariainfektionen führt. In solchen Gebieten erleiden vor allem kleine Kinder Infektionen mit akuten klinischen Symptomen, hoher Parasitendichte und schweren Verläufen. Ältere Kinder und Erwachsene sind zunehmend davor geschützt. (World Health Organisation, 2010)

Diese Situation spiegelte sich auch in den Daten dieser Arbeit wider. Vor allem die Parasitendichte zeigte eine altersspezifische Verteilung, die sich bei Kindern aus einem urbanen Kontext (hierzu gerechnet wurde Lambaréné, Libreville, Port Gentil und Franceville) andersartig darstellte als bei Kindern aus dem ländlichen Bereich. Erstere hatten Spitzenwerte der Parasitendichte unter den 5- bis 6-Jährigen, in der Gruppe der unter 1-Jährigen war die Parasitendichte deutlich niedriger als bei Kindern aus dem ländlichen Bereich. Diese erreichten Spitzenwerte schon in der Kategorie der unter-2-Jährigen, bei älteren Kindern

kam es zu einer mit steigendem Alter weiter abnehmenden Dichte, wahrscheinlich ein Ausdruck ihrer bereits erworbenen Immunität.

Auch in der Studie von Issifou et al. über schwere Malaria zeigte sich eine vergleichbare Altersverteilung der Parasitendichte bei den insgesamt über 2200 wegen Malaria hospitalisierten Kindern. In den Standorten Lambaréné (hier als ländliche Region eingestuft) und Libreville hatte die Altersgruppe der 5- bis 6-Jährigen die höchsten Parasitendichten vergleichbar mit den Zahlen dieser Arbeit. (Issifou et al., 2007)

Noch deutlicher zeigte sich die Altersabhängigkeit bei der Parasitenrate, also dem proportionalen Anteil der Kinder mit Plasmodien-Infektionen. Im ländlichen Bereich kam es nach einem Höhepunkt bei den 4- bis 5-Jährigen zu einer abnehmenden Rate, je älter die Kinder waren. Im Gegensatz dazu hatten im urbanen Kontext die Kinder zwischen 8 und 10 Jahren die höchste Parasitenrate. Am deutlichsten war der Unterschied zwischen urban und ländlich bei den kleinsten Kindern, die unter-1-Jährigen Kinder aus ruralen Gebieten hatten eine mehr als doppelt so hohe Parasitenrate. (Vgl. Abbildung 6) Vergleichbare Altersverteilungen zeigte ein Review von über 80 Studien über Malaria-bedingte Krankheitsepisoden, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle durch *P. falciparum* bei Kindern aus Afrika südlich der Sahara. Hier fand sich in Gebieten mit ganzjährig hoher Transmission ein mittleres Alter (Median) von rund 2,5 Jahren bei Kindern mit einer Malariaepisode (mikroskopisch nachgewiesene *P. falciparum*-Infektion plus klinische Symptomatik), in Gebieten niedrigerer Transmission und Saisonalität der Malariatransmission waren die Kinder (im Median) 6 Jahre alt. (Carneiro et al., 2010)

Dies unterstützt die von Mawili-Mboumba et al. vorgenommene Zuordnung: Urbane Regionen sowie Küstengebiete Gabuns fallen eher in die mesoendemische Kategorie (variierende Transmission und Immunität), der ländliche Bereich abseits der Küste kann als holoendemisch mit hoher und

stabiler Transmission betrachtet werden. (Mawili-Mboumba et al., 2013)

4.2.3 Vergleich *P. falciparum* mit den anderen Spezies

Geht man davon aus, dass die Unterscheidung zwischen *P. falciparum* und den anderen beiden Spezies mittels des hauptsächlich zur Diagnostik angewandten Dicken Tropfens als verlässlich angesehen werden kann und die Unterscheidung zwischen *P. malariae* und *P. ovale* wahrscheinlich mit einer größeren unbekanntem Fehlerquote behaftet ist, so erscheint es sinnvoll *P. falciparum*, mit den beiden anderen zu einer Gruppe zusammengefassten Spezies zu vergleichen.

Das Risiko einer Infektion in Abhängigkeit vom Alter zeigt ein unterschiedliches Profil für *P. falciparum* gegenüber *P. malariae* bzw. *P. ovale*. Vom ersten Lebensjahr steigt das Risiko für alle Spezies stetig an, erreicht jedoch bei *P. falciparum* schon beim Alter von ca. 4 Jahren ein Plateau mit einem leichten Rückgang im weiteren Jugendalter. Bei den anderen Spezies kommt es zu einer stetigen Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter der Kinder. (Siehe Abbildung 5, Abbildung 7 und Tabelle 9).

Kinder aus ländlichen Gebieten sowie nicht aus Lambaréné kommende Kinder hatten sowohl für eine *P. falciparum*-Infektion als auch für eine Infektion mit den anderen beiden Spezies ein etwas erhöhtes Risiko (Tabelle 8 und 9). Eine positive Fieberanamnese korrelierte mit einem fast dreifach erhöhten Risiko für eine *P. falciparum*-Infektion. Ein vergleichbarer Zusammenhang mit den anderen beiden Spezies konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

4.3 Parasitämie - Zeitlicher Verlauf

Innerhalb des hier beleuchteten Zeitraums von 1995 bis zum Jahr 2000 sank

die mittlere *P. falciparum*-Prävalenz in städtischen Gebieten von rund 53% im Jahr 1995 auf rund 26% im Jahr 2000, im ländlichen Bereich war die Abnahme weniger ausgeprägt (1995 52% und 2000 43%). Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Zahlen später durchgeführter vergleichbarer Studien, so fielen jene deutlich geringer aus. Bei rund 30% der von Mawili-Mboumba et al. in Krankenhäusern und Ambulanzen untersuchten febrilen Kinder im Zeitraum zwischen 2005 und 2011 konnten Plasmodien nachgewiesen werden. (Mawili-Mboumba et al., 2013)

Die im Hôpital Général in Libreville im Jahr 2000 bis 2008 realisierte Studie mit rund 28.000 febrilen Kindern zeigte eine zwischen 45% (2000) und 12% (2007) schwankende Prävalenz, wobei ein klarer negativer Trend der Prävalenz nachgewiesen werden konnte. (Bouyou-Akotet et al., 2009)

Angesichts dieser Vergleiche stellt sich die Frage nach einem grundsätzlich negativen Trend der Malaria-Morbidität bei Kindern in Gabun. Diese Annahme würde zu den Ergebnissen von Noor et al. passen, die im Zeitraum 2000 bis 2010 einen deutlichen Rückgang der Transmission in den größten Teilen Afrikas bei der am meisten gefährdeten Altersgruppe zwischen 2 und 5 Jahren zeigten. (Noor et al., 2014)

Eine im Zeitraum 2006 bis 2013 durchgeführte retrospektive Analyse von routinediagnostischen Daten im ländlich-geprägten Makokou im nord-östlichen Teil Gabuns zeigte jedoch eine andere Entwicklung. Hier konnte weder ein negativer Trend in der Malaria-Inzidenz der gesamten Bevölkerung noch eine Verschiebung der gefährdeten Altersgruppe hin zu älteren Kindern beobachtet werden. Es zeigte sich statt dessen das Bild einer holoendemischen Transmission mit unter 4-Jährigen Kindern als gefährdetste Altersgruppe und sogar einer Zunahme der Malaria-Inzidenz über den untersuchten Zeitraum. (Assele et al., 2015)

Folglich kann eine rückläufige Tendenz des Malariavorkommens bei Kindern in Gabun lediglich in Stadt- und Stadtrandgebieten vermutet werden. In

ländlichen Gebieten ist von einer unverändert hohen Transmission auszugehen, die lediglich gewissen Schwankungen unterliegt. Der mittlere Anteil Plasmodien-positiver Dicker Tropfen des ländlichen Bereichs dieser Arbeit betrug rund 54% für den Gesamtzeitraum, ein zu der über 10 Jahre später begonnenen Studie von Assele et al. identischer Wert. (Assele et al., 2015)

Die Situation in Gabun bleibt insgesamt schwierig einzuschätzen. Global gesehen kam es laut dem im Dezember 2015 veröffentlichten „World Malaria Report“ zu einem deutlichen Rückgang der bestätigten Malariainfektionen. Dabei war von einer Abnahme der Inzidenzdichte um 37% weltweit im Zeitraum 2000 bis 2015 die Rede. Von den heute noch 106 von Malaria betroffenen Ländern haben 57 die Malaria-Inzidenz um mehr als 75% reduziert. Die Malaria-bedingte Mortalitätsrate (Anzahl der durch Malaria verursachten Todesfälle pro 100.000 Einwohner und Jahr (World Health Organization, 2016)) sank im besagten Zeitraum um 60% weltweit. Am deutlichsten ausgeprägt war dieser Rückgang bei der besonders gefährdeten Gruppe von Kindern unter 5 Jahren des subsaharischen Afrikas. Hier wurde Malaria als bisher führende Todesursache bei Kindern von anderen Ursachen abgelöst und befindet sich nun mit einem Anteil von 10% an kindlichen Todesursachen auf Platz 4. (World Health Organization, 2015, S. X)

Gabun gehört laut WHO nicht zu den Ländern mit einer solch positiven Entwicklung. Hier ließ sich aufgrund von insuffizienter Datenlage dieser Rückgang weder im urbanen noch im ländlichen Raum nachweisen. (World Health Organization, 2015, S. 62) Obwohl die berichteten Zahlen bezüglich Malaria-Inzidenz, Malaria-bedingte Krankenhauseinweisungen und Todesfälle für Gabun im Zeitraum 2000 bis 2015 rückläufig sind (Vergleiche Abschnitt 1.1.2), kann nur anhand von Modellberechnungen ein Rückgang der Malaria-Inzidenz von weniger als 50% postuliert werden. (World Health Organization, 2015, S. 14 –15)

4.4 Medikamenteneinnahme

Die in dieser Arbeit registrierte und ausgewertete Medikamenteneinnahme lässt vage Rückschlüsse auf Praxis von Selbstmedikation oder Behandlung in regionalen Einrichtungen des Gesundheitswesens in Gabun zu.

Der Anteil der Kinder, die (im gesamten Zeitraum 1994 bis 2000) ein Medikament eingenommen hatten, war in dieser Arbeit mit 14% vergleichbar mit der Studie von Mawili-Mboumba. Hier betrug der Anteil von Kindern aus Libreville mit Eigenmedikation 22% im Jahr 2008 und zwischen 9% (ebenfalls in Libreville) und 20% (in Melen, einem Stadtrandgebiet von Libreville) im Jahr 2011. (Mawili-Mboumba et al., 2013)

Das am häufigsten eingenommene Präparat in dieser Arbeit war Chloroquin gefolgt von Quinin, die heute von der WHO empfohlenen Artemisinin-basierten Kombinationspräparate fanden noch keine Anwendung. Für die Einnahme der Präparate Chloroquin und Quinin gab es eine abnehmende Tendenz. Für Amodiaquin eine leichte Zunahme seit dem Jahr 1998 (Abbildung 15).

Diese Daten weichen von denen einer von Mawili-Mboumba et al. durchgeführten Befragung von Eltern zur Medikamenteneinnahme ihrer Kinder in den Jahren 2008 bis 2009 in drei verschiedenen Orten Gabuns ab. Hier hatten die Artemisinin-basierten Kombinationspräparate Chloroquin als am meisten verabreichte Medikamente abgelöst. Der durchschnittliche Anteil an Kindern, die ein Antimalariamittel erhalten hatten, betrug 21% (29% in Oyem, 18% in Owendo und 22% in Libreville). (Mawili-Mboumba et al., 2011)

Diese Unterschiede deuten auf eine Anpassung der Praxis von Eigenmedikation und Verschreibung an die WHO-Leitlinien zur Therapie von Malaria in Gabun hin. Bereits zu Beginn der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde eine Chloroquin-Resistenz von *P. falciparum* vermutet, die sich in den Jahren 1984 bis 1988 bestätigte und eine stark zunehmende Tendenz zeigte. (Richard-Lenoble et al., 1989) Weitere Studien zur *in vitro*- oder

in vivo-Resistenz ergaben Zahlen zwischen 19% (Burchard et al., 1984) und 100% resistente Parasiten für Chloroquin. (Borrmann et al., 2002)

Eine in zwei verschiedenen Orten Gabuns (Franceville und Bakoumba) durchgeführte Untersuchung zur *in vitro*-Resistenz von *P. falciparum* gegenüber verschiedenen Medikamenten ergab für Chloroquin 50% und 95%, für Quinin 0% und 10% und für Mefloquin rund 20% resistente Parasiten. Diese Zahlen legen die Vermutung nahe, dass der größte Teil der Eigenmedikation (mit Chloroquin als am häufigsten eingenommenem Präparat) wegen der vermuteten Resistenzlage von *P. falciparum* insuffizient zur Malariatherapie gewesen sein muss. Hinzu kommen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein gewisser Anteil fehlerhafte Einnahmen in Bezug auf Indikation, Einnahmedauer oder Dosierung, die durch die Dokumentation nicht erfasst wurden.

4.5 Grenzen und Schwächen der Arbeit

4.5.1 Studienpopulation

Es handelte sich um Daten von Patienten der pädiatrischen Ambulanz des Albert-Schweitzer-Krankenhauses in Lambaréné, die zur Durchführung einer Maßnahme zur Malaria-Diagnostik in das benachbarte Forschungslabor geschickt wurden. Das bedeutet, dass es sich um symptomatische Kinder handelte, die aktiv von ihren Eltern oder anderen Aufsichtspersonen in eine Einrichtung gebracht wurden. Die Erkrankungsprävalenz in einer derart vorselektierten Gruppe lässt kaum Rückschlüsse auf die tatsächliche Prävalenz in der Bevölkerung zu. In einem Gebiet mit hoher Malariatransmission, in dem Plasmodien-Infektionen zu den häufigsten Gründen für febrile Erkrankungen im Kindesalter gehören, muss der Anteil Malaria-erkrankter Kinder in einer Gruppe „kranker“ Kinder größer sein als beispielsweise in einem Dorf, in dem alle Kinder unabhängig von Symptomen getestet werden. Dies gilt insbesondere für

Kinder aus weiter entfernten Gebieten, die einen längeren Weg auf sich nehmen mussten, um sich in der Ambulanz vorzustellen. Solche Kinder kamen wahrscheinlich nicht bei ersten Krankheitszeichen, sondern eher bei schweren Symptomen und im fortgeschrittenen Stadium, eventuell nach bereits erfolglosem Versuch einer Eigenmedikation. Es ist anzunehmen, dass der Anteil an Plasmodien-Infektionen und auch die Parasitendichte einer auf diese Art vorselektierten Gruppe noch höher ist und zu einer Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz in bestimmten Gebieten führt.

4.5.2 Mikroskopische Diagnostik

Weiterhin gab es keine festen Kriterien, bei welchen Kindern eine mikroskopische Malaria-Diagnostik erfolgte. Diese Entscheidung wurde höchstwahrscheinlich allein durch den behandelten Arzt gefällt oder folgte eventuell einem festen routinemäßigem Ablauf, der retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden kann. Je nach Auswahlpraxis der Kinder (beispielsweise alle Kinder, die sich in der Ambulanz vorstellten, versus Kinder mit zum Zeitpunkt der Untersuchung festgestelltem Fieber oder einer durch die Eltern angegebenen Fieberanamnese) wären größere Unterschiede in der Malaria-Prävalenz denkbar. Je selektiver die Kinder nach Malaria-spezifischen Symptomen ausgewählt wurden, desto größer sollte der Anteil an gefundenen Plasmodien-Infektionen sein. In einer 1994 und 1995 durchgeführten Studie von Philipp und Kollegen wurde der Anteil tatsächlicher Malariafälle (bestätigt durch die Durchführung eines Dicken Tropfens) in verschiedenen Patientengruppen mit einem klinischen Verdacht einer Malariainfektion untersucht. Dabei zeigte sich ein insgesamt niedriger positiver prädiktiver Wert von unter 0,4. Interessanterweise war er bei der Gruppe der Patienten, die sich selbst diagnostiziert hatten verlässlicher und konstanter als bei den durch Fachpersonal des Krankenhauses diagnostizierten Patientin aus der Abteilung für Pädiatrie oder Innere Medizin. (Philipps et al., 1996)

So wäre auch die Änderung der Auswahlpraxis innerhalb des untersuchten Zeitraumes, die zu einer Änderung der Prävalenz führen könnte, eine mögliche Ursache von Fehlinterpretation bestimmter Schwankungen.

Eine weitere Quelle von Verfälschung der Daten ist die Anfertigung und Auswertung des Dicken Tropfens. Sie erfolgte durch Angestellte des CERMEIL ohne eine standardisierte Schulung oder Ausbildung. Für den hier betrachteten Zeitraum handelte es sich jedoch um zwei erfahrene Labormitarbeiter, die dies bewerkstelligten. Eine Kontrolle des Resultats durch eine zweite und unter bestimmten Umständen dritte Person wurde nicht durchgeführt. Dies kann sich auf die Trefferquote (gerade bei geringen Parasitenanzahl) auswirken, die ohne vorgeschriebene Zweit- und Drittläsung wahrscheinlich mehr falsch-negative Ergebnisse erzielt werden. Auch die korrekte Differenzierung der Plasmodium-Spezies könnte negativ beeinflusst sein, die ohne standardisierte Anfertigung eines Blutausstrichs schwierig ist. Fiel ein Dicker Tropfen negativ aus, so war der Mikroskopist eventuell geneigt, eher andere Nebenbefunde zu dokumentieren. Zu diesen gehörte auch die Angabe von Gametozyten. So könnte das verstärkte Vorkommen von Gametozyten bei Trophozoiten-negativen Dicken Tropfen zu erklären sein. (Vgl. Abschnitt 3.2.2.1)

4.5.3 Dokumentation

Sowohl bei der Anfertigung der handschriftlichen Laborbücher, als auch bei der Übertragung einer derartigen Fülle von Daten in eine elektronische Datenbank ist mit einer gewissen Anzahl von Fehlern zu rechnen. Der Vergleich der Laborbücher mit den elektronisch eingepflegten Daten konnte nur in stichprobenartigen Kontrollen erfolgen.

5. Resumée

Malaria gehört weiterhin global gesehen zu den wichtigsten Infektionskrankheiten. *P. falciparum* als fast ausschließlicher Verursacher der weltweiten Malaria-Mortalität, vor allem bei Kindern unter 5 Jahren ist die dominierende Art im subsaharischen Afrika. Hier finden sowohl der Vektor Anopheles als auch der Parasit selbst die optimalen klimatischen Bedingungen sowie sozioökonomischen Faktoren. Landwirtschaftlich geprägte Strukturen und Armut gehören zu den wichtigsten begünstigenden Bedingungen für eine holoendemische stabile Transmission. Gabun mit seinem tropischen Klima und weiten, von Regenwald bedeckten Landesteilen liegt inmitten dieses afrikanischen Gürtels hoher Endemizität. Es gehört damit zu den Ländern im Fokus des weltweit durch die Weltgesundheitsorganisation ausgeführten Programms „Roll back Malaria“. Empfohlene Maßnahmen zur Vektorkontrolle wie Insektizid- imprägnierte Moskitonetze, Versprühen von Insektizid in Innenräumen, intermittierende präventive Therapie bei Schwangeren, Diagnostik mit Mikroskopie und Schnelltests, ausschließliche Therapie mit Artemisinin-Kombinationspräparaten und lückenlose Registrierung und Meldung von Malariafällen wurden seit dem Jahr 2003 nur sehr lückenhaft in Gabun umgesetzt. Trotzdem wird von einem Rückgang von Malaria-Morbidität und -Mortalität in Gabun sowie einer Änderung der Transmissionssituation berichtet, bei der der Altersgipfel höchster Prävalenzen sich hin zu älteren Kindern verschiebt.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Vervollständigung der raren Datenlage über die Epidemiologie der Malaria bei Kindern in Gabun vor Implementierung von Programmen zur Bekämpfung von Malaria leisten. In den Jahren 1994 bis 2000 zeigte sich bei der Auswertung von über 43.000 Ergebnissen von Dicken Tropfen bei ambulanten Patienten unter 19 Jahren des Albert-Schweitzer-Krankenhauses aus allen Provinzen Gabuns mit einem Schwerpunkt auf Lambaréné ein heterogenes Transmissionsbild in verschiedenen Gebieten. Der

ländliche und Küsten-ferne Bereich war charakterisiert durch eine hohe Transmission mit Gesamtprävalenzen um 54% für alle drei vorkommenden Plasmodium-Spezies (die überwiegende Mehrheit davon *P. falciparum* mit rund 95%), Kinder von 4 bis 5 Jahren hatten die höchsten Parasitenraten und Parasitendichten. Im städtischen Bereich und den Küstenregionen entsprach das Bild mehr einer mesoendemischen Transmissionssituation. Der Altersgipfel bei Kindern lag hier zwischen 9 und 10 Jahren, die Gesamtprävalenz um 39%. Über den untersuchten Zeitraum waren mit Chloroquin und Quinin als am häufigsten eingenommene Malariamedikamente gewisse Schwankungen in der Malariaprävalenz zu vermerken.

Vergleicht man nun diese Ausgangsdaten mit später durchgeführten Studien, so stellt sich die Frage, ob es einen wirklichen Abwärtstrend der Malariaprävalenz bei Kindern Gabuns zu verzeichnen gibt. Die im aktuellen „World Malaria Report 2015“ veröffentlichten Daten für Gabun sind nicht ausreichend, um einen negativen Trend statistisch nachzuweisen, nur anhand von Modellberechnungen lässt sich dieser vermuten. Mehrere Studien in der ersten Dekade des 21. Jahrhunderts fanden sowohl diesen Abwärtstrend der Gesamtprävalenz als auch eine Verschiebung der „Population at risk“ hin zu älteren Kindern. Die Zusammenschau der Zahlen ruraler Gebiete dieser Arbeit mit einer vergleichbaren Auswertung von routinediagnostischen Daten aus dem nord-östlichen sehr ländlich geprägten Gebiet Gabuns im Zeitraum 2006 bis 2013 lassen jedoch eher auf eine seit 1995 nahezu unverändert hohe Transmission im ruralen Raum schließen, der allenfalls gewissen Schwankungen unterworfen ist. Der Rückgang von Malaria deutet sich eher in urbanen und Stadt-nahen Gebieten an, kann jedoch auch hier nicht sicher nachgewiesen werden. Ein in einzelnen Studien gefundenes abnehmendes Malariavorkommen kann nicht als allgemeine Entwicklung auf das ganze Land übertragen werden.

Gabun bleibt damit eines der am meisten durch Malaria betroffenen Länder und

steht mit der Umsetzung von Maßnahmen zu deren Bekämpfung erst am Anfang. Neben der Implementierung von Maßnahmen muss weiterhin eine Verbesserung der Datenerhebung in Bezug auf Transmissionsparameter im Mittelpunkt stehen, um Ausgangslage und Veränderungen der Transmission zu erfassen und gezielt auf diese reagieren zu können.

6. Literaturverzeichnis

- African Development Bank, the OECD Development Centre and the United Nations Development Programme, 2012. Gabon African Economic Outlook 2012 [Online im Internet] URL: <http://www.webcitation.org/6egCA3VDo>
- Assele, V., Ndoh, G.E., Nkoghe, D., Fandeur, T., 2015. No evidence of decline in malaria burden from 2006 to 2013 in a rural Province of Gabon: implications for public health policy. BMC Public Health 15.
- Auswärtiges Amt, 2014. Wirtschaft [Online im Internet]. Ausw. Amt. URL: <http://www.webcitation.org/6egTW2DFL>
- Bibliographisches Institut GmbH, 2015. Prävalenz [Online im Internet]. URL: from <http://www.webcitation.org/6egTgilNX>
- Blanford, J.I., Blanford, S., Crane, R.G., Mann, M.E., Paaijmans, K.P., Schreiber, K.V., Thomas, M.B., 2013. Implications of temperature variation for malaria parasite development across Africa. Sci. Rep. 3, 1300.
- Borrmann, S., Binder, R.K., Adegnika, A.A., Missinou, M.A., Issifou, S., Ramharter, M., Wernsdorfer, W.H., Kremsner, P.G., 2002. Reassessment of the resistance of Plasmodium falciparum to chloroquine in Gabon: implications for the validity of tests in vitro vs. in vivo. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 96, 660–663.
- Bouyou-Akotet, M.K., Mawili-Mboumba, D.P., Kendjo, E., Mabika-Mamfoumbi, M., Ngoungou, E.B., Dzeing-Ella, A., Pemba-Mihindou, M., Ibinga, E., Efame-Eya, E., Planché, T., Kremsner, P.G., Kombila, M., 2009. Evidence of decline of malaria in the general hospital of Libreville, Gabon from 2000 to 2008. Malar. J. 8, 300,
- Burchard, G.D., Horstmann, R.D., Wernsdorfer, W.H., Dietrich, M., 1984. Plasmodium falciparum-malaria: resistance to chloroquine, but sensitivity to mefloquine in the Gabon. A prospective in-vitro study. Tropenmed. Parasitol. 35, 1–4.
- Carneiro, I., Roca-Feltre, A., Griffin, J.T., Smith, L., Tanner, M., Schellenberg, J.A., Greenwood, B., Schellenberg, D., 2010. Age-patterns of malaria vary with severity, transmission intensity and seasonality in sub-Saharan Africa: a systematic review and pooled analysis. PloS One 5, e8988.
- CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015a. CDC - Malaria - About Malaria - Biology [Online im Internet]. URL: www.webcitation.org/6eHsc6nve
- CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015b. CDC - Malaria - About Malaria - Biology - Ecology of Malaria [Online im Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6egUDlrAy>
- CDC-Centers for Disease Control and Prevention, 2015c. CDC - Malaria - About Malaria - Biology - Mosquitoes - Anopheles Mosquitoes [Online im

- Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6egUM0Esl>
- Central Intelligence Agency, 2015. The World Factbook [Online im Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6egUWhALh>
- Centre de Recherche Médicales de Lambaréné, 2015. Centre de Recherches Médicales de Lambaréné. URL: <http://www.webcitation.org/6egUhfBrY>
- Cottier, Hans. 1980. *Pathogenese Ein Handbuch für die ärztliche Fortbildung Band 1/2.*, 1. Aufl., Springer
- Cox-Singh, J., Davis, T.M.E., Lee, K.-S., Shamsul, S.S.G., Matusop, A., Ratnam, S., Rahman, H.A., Conway, D.J., Singh, B., 2008. Plasmodium knowlesi Malaria in Humans Is Widely Distributed and Potentially Life Threatening. Clin. Infect. Dis. 46, 165–171.
- Cox-Singh, J., Singh, B., 2008. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? Trends Parasitol. 24, 406–410.
- Craig, M.H., Snow, R.W., le Sueur, D., 1999. A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. Parasitol. Today Pers. Ed 15, 105–111.
- Daneshvar, C., Davis, T.M.E., Cox-Singh, J., Rafa'ee, M.Z., Zakaria, S.K., Divis, P.C.S., Singh, B., 2009. Clinical and Laboratory Features of Human Plasmodium knowlesi Infection. Clin. Infect. Dis. 49, 852–860.
- Depinay, J.-M.O., Mbogo, C.M., Killeen, G., Knols, B., Beier, J., Carlson, J., Dushoff, J., Billingsley, P., Mwambi, H., Githure, J., Toure, A.M., McKenzie, F.E., 2004. A simulation model of African Anopheles ecology and population dynamics for the analysis of malaria transmission. Malar. J. 3, 29.
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, 2015. Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria [Online im Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6egVAwwGh>
- Deutsches Albert-Schweitzer-Zentrum, 2014. Albert Schweitzer Zentrum: Das Spital heute [Online im Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6egVS3Sgc>
- Deutsche UNESCO-Kommission, Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, 2012. EFA-Bericht 2012 - deutsche Kurzfassung [Online im Internet]. Unesco.de. URL: <http://www.webcitation.org/6egW05OMc>
- Dzeing-Ella, A., Nze Obiang, P.C., Tchoua, R., Planche, T., Mboza, B., Mbounja, M., Muller-Roemer, U., Jarvis, J., Kendjo, E., Ngou-Milama, E., Kreamsner, P.G., Krishna, S., Kombila, M., 2005. Severe falciparum malaria in Gabonese children: clinical and laboratory features. Malar. J. 4, 1.
- Encyclopedia Britannica, 2015. Ogooue River | river, Africa | Britannica.com [Online im Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6egVkFOhc>
- Encyclopedia of the Nations, 2016. Encyclopedie of the Nations-Gabon Climate [Online im Internet]. URL: <http://www.nationsencyclopedia.com/Africa/Gabon-CLIMATE.html>

- Gabonews, 2010. Présentation du Moyen-Ogooué : Lambaréné, ville mondialement connue à travers l'hôpital du célèbre Docteur Albert Schweitzer [Online im Internet], URL: <http://www.webcitation.org/6egW12Dvi>
- Gabon Population – Demographics 2015. [Online im Internet], URL: <http://www.webcitation.org/6egW5wxe0>
- Garmaise, D., 2011. Malaria Grant to Gabon Terminated for Poor Performance. [Online im Internet], URL <http://www.webcitation.org/6egWGOR00>
- Gething, Peter W., Anad P Patil, David L Smith, Carlos A Guerra, Iqbal R R Elyazar, Goeffrey L Johnston, Andrew J Tatem, and Simon I Hay. 2011. "A New World Malaria Map: Plasmodium Falciparum Endemicity in 2010." *Malaria Journal* 10: 378.
- Hay, S.I., Guerra, C.A., Gething, P.W., Patil, A.P., Tatem, A.J., Noor, A.M., Kabaria, C.W., Manh, B.H., Elyazar, I.R.F., Brooker, S., Smith, D.L., Moyeed, R.A., Snow, R.W., 2009. A World Malaria Map: Plasmodium falciparum Endemicity in 2007. *PLoS Med.* 6, e48.
- Hay, S.I., Guerra, C.A., Tatem, A.J., Atkinson, P.M., Snow, R.W., 2005. Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa. *Nat. Rev. Microbiol.* 3, 81–90.
- Hoshen, M.B., Morse, A.P., 2004. A weather-driven model of malaria transmission. *Malar. J.* 3, 32.
- Issifou, S., Kendjo, E., Missinou, M.A., Matsiegui, P.B., Dzeing-Ella, A., Dissanami, F.A., Kombila, M., Krishna, S., Kremsner, P.G., 2007. Differences in Presentation of Severe Malaria in Urban and Rural Gabon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77, 1015–1019.,
- Kantele, A., Jokiranta, T.S., 2011. Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, Plasmodium knowlesi. *Clin. Infect. Dis.* 52, 1356–1362.,
- Klein Klouwenberg, P.M.C., Oyakhirome, S., Schwarz, N.G., Gläser, B., Issifou, S., Kiessling, G., Klöpfer, A., Kremsner, P.G., Längin, M., Lassmann, B., Necek, M., Pötschke, M., Ritz, A., Grobusch, M.P., 2005. Malaria and asymptomatic parasitaemia in Gabonese infants under the age of 3 months. *Acta Trop.* 95, 81–85.
- Löscher, T., Burchard, G.-D., Lang, W., Bendick, C. (Eds.), 2010. *Tropenmedizin in Klinik und Praxis: mit Reise- und Migrationsmedizin*; 4., komplett überarb. und erw. Aufl. ed. Thieme, Stuttgart.
- Majambere, S., Fillinger, U., Sayer, D.R., Green, C., Lindsay, S.W., 2008. Spatial distribution of mosquito larvae and the potential for targeted larval control in The Gambia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 79, 19–27.
- Mawili-Mboumba, D.P., Akotet, M.K.B., Kendjo, E., Nzamba, J., Medang, M.O., Mbina, J.-R.M., Kombila, M., MCORU team, 2013. Increase in malaria prevalence and age of at risk population in different areas of Gabon. *Malar. J.* 12, 3.,
- Mawili-Mboumba, D.P., Bouyou-Akotet, M.K., Kombila, M., 2011. [Parental

- administration of unprescribed antimalarial drugs to treat febrile children in Gabon]. *Santé Montrouge Fr.* 21, 127–131.,
- Missinou, M.A., Lell, B., Kremsner, P.G., 2003. Uncommon Asymptomatic *Plasmodium falciparum* Infections in Gabonese Children. *Clin. Infect. Dis.* 36, 1198–1202.
- Nkoghe, D., Akue, J.-P., Gonzalez, J.-P., Leroy, E., 2011. Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in asymptomatic rural Gabonese populations. *Malar. J.* 10, 33.
- Noor, A.M., Kinyoki, D.K., Munda, C.W., Kabaria, C.W., Mutua, J.W., Alegana, V.A., Fall, I.S., Snow, R.W., 2014. The changing risk of *Plasmodium falciparum* malaria infection in Africa: 2000–10: a spatial and temporal analysis of transmission intensity. *The Lancet* 383, 1739–1747.
- Philipps, J., Radloff, P.D., Lehman, L.G., Baksai, L., Milovanovic, D., Nkeyi, M., Wernsdorfer, W.H., Kremsner, P.G., 1996. Clinical diagnosis of malaria: can the patients help us improve? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 90, 42.
- Political Map of Gabonese Republic - Nations Online Project [Online im Internet], 2008. URL: <http://www.webcitation.org/6egWglzES>
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Chandenier, J., Engohan, E., Gannier, M., Dubourg, C., 1986. Malaria in Gabon. I. Study of 500 children with fever in Libreville. *Bull. Société Pathol. Exot. Ses Fil.* 79, 284–287.,
- Richard-Lenoble, D., Kombila, M., Martz, M., Lefèvre, B., Chandenier, J., Gay, F., Billiault, X., Thérizol-Ferly, M., 1989. Development of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* in Gabon between 1984 and 1987–88 (in vivo evaluation in a school environment). *Ann. Société Belge Médecine Trop.* 69, 113–119.
- Singh, B., Kim Sung, L., Matusop, A., Radhakrishnan, A., Shamsul, S.S.G., Cox-Singh, J., Thomas, A., Conway, D.J., 2004. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 363, 1017–1024.
- Tatem, A.J., Gething, P.W., Smith, D.L., Hay, S.I., 2013. Urbanization and the global malaria recession. *Malar. J.* 12, 133.
- United Nations Population Fund, 2011. The State of World Population 2011 [Online im Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6eL1qLlma>
- Weinstein, Brian, Gardinier, David E., 2014. Gabon | history - geography | *Britannica.com* [Online im Internet]. URL: <http://www.webcitation.org/6egXKUb2>
- West, P.A., Protopopoff, N., Rowland, M., Cumming, E., Rand, A., Drakeley, C., Wright, A., Kivaju, Z., Kirby, M.J., Mosha, F.W., Kisinza, W., Kleinschmidt, I., 2013. Malaria Risk Factors in North West Tanzania: The Effect of Spraying, Nets and Wealth. *PLoS ONE* 8, e65787.,
- Wildling, E., Winkler, S., Kremsner, P.G., Brandts, C., Jenne, L., Wernsdorfer, W.H., 1995. Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogoov, Gabon. *Trop. Med. Parasitol. Off. Organ Dtsch. Tropenmedizinische Ges. Dtsch. Ges. Für Tech. Zusammenarbeit GTZ* 46, 77–82.,

- William, T., Rahman, H.A., Jelip, J., Ibrahim, M.Y., Menon, J., Grigg, M.J., Yeo, T.W., Anstey, N.M., Barber, B.E., 2013. Increasing Incidence of Plasmodium knowlesi Malaria following Control of P. falciparum and P. vivax Malaria in Sabah, Malaysia. PLoS Negl. Trop. Dis. 7., from <http://www.webcitation.org/6egXfjOEd>
- World Health Organisation, 2010. Guidelines for the Treatment of Malaria. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf
- World Health Organization, 2016. WHO | Definitions: emergencies [Online im Internet] Humanit. Health Action. URL: www.webcitation.org/6eS9wxTTF
- World Health Organization, 2015. WHO | World Malaria Report. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2011. World Malaria Report. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2010. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd ed. ed. World Health Organization, Geneva.
- Yamana, T.K., Eltahir, E.A.B., 2013. Incorporating the effects of humidity in a mechanistic model of Anopheles gambiae mosquito population dynamics in the Sahel region of Africa. Parasit. Vectors 6, 235.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Anregung, eine statistische Auswertung der Laborbücher des CERMEL in Lambaréné durchzuführen, erhielt ich von Dr. Bertrand Lell, Ko-Direktor des Labors und Professor Dr. Peter G. Kremsner, Direktor des Institutes für Tropenmedizin, Medizinische Fakultät der Universität Tübingen.

Zur Umwandlung der handschriftlich geführten Laborbücher in eine MySQL-Datenbank erstellte Herr Paterno Dibacka, ein ehemaliger Mitarbeiter des CERMEL im IT-Bereich eine Eingabeoberfläche mittels der Skriptsprache PHP 5. Die Übertragung der Daten wurde teilweise durch mich selbst und zum Teil durch wechselnde Labor-Angestellte des CERMEL bewerkstelligt. Eine regelmäßige stichprobenartige Kontrolle der Daten habe ich selbst durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich in enger Zusammenarbeit mit Dr. Bertrand Lell. Ich versichere, die hier vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausschließlich die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.