

Einfluß cyfluthrin-imprägnierter Vorhänge auf die Prävalenz malaria-assoziiierter Anämie und körperlicher Entwicklungsretardierung bei Kindern in einem holoendemischen Transmissionsgebiet des Kabarole Distrikts, Westuganda

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Michaela Katharina Heller
aus Friedberg / Hessen

Giessen 2001

Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit GTZ

Abteilung für Gesundheit, Bildung, Ernährung, Nothilfe
Leiter: PD Dr. R. Korte

Gutachter: PD Dr. R. Korte

Gutachter: Prof. Dr. Th. Eikmann

Tag der Disputation: 11. Juli 2001

Gewidmet in Dank
meinen Eltern Elisabeth und Winfried
und Tina.

Gliederung

Zusammenfassung	S. I-III
1. Einleitung	
1.1 Aktuelle Malariasituation	S. 1
1.2 Pathogenese der Malaria	S. 2
1.3 Interventionsansätze zur Malariakontrolle	S. 8
1.4 Historische Entwicklung der Malariakontrolle	S. 9
1.5 Literaturübersicht zu Implementierungsprogrammen von pyrethroid-imprägnierten Bettnetzen und Vorhängen	S. 11
1.6 Pyrethroide im Dienste der Vektorkontrolle	S. 13
1.7 Rahmenprojekt	S. 13
1.8 Herleitung des Studienthemas	S. 14
1.9 Hypothese	S. 16
2. Studiendesign	
2.1 Studiengebiet	
2.1.1 Geographische, klimatische sowie demographische und soziokulturelle Charakteristiken	S. 18
2.1.2 Malariometrische Daten	S. 18
2.1.3 Traditionelle Malariakontrolle und –Behandlung im Kabarole Distrikt	S. 19
2.2 Wahl des Interventionsmodus und des Insektizids	S. 20
2.3 Studientyp	S. 21
2.4 Selektion der Studienpopulation und statistische „Power“	S. 21
2.5 Definition und Interpretation der Zielvariablen	S. 23
2.6 Erhebung von Cofaktoren und potentiellen Störfaktoren	S. 23
2.7 Quellen und zeitliche Koordinierung der Datenerhebung	S. 24
2.8 Methoden der Datenerhebung	S. 24
2.9 Statistische Auswertung	S. 25
2.10 Vorbereitungsphase	
2.10.1 Mobilisation der Gemeinden	S. 26
2.10.2 Imprägnierung der Vorhänge	S. 26
2.10.3 Registrierung und Identifikation der Studienteilnehmer	S. 27
2.11 Interventionsphase	
2.11.1 Initiale Datenerhebung	S. 27
2.11.2 Folgeuntersuchung	S. 27
2.12 Ethik	S. 28
3. Resultate	
3.1 Studienpopulation	S. 31
3.2 Homogenität der Ausgangsdaten in den Vergleichsgruppen	S. 31
3.3 Eigenschaften der Vorhänge	S. 32
3.4 Analyse der Ausgangsdaten der Gesamtpopulation	S. 33
3.5 Analyse der Daten der Folgerhebung und des Interventionseinflusses	S. 36
4. Diskussion	
4.1 Covariablen des Studienerfolges: Compliance der Studienteilnehmer, Bioverfügbarkeit und Nebenwirkungen des verwandten Insektizids	S. 42
4.2 Interpretation der einzelnen Resultate	S. 42
4.3 Beurteilung des Studienerfolges	S. 45
5. Literaturübersicht	S. 49
Anhang: Ehrenwörtliche Erklärung	S. 57
Danksagung	S. 57
Lebenslauf	S. 58

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Graphiken

Globale Verbreitung der Malaria.....	S. 1
Entwicklungszyklus der Plasmodien	S. 4
Pathogenese der klinischen Manifestationsmöglichkeiten der Malaria.....	S. 5
Interventionsansätze zur Malariakontrolle	S. 8
Studiengebiet	S.17
Lokalisation der Interventions- und Kontrolldörfer	S.22

Tabellen und Diagramme

Darstellung der Ausgangsdaten

Tab. 1 : Homogenität der Ausgangsdaten in den Vergleichsgruppen	S.32
Abb. 1 : Altersbezogener Hämatokritverlauf der Gesamtpopulation	S.33
Abb. 2 : Altersbezogene Anämieprävalenzen der Gesamtpopulation	S.34
Abb. 3 : Verlauf von Größe/Alter- und Gewicht/Größe-z-Score der Gesamtpopulation im Bezug auf Alterskategorien.....	S.35
Abb. 4 : Altersbezogene Prävalenzen von Minderwuchs in der Gesamtpopulation	S.35
Abb. 5 : Altersbezogene Prävalenzen von Untergewicht in der Gesamtpopulation.....	S.36

Darstellung der Daten der Folgerhebung und des Interventionseinflusses

Abb.6 : Zeitliche Hämatokritentwicklung innerhalb der Vergleichsgruppen	S.36
Abb.7: Hämatokritzuwachs innerhalb der Behandlungsgruppen im Bezug auf Alterskategorien	S.37
Abb.8 : Zeitliche Entwicklung der Gewicht/Größe-z-Scores innerhalb der Vergleichsgruppen	S.38
Abb.9 : Zeitliche Entwicklung der Größe/Alter-z-Scores innerhalb der Vergleichsgruppen.....	S.39
Abb.10: Zuwachs des Gewicht/Größe-z-Scores innerhalb der Behandlungsgruppen im Bezug auf Alterskategorien	S.39
Abb.11 : Zuwachs des Größe/Alter-z-Scores innerhalb der Behandlungsgruppen im Bezug auf Alterskategorien	S.40
Tab. 2 : Kontingenztafel der Anämieprävalenz der Kontrollgruppe	S.37
Tab. 3 : Kontingenztafel der Anämieprävalenz der Interventionsgruppe.....	S.38
Tab. 4 : Kontingenztafel der Prävalenz von Untergewicht in der Kontrollgruppe.....	S.40
Tab. 5 : Kontingenztafel der Prävalenz von Untergewicht in der Interventionsgruppe	S.41
Tab. 6 : Kontingenztafel der Prävalenz von Minderwuchs in der Kontrollgruppe	S.41
Tab. 7 : Kontingenztafel der Prävalenz von Minderwuchs in der Interventionsgruppe	S.41

Zusammenfassung

Trotz erfolgreicher Ausrottung in einzelnen Teilen Amerikas, Asiens und Europas bedroht Malaria heute immer noch 40% der Weltbevölkerung und verursacht einen Anteil von 80% der Morbidität und Mortalität in den tropischen Gebieten der Erde. Malaria stellt damit eines der großen globalen Gesundheitsprobleme dar.

Der Infektionsweg der Malaria erfolgt über den Stich eines parasitenträgenden Moskitos aus der Gattung der Anopheles. Damit ist über die Vektorkontrolle ein Ansatzpunkt zur Malariaprophylaxe gegeben. Hierzu sind neben anderen Möglichkeiten insektizidimprägnierte Bettnetze oder Vorhänge einsetzbar. Zur Textilimprägnierung haben sich Insektenbekämpfungsmittel aus der Gruppe der Pyrethroide aufgrund ihrer geringen Toxizität für den Menschen und ihrer Verträglichkeit in der Umwelt bewährt. Einen relativ jungen Vertreter aus dieser Stoffklasse stellt Cyfluthrin dar, das sich besonders durch seine Langlebigkeit in den Stoffen auszeichnet.

Zahlreiche Studien belegen die Effektivität pyrethroid-imprägnierter Bettnetze zur Malariakontrolle gemessen an entomologischen Parametern wie innerhäuslicher Vektordichte und Stichhäufigkeit sowie an Hand der Morbiditätskriterien der Parasitämie und klinischen Manifestation der Malaria. Kaum untersucht ist die Wirksamkeit von imprägnierten Fenster- und Wandbehängen, eine aufgrund des geringeren Stoffbedarf wesentlich günstigere Methode, die auch der sehr armen Bevölkerung in Entwicklungsländern zugänglich ist.

In unserer Studie, die im Rahmen eines dreiphasigen Projektes zur Einführung und Testung cyfluthrin-imprägnierter Vorhänge durchgeführt wurde, soll die Reduktion der permanenten Belastung durch Malaria an Hand der Anämieprävalenz und des körperlichen Entwicklungsstatus (Größe und Gewicht) der Kinder untersucht werden.

Das Studiengebiet im 1100-1300 Meter hoch gelegenen südlichen Teil des Kabarole Distrikts im Westen von Uganda weist mit einer entomologischen Inokulationsrate von 80-100 infektiösen Stichen pro Mensch und Jahr eine holoendemische Transmissionssituation auf. Je vier Dörfer wurden als Interventions- bzw. Kontrollgebiet ausgewählt, in denen dann wiederum je 40 Haushalte per Zufallsauswahl bestimmt wurden. Alle Kinder dieser Häuser bis zu einem Alter von 10 Jahren galten als Studienpopulation. Bei einem Erwartungswert von 2,5 Kindern pro Haushalt resultierten daraus 800 Teilnehmer.

In zwei Querschnittsuntersuchungen, vor Interventionsbeginn und nach einem halben Jahr (20 Wochen), wurden die Zielvariablen, d.h. Hämatokrit, sowie Größe und Gewicht der Kinder erhoben. An Hand altersentsprechend gestaffelter Grenzwerte ergab sich die jeweilige Interpretation des Hämatokrits als keine, leichte oder schwere Anämie. Den anthropometrischen Parametern wurden über einen Vergleich mit einer internationalen Standardpopulation z-Scores ($\text{z-Score} = \frac{\text{Messwert} - \text{Standardmedian}}{\text{Standardabweichung}}$) zugeteilt, welche wiederum in leichte bzw. schwere Entwicklungsdefizite eingestuft wurden.

Die zu Beginn der Studie erfaßte Studienpopulation verteilte sich mit 456 zu 459 Kindern auf Interventions- und Kontrollgebiet. Zur Auswertung des Interventionserfolges standen nach der Datensäuberung bzgl. der hämatologischen Variablen 794 Datenpaare aus beiden Untersuchungen zur Verfügung, entsprechend bzgl. der anthropometrischen Parameter 791 bzw. 769 Paare aus den Größen und Gewichten zuordbaren z-Scores. Somit war die für eine ausreichende statistische Aussagekraft benötigte Größe der Studienpopulation gewährleistet.

Eine komparative Analyse der Ausgangsdaten von Interventions- und Kontrollpopulation ergab keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung, Alterszusammensetzung, sozioökonomischer Schichtung, sowie der Qualität der Häuser und

der als Zielvariablen dienenden Parameter des Hämatokrits, sowie der anthropometrischen Variablen Größe und Gewicht. Ausgehend von den entomologischen Parametern der innerhäuslichen Vektordichte und der entomologischen Inokulationsrate, sowie der Parasitämieprävalenzen kann auf eine vergleichbare holoendemische Transmissionssituation in beiden Gebieten geschlossen werden.

Die durchschnittliche Größe der Vorhänge lag bei $6,1\text{m}^2$ (95% 5,7-6,6). Das Vorhangmaterial war in 46,5% der Haushalte Synthetik, in 34,3% der Fälle wurden Baumwollstoffe verwandt und in den restlichen 19,2% kamen beide Textilarten zum Einsatz.

Die Cyfluthrinkonzentrationen der Vorhänge schwankten zu Beginn der Studie recht eng um die Zieldosis von 50mg/qm , wobei sie in den synthetischen Materialien im Allgemeinen etwas höher lag. Auch nach drei Monaten wurden noch ausreichend hohe Werte gemessen.

Der Allgemeinzustand der Studienpopulation entsprach gemessen an den Prävalenzen von Anämie und Entwicklungsretardierung dem für Entwicklungsländer typischen Bild: Der durchschnittliche Hämatokrit der Gesamtstudienpopulation lag bei 31,7%, womit 530 (57,9%) der Kinder als anämisch einzustufen waren, davon 475 (51,9%) als leicht, 52 (5,6%) als mittelschwer und 4 (0,4%) als schwer anämisch.

Die durchschnittlichen z-Scores lagen im negativen Bereich mit $-1,99$ für das Mittel der altersabhängigen Größen-z-Scores bzw. mit $-0,09$ für den auf die Größen bezogenen Gewichts-z-Score. Die Ermittlung der Prävalenzen von Körpergrößen- und Gewichtsdefizit differenziert nach leichter ($z < -2$) und schwerer Retardierung ($z < -3$) ergab folgende Werte: 246 Kinder (26,9%) wiesen ein geringes und 202 (22,1%) ein schweres Größendefizit auf, während 29 (3,2%) als leicht sowie 12 (1,3%) als schwer untergewichtig (bzgl. der Körpergröße) einzustufen waren.

In der Betrachtung der Altersabhängigkeit dieser Parameter fällt die besonders hohe Belastung der jüngeren Kinder auf. Während nach dem ersten halben Lebensjahr bzgl. der Häufigkeit von Anämie und Untergewicht eine kontinuierliche Abnahme zu verzeichnen ist, nimmt die Rate der Kinder mit defizitärer Körpergröße mit dem Alter zu und fällt erst nach dem 4. Lebensjahr wieder ab.

Nach einem halben Jahr Interventionsdauer waren durchschnittliche Hämatokritwerte von 34,1% auf der Interventionsseite im Vergleich zu 32,9% im Kontrollgebiet zu verzeichnen. Die pro Behandlungsgruppe ermittelte Differenz der jeweiligen Hämatokritwerte im Vergleich zur Ausgangslage ergab mit einem Zuwachs von 1,01% zu 2,38% in Kontroll- bzw. Interventionsgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsstrata zugunsten der Vorhanggruppe ($t=-3,9/p<0,001$). Der Hkt-Zugewinn war bei den 6-12 Monate alten Kindern am größten. Anhand der Anämieprävalenzen schlägt sich der Interventionseinfluß in einem günstigeren Verhältnis von gebesserten Fällen zur Anzahl der Zustandsverschlechterungen in der Interventionsgruppe (138 zu 49) im Vergleich zur Kontrollgruppe (101 zu 66) nieder.

Die durchschnittlichen z-Scores des Körpergewichts im Bezug auf die Größe wurden mit $+0,17$ für die Interventionsgruppe, sowie mit $+0,06$ für die Kontrollgruppe ermittelt. Entsprechend ergaben sich durchschnittliche Größe-zu-Alter-z-Scores von $-1,74$ bzw. $-1,73$. Für den Anstieg dieser Parameter von der initialen Untersuchung bis zur Halbjahrserhebung war bzgl. des Gewicht-zu-Größe-z-Scores mit Werten von $0,09$ auf der Kontroll- zu $0,36$ auf der Interventionsseite ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu verzeichnen ($t= -2,77/p=0,006$). Bei der Körpergröße ergab sich bei einem Verhältnis des z-Score-Zuwachses von $0,07$ in der Kontrollgruppe zu $0,37$ unter Interventionseinfluß aufgrund einer relativ hohen Standardabweichungen ein nicht so deutlicher, dennoch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ($t=-2,11/p=0,035$). Bei jeweils 13 Fällen in beiden Behandlungsgruppen, die sich über den

Erhebungszeitraum verschlechtert hatten, konnten 20 Kinder der Interventionsseite und nur 11 des Kontrollgebietes einer besseren Gewichtskategorie zugeschrieben werden. Die Verhältnisse bei den Körpergrößen waren mit 57 (Kontrolle) zu 63 (Intervention) Kindern, die in eine bessere Kategorie aufgestiegen waren, entgegen 39 (Kontrolle) zu 40 (Intervention) Fällen, die sich verschlechtert hatten, fast ausgeglichen.

Der Anstieg aller Werte über alle Altersgruppen, Interventions- , aber auch Kontrollgruppe hinweg kann der parallel zu den Erhebungen angebotenen medizinischen Betreuung zugeschrieben werden.

Der bezüglich der erhobenen Parameter zu verzeichnende Gewinn der Interventionsseite ist umso bedeutender, da die Malariatransmission infolge der außerordentlich langen und intensiven Regenperiode (el Nino) sogar gestiegen war.

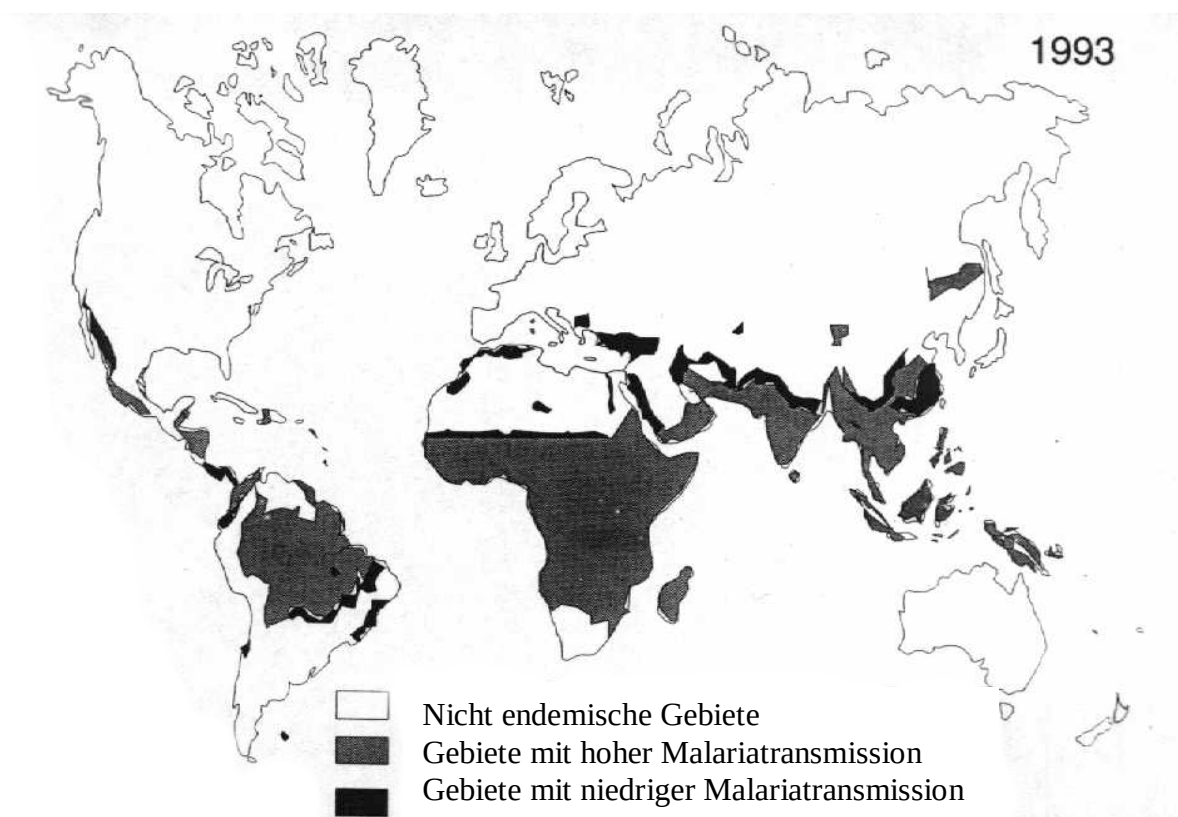
Zudem beinhaltete unser Studiendesign die Evaluierung der Wirksamkeit der Vorhänge unter Programmbedingungen, d.h. den Studienteilnehmern wurde anstelle von strengen Instruktionen hinsichtlich Einsatzmodus, Textilmaterial und Quadratmeterzahl innerhalb gesetzter Grenzen und Empfehlungen ein eigener Entscheidungsspielraum gewährt. Unter diesem Aspekt ist die interventionsbedingte Reduktion der Gesamtprävalenz von Anämie um annähernd 13% ein durchauszufriedenstellendes Ergebnis. Die innerhalb der anthropometrischen Datenauswertung gefundenen positiven Resultate sind in Anbetracht des kurzen Erhebungszeitraumes beachtlich und vielversprechend im Hinblick auf einen deutlicheren Langzeitnutzen.

1. Einleitung

1.1 Aktuelle Malariasituation

Malaria stellt mit einer weltweiten jährlichen Inzidenz von 300-500 Millionen klinischer Manifestationen eine der häufigsten Erkrankungen der Tropen dar, die nach Schätzungen der WHO 1996 für 1,5 bis 2,7 Millionen Todesfälle pro Jahr verantwortlich zu machen ist. Den partiellen Erfolgen von Eradikationsprogrammen in den sechziger Jahren stehen Veränderungen der ökologischen Systeme, globale Erwärmung und Migrationsbewegungen entgegen (Bouma et al. 1994), so dass heute 40% der Weltbevölkerung in Malariaendemiegebieten dem Infektionsrisiko ausgesetzt sind (WHO 1996). Dabei stellt Afrika eines der größten Problemgebiete dar: 50% der südlich der Sahara lebenden Population sind als semiimmune Parasitenträger mit Malariaplasmodien infiziert (Najera et al. 1992). 25% der Kindersterblichkeit im Alter bis zu fünf Jahren ist hier malaria-assoziierten Komplikationen zuzuschreiben (Molineaux 1985). Laut World Development Report 1993 (World Bank 1993) wird Malaria mit 11% Gesamtmorbiditätsanteil als führende Ursache für Verlust an Lebensqualität und Produktivität in Afrika eingestuft. Die direkten durch Malaria verursachten Kosten für Therapie und Prävention, sowie die indirekten Aufwendungen durch z.B. Produktivitätsverlust werden auf 1800 Millionen US-Dollar jährlich beziffert (Foster, Phillips 1998, Nakajima 1992).

Globale Verbreitung der Malaria



Malariakontrollmassnahmen werden zunehmend erschwert durch Entwicklung von Resistenzen der Vektoren gegenüber Insektiziden, wie vor allem gegenüber dem jahrelang erfolgreich in Innenräumen und Brutplätzen eingesetzten DDT. Hinzu kommt aufgrund klimatischer Veränderungen eine geographischer Ausbreitung des Erregers *Plasmodium falciparum*. Speziell in Uganda war wiederholt ein zeitweiser Anstieg der Malariainzidenz durch abnorm starke Regenfälle zu verzeichnen, was 1994 (Mouchet et al. 1998) sowie 1997 (Lindblade et al. 1999) in eine Epidemie mündete. Der wachsende Bevölkerungsdruck (die afrikanische Bevölkerung wuchs von 1955 von damals 125 auf heute 450 Millionen) führte über eine Expansion der Landkultivation und zunehmende Urbanisation zum Einwandern der Menschen in ehemals unbesiedelte Endemiegebiete (Mouchet et al. 1998). Die Komplexität verschiedener ökologischer Gegebenheiten vor Ort und variable Vektoreigenschaften erschweren die Bemühungen in der Malariakontrolle und machen Epidemien schwer vorhersehbar (Molyneux et al. 1998). Der medizinische Fortschritt durch Entwicklung neuer Antimalariamedikamente gelingt nur schleppend und ist ein Wettlauf gegen zunehmende Verbreitung von Arzneimittelresistenzen gegenüber Standardmitteln wie Chloroquin, Amodiaquin, Sulfadoxin-Pyrimethamin, etc.. Zudem verfügen die Gesundheitssysteme in Entwicklungsländern nur über geringe Finanzressourcen und kompetente Personalkapazitäten. Zahlreiche Bürgerkriege und politische Unruhen in Zentral- und Ostafrika verschärften die Situation durch den Abbruch jeglicher Malariakontrollprogramme.

Seit Beginn der neunziger Jahre versucht die WHO mit einer neuen globalen Malariakontroll-Strategie, basierend auf dem parallelen Einsatz momentan zur Verfügung stehender Methoden, d.h. Monitoring der Malariaepidemiologie, Früherkennung und schnelle Chemotherapie von Infektion und Erkrankung, sowie vielfältige Vektorkontrollmaßnahmen, dem Kampf gegen Malaria neue Impulse zu geben. Die „Roll back Malaria“-Kampagne ist eine weitere Fortsetzung dieser Initiative, deren Schwerpunkt ein Ausbau bestehender öffentlicher und privater medizinischer Systeme darstellt, um der Bevölkerung Information und medizinische Versorgung besser zugänglich zu machen.

1.2 Pathogenese der Malaria

Die Ätiologie der Malaria besteht in einer Parasiteninfektion mit Protozoen des Genus Plasmodium. Die Transmission erfolgt vorwiegend vektorgebunden über Stiche weiblicher Anophelesmoskitos, kann aber auch teilweise durch Bluttransfusion oder auf plazentarem Übertragungsweg geschehen.

Vier humanpathogene, morphologisch unterschiedene Plasmodienspezies sind bekannt, die sich in ihrer geographischen Verbreitung und klinischer Erscheinungsform unterscheiden. Je nach Periodizität der Fieberschübe wird das durch *Plasmodium ovale* und *Pl. vivax* provozierte Krankheitsbild als Malaria tertiana und das durch *Pl. malariae* verursachte als Malaria quartana bezeichnet. *Pl. falciparum*, der Erreger der Malaria tropica mit zeitlich regellos auftretendem Fieber, ist in den holo- und hyperendemischen Gebieten des tropischen Afrikas der fast ausschließliche Verursacher der Malariamorbidität. Dies ist der bedeutendste und gefährlichste Malariaparasit, der als einziger die Potenz zur Entwicklung einer zerebralen Malaria mit letalem Ausgang besitzt.

Allen vier Erregern gemeinsam ist ein einheitlicher *Entwicklungszyklus* mit drei reproduktiven Phasen, die sich je nach Spezies nur in ihrer Dauer unterscheiden: Die initiale Phase vollzieht sich im Magen der weiblichen Anopheles, die nach Vereinigung von geschlechtlichen Mikro- und Makrogametozyten in der Produktion von Sporozoiten, dem infizierenden Agens resultiert. Die Dauer dieser Entwicklung beträgt je nach Spezies und

Umgebungstemperatur 9 Tage für *Pl. falciparum* bis hin zu 3 Wochen im Fall von *Pl. malariae* und hat einen entscheidenden Einfluß auf den Durchseuchungsgrad einer Population. Die Sporozoiten gelangen über die Speicheldrüsen beim Stich des Moskitos in die Blutbahn des Wirts. Im menschlichen Organismus schließt sich ein über 5 bis 7 Tage dauernder exoerythrozytärer, asexueller Reproduktionszyklus in der Leber an, die hepatische Schizogonie. Bei *Pl. ovale* und *vivax*, nicht aber bei *Pl. falciparum* und *malariae* kommt es in diesem Stadium zur Entwicklung von Dauerformen, den sogenannten Hypnozoiten, die zu den für Malaria tertiana charakteristischen Rezidiven, d.h. zu einer zeitlich versetzten Reaktivierung der klinischen Malaria führen können. Aber auch im Falle von *Pl. falciparum*- und *Pl. malariae*-Infektionen sind Spätausbrüche durch sehr lange Inkubationszeiten mit einer Häufigkeit von 4% bzw. 25% bekannt. Die bei allen Spezies gleichermaßen in der Leber entstehenden Merozoiten werden in das periphere Blut ausgeschwemmt und binden hier über speziesspezifische Oberflächenglykoproteine an Erythrozyten, wodurch ihr Eindringen in die roten Zellen ermöglicht wird. Die sich dann vollziehenden repetitiven Vermehrungszyklen führen zu periodischer Zerstörung der befallenen roten Blutkörperchen unter Ausschwemmung immunogener Substanzen (Tumor-Nekrose-Faktor, Interleukine, Interferone, etc.), die u.a. für die charakteristischen Fieberschübe alle drei bzw. vier Tage verantwortlich sind. Ein Teil der Merozoiten differenziert sich zu geschlechtlichen Gametozyten, die nach Aufnahme durch eine Anopheles während einer Blutmahlzeit den Entwicklungskreislauf schließen.

Erläuterungen zu der nachgestellten Graphik des Entwicklungszyklus der Plasmodien

A: Geschlechtliche Entwicklung in der weiblichen Anophelesmücke (Gamogonie)

- 1a Mit dem Menschenblut aufgenommene Gametozyten (Gamonten)
- b Gameten: blau = weibliche Zelle (Makrogamet), rot = Ausbildung der Mikrogameten (Geißelung)
- c Befruchtung d Zygote e Ookinet f Oocyste g Sporocyste h reife Sporozyste
- i Sporozysten in den Zellen der Speicheldrüsen
- 2a Stechende Anopheles überträgt Sporozoiten
- b einzelner Sporozoit

B: Präerythrozythäre Entwicklung in der Leberzelle des Menschen

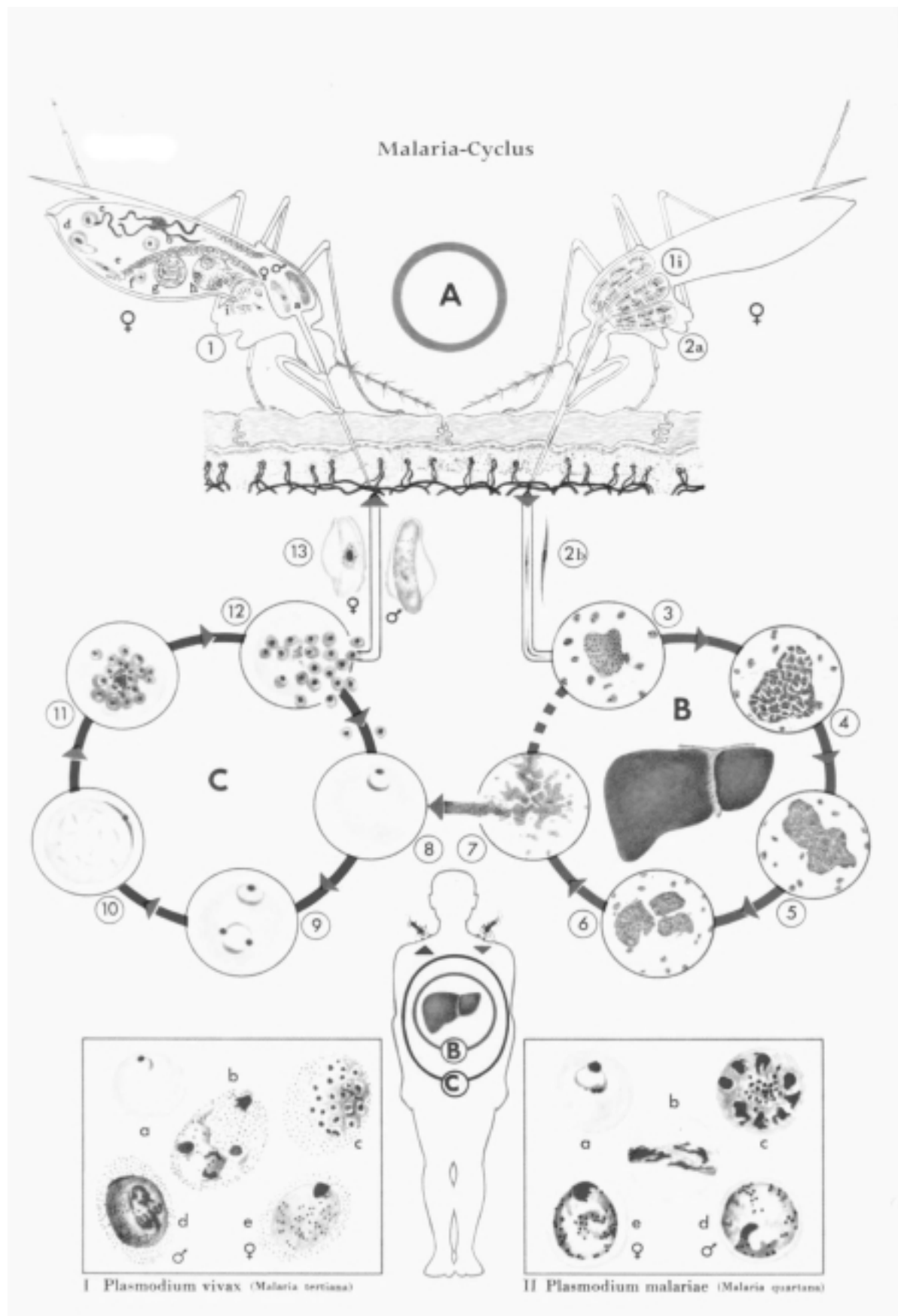
- 3-7 Verschiedene Stadien von sogenannten Endothelformen aus der Leber (bei pl. Vivax mgl. Befall aus Hypnozyten)

C: Erythrozythäre Entwicklung im Menschen (Schizogonie)

- 8,9 Schizonten (Ringstadien)
- 10 Randständiger junger Schizont, Maurersche Fleckung
- 11 Morulastadium mit etwa 20 Merozoiten
- 12 Freiwerdende Merozoiten befallen weitere Erythrozyten, werden z.T. wieder zu Schizonten oder Gametozyten
- 13 Gametozyten

Typische Stadien aus peripherem Blut

- I Plasmodium vivax
- II Plasmodium malariae
 - a Junger ringförmiger Schizont
 - b Mehrkerniger Schizont
 - c Endstadien der Schizogonie
 - d Männlicher Gametozyt
 - e Weibliche Gametozyten



(aus G. Piekarski: Medizinische Parasitologie in Tafeln. 3.Aufl. 1987)

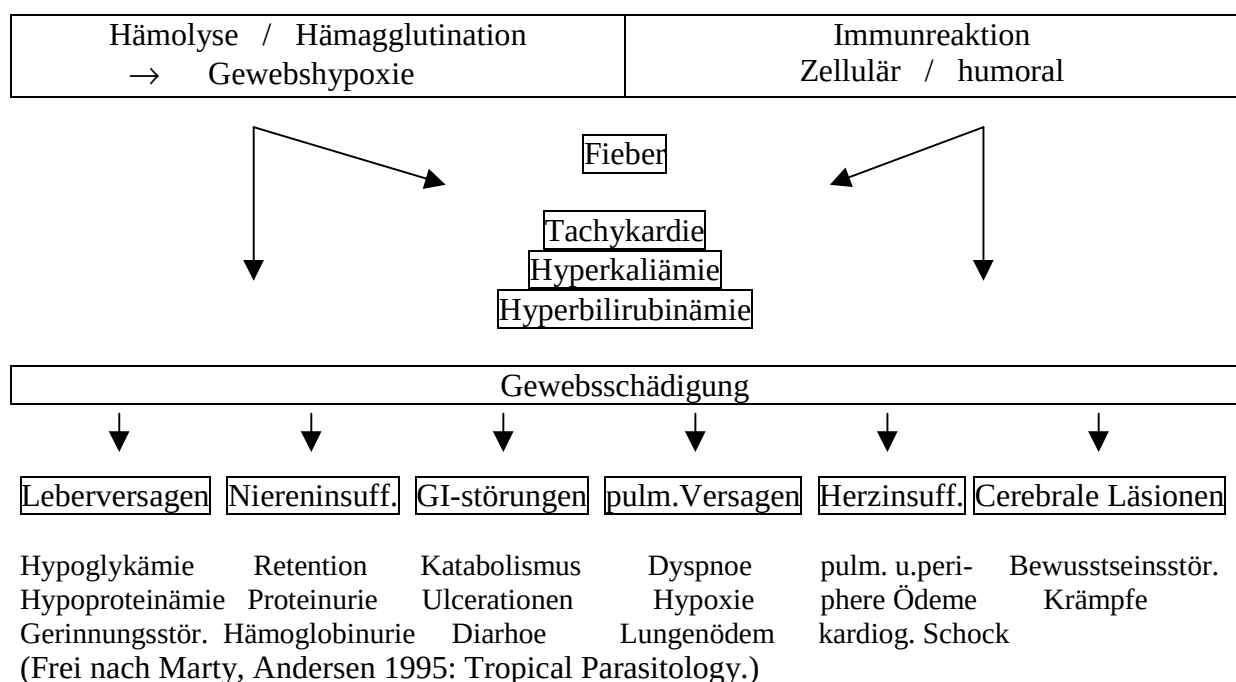
Klinische Manifestation

Bei unzureichendem Immunstatus kommt es nach einer Inkubationszeit von je nach Spezies ein bis sechs Wochen zu einer symptomatischen Manifestation der Plasmodieninfektion. Malaria ist eine systemische Erkrankung. Jedes Organ kann in Mitleidenschaft gezogen werden. Der direkte Effekt der Parasiten zeigt sich primär in einem Untergang der roten Blutkörperchen mit konsekutiver Freisetzung von Pyrogenen, d.h. fieberauslösenden Mediatorstoffen. Desweiteren kommt es durch den Erythrozytenbefall zu einer gesteigerten Adhäsion der Zellen mit Hämagglutination und Verlegung der Blutstrombahn. Dies und die zelluläre, wie humorale Immunantwort des eigenen Körpers sind verantwortlich für die variablen Symptome der Malaria.

Aus der Hämolyse resultieren Hyperkaliämie, unkonjugierte Hyperbilirubinämie, sowie Anämie. Letzteres führt seinerseits zusammen mit der Verstopfung der Kapillaren durch Gerinnsel zu Gewebshypoxie und Tachykardie. Sauerstoffmangel einerseits und überschießende oder fehlgeleitete Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe können multiple Organschäden verursachen: Leberversagen resultiert u.a. in mangelnder Gluconeogenese, also Hypoglykämie, sowie sinkendem Plasmaproteinspiegel und Gerinnungsstörung. Steigende Kreatinin- und Harnstoffspiegel, Hämoglobin- und Proteinurie sind Anzeichen einer Niereninsuffizienz. Ein Angriff des Lungengewebes zeigt sich in Husten, Dyspnoe, sowie pulmonalem Ödem. Häufig treten gastrointestinale Störungen auf: Malabsorption, Diarrhoe und Schleimhautulcerationen, welche wiederum zu einem katabolen Metabolismus beitragen. Bedingt durch hohes Fieber und Sauerstoffmangel kann es bis zum Delirium, Bewußtlosigkeit und Krämpfen kommen.

Während Malaria tertiana und quartana zwar auch zu einem schweren Krankheitsbild akzelerieren können, wird ein letaler Ausgang ausschließlich bei der durch *Pl. falciparum* hervorgerufenen Malaria tropica beobachtet.

Die komplexen pathophysiologischen Zusammenhänge der einzelnen Symptome sind grob in unten stehendem Schema skizziert. (Der Übersichtlichkeit halber ist die Darstellung der Kausalzusammenhänge mit Pfeilen auf das Wesentliche beschränkt.)



Immunität und Empfänglichkeit bzgl. Malaria

Das klinische Krankheitsbild der Malaria variiert mit dem von der Häufigkeit der Infektionen, also vom lokalen Transmissionsgrad und dem Alter des Patienten abhängigen Immunitätsstatus. So kann es bei ausreichender Immunität zu einer asymptomatischen Parasitämie kommen. Aufgrund der nicht 100%-igen Verlässlichkeit und Unbeständigkeit dieser körpereigenen Abwehr bei ausbleibenden Reinfektionen wird dieses Phänomen als Semiimmunität bezeichnet. Die genauen Zusammenhänge dieses komplexen, sowohl auf zellulären, wie auf humoralen Faktoren beruhenden Erkrankungsschutzes sind noch nicht gänzlich aufgedeckt.

Allgemein ist die Sensibilität des Menschen gegenüber Plasmodien in einem Oberflächenglykoprotein der Erythrozyten, Glykophorin A, begründet, welches den Parasiten die Zellinvasion ermöglicht.

Umgekehrt stellen bestimmte genetische Voraussetzungen von Erythrozytenfaktoren einen relativen Schutz vor einer klinischen Manifestation der Malaria dar. So weisen die roten Blutzellen bei Ovalozytose einen für ein Eindringen der *Falciparum*-Merozoiten zu geringen intrazellulären Gehalt an dem Energielieferanten ATP auf. Die Empfänglichkeit für das *Pl. vivax* ist bei Sichelzellenanämie, β -Thalassämie und dem Vorhandensein der Duffy-Blutgruppe vermindert. Auch die Immunantwort des menschlichen Wirts variiert mit genetischen Faktoren. Individuen mit den Oberflächenproteinen HLA-A2 und HLA-AW30 zeigen eine verminderte Aktivierung von T-Suppressorzellen, was wiederum den B-Lymphozyten eine gesteigerte Antikörperbildung ermöglicht. All diese Aspekte betonen die Bedeutung genetischer Prädispositionen für die Empfänglichkeit und die klinische Krankheitsausprägung bzgl. Malaria.

Diagnostik

Die übliche Methode zur Diagnose der Malaria stellt die mikroskopische Untersuchung eines mit Giemsa gefärbter Blutausstrichs dar, entweder als sogenannter „dicker Tropfen“ oder in Form eines „dünnen Ausstrichs“. Letzteres ermöglicht einen besseren Einblick in die Erythrozyten- und Parasitenmorphologie. Der Nachweis von Parasiten ist allerdings in Endemiegebieten nicht beweisend für eine akute Malaria, da hier die erworbene Semiimmunität interferiert. Gleichfalls bestätigt der Nachweis von Antikörpern mittels ELISA oder Immunfluoreszenz zwar eine Exposition, hat aber nur bei Patienten aus Nicht-Endemiegebieten diagnostischen Wert. Andere Verfahren sind die QBC-(Quantitative Buffy Coat) Technik, bei der mit Acridinorange und einem Fluoreszenzmikroskop gearbeitet wird. Die Dip-stick-Technik wurde kürzlich für eine schnelle und einfache Diagnostik im Feld entwickelt: Ein Teststreifen weist histidinreiches Protein II (HRPII) im Serum von *Pl. falciparum* infizierten Patienten nach. Nachweis von Parasiten-DNA, sowie -protein mittels Elektrophorese und PCR (Polymerasekettenreaktion) ist sehr aufwendig und bleibt speziellen Forschungsarbeiten vorbehalten.

Therapie

Malariamedikamente sollen einerseits Erkrankungen verhüten bzw. therapieren und Rückfälle verhindern, sowie in Malariagebieten Morbidität und Mortalität reduzieren. Sie richten sich gegen die parasitäre Protein- und Enzymsynthese, Membranprozesse oder gegen Digestionsvorgänge wie die Hämoglobinreduktion zu dem Malariapigment Haemozoin.

Da die verschiedenen Entwicklungsstadien der Plasmodien einen jeweils spezifischen Stoffwechsel aufweisen, sind auch verschiedene Wirkstoffe erforderlich, um alle Stadien zu bekämpfen.

Die Malaria Parasiten der präerythrozytären Phase werden mit Pyrimethamin sowie Proguanil und Atovaquone beseitigt, was vollständig allerdings nur bei *Pl. falciparum* gelingt, bei *Pl. vivax* und *Pl. malariae* erfolgt nur eine Verzögerung der Parasitenentwicklung. Proguanil wird hierbei prophylaktisch eingesetzt, weniger zur Therapie. Extraerythrozythäre Formen, auch die für Rezidive verantwortlichen Hypnozoiten von *Pl. vivax* und *Pl. ovale* werden durch Primaquin (8-Aminochinolon) eliminiert. Schizonten werden mit Chloroquin und verwandten 4-Aminochinolinen (Mefloquin und Chininum hydrochloricum / Chinin oder Chinidin) behandelt. Bei Chloroquin-resistenten *Pl. falciparum*-Stämmen kommen Kombinationspräparate aus Sulfonamiden und Pyrimethamin, sowie Halofantrin zum Einsatz. Bei Mehrfachresistenz muß die Therapie mit Tetrazyklinen (Doxycyclin plus Chinin) oder Mefloquin fortgesetzt werden. Aus China kommen vielversprechende Extrakte aus der Pflanze *Artemisia annua* (Qinghaosu/ Artemisin und daraus abgeleitete Derivate Artesunat, Arteether und Artemether) zur Behandlung Chloroquin-resistenter *Pl. falciparum*-Stämme (Pandev AV, et al. 1999/ van Agtmael MA, et al. 1999). Diese Substanzgruppe birgt die Vorteile einer breiten Stadienspezifität mit Ausnahme des Leberstadiums sowie einer raschen Wirkung. Ebenfalls gegen asexuelle Erythrozythenstadien von *Pl. falciparum* wirksam ist Atovaquone in Kombination mit dem Synergisten Proguanil (Pudney M, Gutteridge W, et al. 1999). Gametozyten von *Pl. falciparum*, wie auch die bei *Pl. malariae* und *Pl. vivax* persistierenden Hypnozyten lassen sich durch 8-Aminochinolone (z.B. Primaquin) bekämpfen. Gametozyten von *Pl. malariae*, *Pl. vivax* und *Pl. ovale* werden auch durch Chloroquin, Chinin und Mefloquin beseitigt.

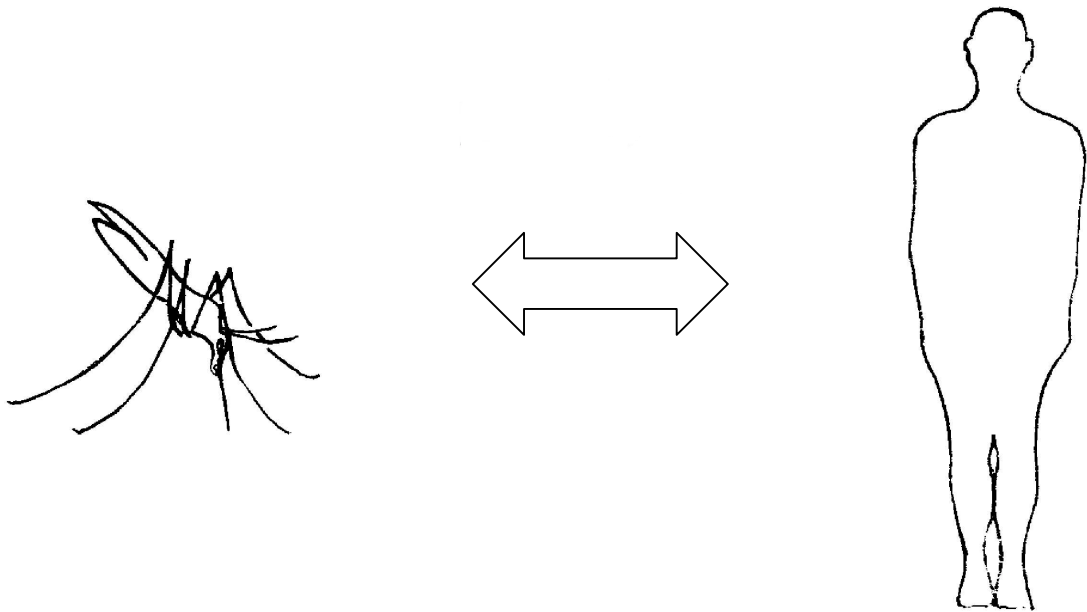
Vektoren

Von 400 unterschiedlichen Anophelesspezies fungieren 60 Arten als Malariavektoren. In den tropischen Regionen Afrikas haben der *Anopheles gambiae* Komplex (*An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. melas*, *An. merus*, *An. bwambae*, *An. quadriannulatus*) und *An. funestus* dominierende Bedeutung (Service 1996), worunter wiederum *An. gambiae* sensu stricto, *An. arabiensis* und *An. funestus* als effizienteste Vektoren hervortreten. Je nach Spezies dienen sonnige Dauergewässer oder vegetationsdurchsetzte Uferregionen, aber auch durch den Menschen in naher Umgebung von Siedlungen geschaffene Wasserreservoir wie Bohrlöcher, Reisfelder, etc. als Brutplätze.

Das Vektorverhalten, unterschieden nach Endo- und Exophilie bzw. Endo- und Exophagie, d.h. bevorzugter Aufenthalts- und Stichort in Wohnräumen oder im Freien, sowie anthropophiler (Menschen vorziehender) oder zoophiler (Tiere vorziehender) Wirtpräferenzen kann nach Spezies und lokalen Gegebenheiten variieren.

Der Anophelesmoskito ist ein ausschlaggebendes Glied in der Kette des Entwicklungszyklus zur Aufrechterhaltung der Transmission und Verbreitung der Plasmodien. Eine effiziente Vektorkontrolle kann diesen beschriebenen Kreislauf durchbrechen. Dieser Aspekt hat durch die Entwicklung neuer, langwirksamer Insektizide und die Einführung insektizid-imprägnierter Bettnetze und Vorhänge neben anderen traditionellen und modernen Interventionsmaßnahmen neue Bedeutung gewonnen.

1.3 Interventionsansätze zur Malariakontrolle



Moskito

Aussprühung der Wohnräume
mit DDT o.a. Insektiziden

Applikation von Larviziden
in Brutplätzen

Trockenlegung
von Feuchtgebieten

Siedlungsplanung

Mensch-Vektor-Kontakt

Auftragung von Repellentien
auf die Haut oder Applikation
in Wohnräumen

Schützende Kleidung

Bettnetze, Vorhänge

Adäquate Unterkünfte

Mensch

Chemotherapie und -
prophylaxe

Allgemeiner
Gesundheits- und
Immunitätszustand

Gesundheitsaufklärung,
Verbesserung sozioöko-
nomischer Bedingungen

Vakzine
(Entwicklungsphase)

Der pathogenetische Kreislauf der Malaria zwischen den Vektoren, den Anophelesmoskitos, und dem Menschen als Wirt bietet auf den verschiedenen Stufen des Entwicklungszyklus vielfältige Interventionsmöglichkeiten:

Die Vektorkontrolle wurde im Rahmen der Eradikationsprogramme in den 50er und 60er Jahren in den Vordergrund gestellt. Durch in Brutplätze eingebrachte Larvizide oder in den Wohnräumen versprühte Insektizide kann in niedrig endemischen Gebieten der Transmissionszyklus unterbrochen werden. Auch eine Trockenlegung von als Brutreservoir dienenden Sumpfgebieten kann die Mücken dezimieren. In diesem Zusammenhang ist die in den letzten Jahren unter dem zunehmenden Bevölkerungsdruck zu verzeichnende Tendenz zur Ausweitung der Siedlungsgebiete auch in ehemals unbesiedelte Endemiegebiete hinein zu nennen. Dadurch werden Problematik und Grenzen dieser Form der Malariakontrolle aufgezeigt, auf der anderen Seite aber auch die Notwendigkeit zur Erforschung der örtlichen

Malariasituation deutlich, um bei Planung von Neusiedlungen bzw. durch Aufklärung der Bevölkerung einem zusätzlichen Infektionsrisiko vorzubeugen.

Einen weiteren Ansatzpunkt bietet die Reduktion des Mensch-Vektor-Kontaktes: Zum Beispiel stellt das Verbrennen von Kräutern zur Ausräucherung der Wohnräume ein traditionelles Mittel zur Vertreibung lästiger Insekten und Parasiten dar. Zum gleichen Zweck wurden Gemische aus Pflanzenölen und eventuell Erde auf die Haut gerieben, eine Methode, die sich in den modernen Repellentien aus natürlichen oder synthetischen Duftstoffen wiederfindet. Stoffe als Barriere für die Mücken kommen sowohl als zweckmäßige Bekleidung, als auch in Form von Bettnetzen oder Vorhängen zum Einsatz.

Schließlich stellt der Mensch selbst, sein allgemeiner Gesundheitszustand, sowie sein Immunstatus gegen Malaria, einen wichtigen Aspekt der Morbidität dar. Die Entwicklung eines Impfstoffes würde die Optimierung dieses Faktors bedeuten. Aufgrund der Komplexität der Semiimmunität gegen Malaria ist diese bis heute aber noch nicht gänzlich aufgeklärt und die Forschungen zur Herstellung einer Vakzine gestalten sich schwierig. Chemoprophylaxe und –therapie stellen heute mit die effektivsten Mittel der Malariakontrolle dar. Einschränkungen ergeben sich hier allerdings durch für flächendeckendem Einsatz nötige immense Finanzmittel, als auch durch das Risiko von Nebenwirkungen. Ernährung, Hygiene und Gesundheitspflege, sowie Verbesserung der allgemeinen sozioökonomischen Lebensbedingungen können ebenfalls einen wichtigen Beitrag im Kampf gegen Malaria leisten.

1.4 Historische Entwicklung der Malariakontrolle

Die Anfänge der Malariakontrolle wurden Mitte des 17. Jahrhunderts durch die Entdeckung des Chinins als Behandlungsmöglichkeit begründet. Mit der Erforschung des Transmissionsmodus über Anophelesmoskitos 1897 durch Ronald Ross war die Grundlage zur Vektorbekämpfung geschaffen, die anfangs mittels Applikation von Larviziden in den als Brutplätzen dienenden Wasserstellen praktiziert wurde. Durch die Entwicklung weiterer Medikamente wie Pamaquin, Mepacrin, aber vor allem Chloroquin in den 30er Jahren und die Entdeckung des Dichlordiphenyltrichlorethans (DDT) und weiteren effektiven Insektiziden wie Malathion und Dieldrin schien der Durchbruch in der Malariakontrolle geschafft.

1955 wurde durch die WHO ein Programm zur globalen Malariaeradikation auf der Basis von DDT-Einsatz und flächendeckender Pharmakaprophylaxe und –therapie initiiert, das in 36 Staaten mit niedriger bis moderater Endemizität, vor allem in Teilen Amerikas, Asiens und Europas erfolgreich die Malariatransmission unterbrechen konnte und damit die Mortalität weltweit von 2,5 Millionen pro Jahr auf 1 Million reduzierte (Heuschkel 1995). In den holoendemischen Gebieten Afrikas allerdings mußten die Bestrebungen scheitern, da eine Reduktion der Vektorkapazität erst ab einer gewissen Schwellenunterschreitung auch zu einer Senkung der Parasitämieraten führt (Macdonald 1955). Neben dem zu hohen Transmissionsdruck standen schlechte medizinische Infrastruktur, beschränkte kompetente Personalkapazitäten und Überforderung des zentralisierten administrativen Systems einem durchgreifenden Erfolg im Wege.

Malariakontrolle geriet hinter neuen Schwerpunktsetzungen der Gesundheitsorganisationen wie Pockenbekämpfung und Familienplanung aus dem Blickfeld. Die allgemeine Euphorie erfuhr ihren Abbruch Ende der 60er Jahre, als die sich ausbreitende Resistenz der Vektoren gegenüber DDT offensichtlich wurde und zudem in über 20% der malariabetroffenen Ländern die Plasmodien an die Standardmedikamente Chloroquin, Pyrimethamin und Proguanil weitgehend adaptiert waren.

Die von der WHO unterstützten weltweiten Bestrebungen zur Entwicklung einer wirksamen Vakzine ergaben weite Einblicke in die immunologischen Schutzmechanismen des menschlichen Organismus und deren jeweiligen Zielantigene. Jedoch brachten sie bis heute aufgrund der Komplexität der Parasitenantigene und der variablen Immunreaktion des Menschen, sowohl auf humoraler (Antikörper), wie auch auf zellulärer (T-Lymphozyten) Ebene (Mons 1997), noch keinen ausreichend wirksamen Impfstoff hervor. Die momentan in Testung befindlichen Stoffe richten sich gegen verschiedene Entwicklungsstufen des parasitären Zyklus, gegen praerythrozytäre oder erythrozythäre Stadien, sowie gegen Gametozyten oder Metaboliten der Parasiten. Neuere Studien lenken das Interesse besonders auf Adjuvantien zur Verbesserung der Effektivität des Impfschutzes (Le Bras, Malvy 1998). Nur ein einziger Stoff, Spf66, ein polymeres synthetisches Protein, abgeleitet von der Aminosäuresequenz eines Epitopes der asexuellen, praerythrozythären Form von *Pl. Falciparum* (Merozoitenoberflächenprotein MSP-1), erreichte bisher die Phase der Feldtestung, konnte hier aber nicht kontinuierlich ausreichenden Impfschutz erzielen (Alonso et al. 1994, D'Allessandro et al. 1995/ 1996, Lopera et al. 1998, Bojang et al. 1998, Urdaneta et al. 1998).

Nach der Stagnation in den 70er und 80er Jahren erfuhr die Malariakontrolle neue Impulse 1992 auf der „Ministerial Conference on Malaria“ in Amsterdam, die zur Formulierung einer neuen globalen Malariakontroll-Strategie der WHO, der sogenannten „Roll-back-Kampagne“ führte (Nabarro, Tayler 1998): Diese Strategie zielt auf die Prävention von Mortalität, sowie Reduktion der Morbidität und der sozialen und ökonomischen Verluste im Zusammenhang mit Malaria. Im Zentrum der Bestrebungen steht frühestmögliche Diagnostik und prompte Therapie, sowie die frühzeitige Erkennung und Eindämmung von Epidemieherden. Die seit Ende der 70er Jahre propagierte Integration der Malariakontrolle in das System der Primary Health Care soll weiterhin ausgebaut werden. Zudem sollen Programme zur Einführung adäquater Präventionsmaßnahmen, u.a. der Vektorkontrolle, forciert und lokale Forschungsaktivitäten zur Erfassung der örtlichen Malariasituation, sowie ihrer ökologischen, sozialen und ökonomischen Determinanten gefördert werden.

Verbessertes „Case-management“ kann zwar die Mortalitätszahlen, sowie die mit Malariaepisoden assoziierte Schädigung der Produktivität verringern, aber die Inzidenzrate und die mit persistierenden chronischen Parasitämien einhergehenden Gesundheitsdefizite wie Anämie und Entwicklungsretardierung bei Kindern bleiben weitgehend unbeeinflusst. Ein regelmäßiger, flächendeckender Einsatz von Chemotherapeutika könnte über eine Parasitenclearance in diesem Punkt vorbeugend wirken, wäre aber auch mit sehr hohen Kosten verbunden und beinhaltete das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen. Unter diesen Gesichtspunkten gewinnen Maßnahmen zur Reduktion des Transmissionsdruckes durch Vektorkontrolle und Verminderung des Mensch-Vektor-Kontaktes besondere Bedeutung. Mit Insektiziden imprägnierte Vorhänge oder Bettnetze haben sich, wie im Folgenden detailliert erläutert, zu diesem Zweck bewährt.

1.5 Literaturübersicht zu Implementierungsprogrammen von pyrethroid-imprägnierten Bettnetzen und Vorhängen

Die Nutzung von Netzen und Vorhängen wurde schon aus Zeiten der Antike beschrieben (Lindsay und Gibbson 1988), die Idee der Imprägnierung mit Insektiziden kam Mitte des 20. Jahrhunderts mit der Entwicklung geeigneter Substanzen wie Lysol und DDT auf (Blagoveschensky et al. 1945, Harper et al. 1947, Nauk et al. 1948; aus Binka 1997). Heute haben sich besonders die Pyrethroide Permethrin, Deltamethrin, Lambda-Cyhalothrin und Cyfluthrin als zweckmäßig erwiesen.

Seit ersten Veröffentlichungen von Labordaten über Pyrethroide als Imprägniermittel für Textilien und Empfehlung ihres Einsatzes als Malariakontrollmaßnahme durch die WHO 1985, wurden zahlreiche Feldstudien zur Evaluation ihrer Effektivität durchgeführt.

Trotz schwieriger Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Studienstrukturierungen und Schwerpunktsetzungen, sowie Variation der lokalen klimatischen und kulturellen Gegebenheiten, ist deren Erfolg gemessen an malariometrischen Kriterien offensichtlich (Choi et al. 1995):

Erhebungen von entomologischen Parametern ergaben neben einer Reduktion der Vektordichte innerhalb von Wohnräumen (Sexton et al. 1990, Oloo et al. 1993) auch eine geringere Sporozoitenrate innerhalb der Anophelespopulationen der Interventionsgebiete (Stich et al. 1994, Van-Bortel et al. 1996). Die Stichhäufigkeit und entomologische Inokulationsrate wurden dadurch um bis zu 60% gesenkt (Beach et al. 1993, Van-Bortel et al. 1996, Crook und Baptista 1995, Oloo et al. 1993, Oloo et al. 1996, Rabarison et al. 1997) mit einer daraus folgenden Verzögerung der Reinfektion nach initialer medikamentöser Parasitämieclearance (Stich et al. 1994, Curtis et al. 1998).

Die publizierten Daten belegen sowohl einen Rückgang der Inzidenz klinischer Malariaattacken (Choi et al. 1995, Sexton et al. 1990, Graves et al. 1987, Rabarison et al. 1997), als auch der generellen Parasitämieraten (Sexton et al. 1990, Beach et al. 1993, Premji et al. 1995, Mutinga et al. 1993). Ein positiver Einfluß der imprägnierten Stoffe konnte auch auf verschiedene Morbiditätsindikatoren nachgewiesen werden, wie Splenomegalie (Ranque et al. 1984, Moyou et al. 1995, Oloo et al. 1996), Anämie (Achidi 1996, Premji et al. 1995, Shiff et al. 1996, Curtis et al. 1998) oder auch anthropometrische Entwicklungsparameter bei Kindern (Mc Gregor aus Achidi 1996, Shiff et al. 1996). Letztendlich resultierten die Interventionsmaßnahmen in einem Rückgang der malaria-assoziierten Mortalitätsraten (Binka et al. 1996, Beach et al. 1993, Habluetzel et al. 1997, Nevill et al. 1996), darüberhinaus in einer Verringerung der Todesfälle, die einer indirekten Verschlimmerung von z.B. respiratorischen Erkrankungen und pränatalen Entwicklungsdefiziten infolge von Malariainfektionen zugeschrieben werden (Alonso et al. 1991). Insgesamt konnte durch imprägnierte Bettnetze eine Reduktion von 41% der Krankenhauskosten im Zusammenhang mit Malaria verzeichnet werden (Kirigia et al. 1998).

Eine Gesamtbetrachtung der verschiedenen Studien läßt eine Abhängigkeit der Effektivität der imprägnierten Netze und Vorhänge von lokalen Grundbedingungen erkennen: Insbesondere der klimabedingte Transmissionsdruck beeinflusst den relativen Effekt der Kontrollmaßnahme. Allgemein scheinen meso- und hypoendemische Gebiete gute Voraussetzungen für eine Unterbrechung des Transmissionskreislaufes zu bieten (Curtis 1992, Alonso et al. 1991), während Ergebnisse aus holo- und hyperendemischen Gegenden kritisch beurteilt werden (Bermejo und Veeken 1992, Procacci et al. 1991, Pietra et al. 1991). Aus einer Betrachtung mehrerer Studien leiteten Lengeler et al. einen negativen Trend der Effektivität von Bettnetz- und Vorhangstudien bzgl. Reduktion des relativen Risikos von Morbidität und Mortalität mit steigendem Transmissionsdruck ab, während die Berechnung des absoluten Risikos dieses Verhältnis nicht widerspiegelt (Lengeler et al. 1998). Andere

Autoren sehen gerade in stärker belasteten Gebieten große Erfolgchancen aufgrund der höheren Compliance der Bevölkerung (Beach et al. 1993).

In diesem Zusammenhang der Effektivität der Interventionsmassnahme unter verschiedenen Transmissionsintensitäten wird besonders die Frage der Wirksamkeit von insektizid-imprägnierten Vorhängen diskutiert: Während aus Gebieten niedrigen Transmissionsdruckes gute Erfolge, sowohl bzgl. entomologischer (Vektordichte, Entomologischer Inokkulationsrate EIR), als auch epidemiologischer Parameter (Inzidenz klinischer Malaria) berichtet werden (Rabarison et al. 1997), wurde von anderen Studien in hochendemischem Umfeld diese Variante der Kontrollmaßnahme als insuffizient zur Unterbrechung des Transmissionszyklus bzw. zur Senkung der Malariainzidenz bezeichnet (Dumbo et al. 1991). Eine negative Korrelation der Effektivität der Intervention mit dem saisonal schwankendem Transmissionsdruck fanden auch Procacci et al. 1988. Lines et al. dagegen erreichten in Abhängigkeit von der Insektiziddosis der pyrethroid-imprägnierten Fenster- und Wandbehänge auch in einem hochendemischen Gebiet eine signifikante Senkung der innerhäuslichen Vektordichte sowie der Stichhäufigkeit. Ähnliche Erfolge berichten auch Majori et al. 1987. Unter optimaler Verwendung und Compliance wurden sogar bessere Ergebnisse für Vorhänge als für Bettnetze bzgl. der Senkung der Vektordichte und Parasitärmierate trotz hyperendemischer Verhältnisse erzielt (Sexton et al. 1990). In einer Vergleichsstudie zwischen unbehandelten Vorhängen, sowie pyrethroid-getränkten Papierspiralen, Matten und Vorhängen wurden imprägnierte Vorhänge als besonders erfolgsversprechend für den Einsatz gegen Moskitos empfohlen (Hewitt et al. 1996).

Neben der Variablen des Transmissionsdruckes müssen auch andere Parameter als Einflußgrößen des Erfolges der Interventionsmassnahme gesehen werden, wie Materialeigenschaften verschiedener Textilarten (Lines et al. 1987), sowie Hauskonstruktion und Einsatzmethode der Vorhänge bzw. Netze (Rozendaal 1989).

Der Aspekt des Vektorverhaltens von Endo- und Exophagie und die Zeit der vorwiegenden Stichaktivität ist ebenfalls ein maßgeblicher Einflußfaktor der Effektivität in Abhängigkeit von den Lebens- und Schlafgewohnheiten der Bevölkerung.

Die Akzeptanz der imprägnierten Netze und Vorhänge in der Population und die dementsprechende Compliance der Bevölkerung sind bedingt durch kulturelle und ökonomische Faktoren und letztendlich abhängig von Aufklärung und Werbung seitens der Projektleiter (Binka und Adongo 1997, Kroeger et al. 1997).

Evaluierung der Effektivität und operationaler Aspekte unter verschiedenen Voraussetzungen des Einsatzgebietes scheint also angebracht, um eine Optimierung der Interventionsmethode angepaßt an die jeweiligen Gegebenheiten vornehmen zu können. Zudem werden Studien unter Programmbedingungen ohne strikte Instruktionen und Compliancekontrolle gefordert (Effectiveness versus Efficiency Trials) (Lengeler 1996). Auch sind Langzeitstudien nötig, insbesondere, um die Frage nach eventueller negativer Beeinflussung der Immunitätsentwicklung zu klären, welche laut Kritikern aufgrund eines nicht-linearen Zusammenhanges zwischen Transmissionsdruck auf der einen Seite und Häufigkeit schwerer klinischer Malaria bzw. Mortalität auf der anderen Seite zu einem Anstieg der schweren Malaria und Todesfällen führen könne (Snow und Marsh 1995).

1.6 Pyrethroide im Dienste der Vektorkontrolle

Synthetische Pyrethroide sind eine Substanzgruppe analog zu einem alt bekannten, natürlich in Blüten verschiedener Crysanthemenarten vorkommendem Insektizid, dem Pyrethrum, die zunehmend traditionelle Pestizide wie DDT, Lindan, Organophosphate, etc. in den verschiedenen Gebieten der Landwirtschaft, Hygiene und Industrie ersetzen.

Pyrethroide entfalten ihre insektizide Wirkung durch Verzögerung des Na-Kanalschlusses in der Zellmembran mit daraus resultierender Potentialentladung. Ihre geringe Toxizität für den Menschen und relativ kurzzeitige Akkumulation im Organismus aufgrund schneller Metabolisierung bei hoher und langwirksamer insektizider Aktivität prädisponiert diese Substanz für die Imprägnierung von Bettnetzen und Vorhängen im Dienst der Malariakontrolle.

Je nach Expositionsdosis des Moskitos wirken Pyrethroide einerseits als Repellent, d.h. als Insekten abwehrendes Mittel, andererseits sind sie in höherer Konzentration auch ein potentes Insektizid. Über eine Verringerung der Vektordichte in Innenräumen und eine Limitierung des Mensch-Vektor-Kontakts reduzieren sie sowohl die entomologische Innokulationsrate (EIR), als auch die Reinfektion von Moskitos über Aufnahme von Gametozyten (Lindsay et al. 1992, Hossain und Curtis 1989). Imprägnierung von Bettnetzen kann deren Unzulänglichkeit aufgrund von Beschädigung, unsachgemäßer Anwendung und der Möglichkeit der Moskitos, durch Gewebemaschen hindurch zu stechen, kompensieren (Kroeger et al. 1997, Snow et al. 1988).

Vergleichsstudien zwischen Aussprühung von Wohnräumen mit DDT und pyrethroid-imprägnierten Netzen bescheinigten letzteren eine höhere Effektivität in der Reduktion der Malaria morbidität (Hii et al. 1993, Kere et al. 1996). Zudem sind Pyrethroide photostabil und reichern sich im Gegensatz zu DDT aufgrund schneller Metabolisierung weder im menschlichen Gewebe, noch in der Umwelt an.

Zwar beinhalten sie in hohen Dosen eine mit ihrer Lipophilie in Zusammenhang stehende, reversible neurotoxische Potenz, ihr mit Textilapplikation verbundenes Gesundheitsrisiko wird allerdings auf der Basis experimenteller Daten (unter 2.2 detailliert beschrieben) als gering und kontrollierbar eingestuft (Boman 1995). Nach Beurteilung der WHO sind Pyrethroide ein sicheres und zweckdienliches Mittel im Dienste der Vektorbekämpfung.

1.7 Rahmenprojekt

Innerhalb internationaler Bemühungen zur Rekonstitution der Malariakontrolle wurde 1992 seitens der Deutschen Gesellschaft für technische Zusammenarbeit ein Projekt „Malaria Kontrolle im Rahmen der Primary Health Care“ initiiert.

Teil dieses internationalen Programms ist ein Malariakontrollprojekt im Kabarole Distrikt, Westuganda, das in Zusammenarbeit von ugandischem Gesundheitsministerium, der GTZ und der Universität München durchgeführt wird. Inhalt einer der in diesem Rahmen durchgeführten Studien, die zusätzlich von der Bayer AG unterstützt wird, ist die Untersuchung der Effektivität cyfluthrin-imprägnierter Vorhänge zur Reduktion der Malaria morbidität vergleichend zwischen zwei Gebieten unterschiedlicher Transmissionsintensität. Hierzu werden sowohl epidemiologische, als auch entomologische Daten erhoben und im Hinblick auf das längerfristige Ziel der Etablierung eines sich selbst tragenden Reimprägnierungssystems operationalen Aspekten Beachtung geschenkt. Das Studiendesign unterscheidet drei Phasen: Mobilisation, Intervention und Reimprägnierung, jeweils zeitlich versetzt im holo- und mesoendemischen Gebiet.

Der im folgenden ausführlich darzulegende Studienteil bezieht sich auf Datenerhebungen innerhalb der Interventionsphase des holoendemischen Gebiets.

1.8 Herleitung des Studienthemas

Unter dem Gesichtspunkt, mit Interventionsprogrammen eine Ausrottung der Malaria zu erzielen, konzentrierten sich Studien auf die Erfassung von Infektion, Parasitämie und klinischer Malaria. Nun stehen Prävention von direkter und indirekter Morbidität und Mortalität im Zentrum der neuen Malariakontrollstrategie. Dies beinhaltet auch eine andere Auswahl von Zielvariablen malariometrischer Studien. Da eine Eradikation der Malaria auch unter theoretisch optimalen Bedingungen, die in Feldstudien und unter Programmbedingungen ohnehin illusionär sind, in hochendemischen Gebieten nicht erreicht werden kann (Mc Donald 1955), erscheint es sinnvoll, die Effektivität einer Intervention nicht nur über eine wissenschaftlich orientierte Fragestellung nach entomologischer Inokulationsrate oder Sporozoitenrate zu bewerten, sondern sie an dem objektiv zu beobachtenden Gesundheitsprofit zu messen.

In der vorliegenden Studie, die innerhalb des beschriebenen Rahmenprojekts durchgeführt wurde, soll der Fokus auf der mit der Reduktion der permanenten malaria-assoziierten Belastung des Gesamtorganismus einhergehenden Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes liegen.

Hämatologische Parameter, insbesondere der Hämatokrit, sind allgemein anerkannt als wichtige Determinanten der Leistungsfähigkeit und als Indikatoren des Gesundheitszustandes (Tracer 1997).

Anämie ist eine der Hauptkomplikationen und gleichzeitig Ursache für Morbidität, wie auch für Mortalität im Zusammenhang mit *Plasmodium falciparum* Infektionen (Premji et al. 1995): Zahlen aus Westafrika belegen eine Mortalitätsrate von 10% bei aufgrund von Malariaanämie stationär aufgenommenen Patienten (Bojang et al. 1997), in Kenia wird malariaassoziierte Anämie für mehr Todesfälle verantwortlich gemacht als zerebrale Malaria (Greenwood et al. 1991, Marsh 1992). Dabei stellt Anämie vor allem eine Belastung im Kindesalter unter fünf Jahren dar mit einem Prävalenzhöhepunkt zwischen erstem und zweiten Lebensjahr (Premji et al. 1995, Marsh 1992). Bis zu einem Alter von drei Monaten gewähren mütterliche Antikörper einen gewissen Schutz gegenüber manifesten Malariaerkrankungen, während der Aufbau einer eigenen Immunprotektion circa ab dem fünften Lebensjahr zu einer Abnahme klinischer Manifestationen trotz hoher Parasitentiter führt (Achidi et al. 1996).

Der pathophysiologische Mechanismus der Anämieentwicklung kann sich sowohl während einer akuten Malariaattacke, als auch als Folgeerscheinung chronischer Parasitämie vollziehen. Dabei spielt neben dem Befall und der Zerstörung von Erythrozyten während des Reproduktionszyklus der Merozoiten auch die immunbedingte Hämolysen infizierter Zellen durch das mononukleäre Phagozytosesystem eine Rolle. Kompensationsversuche des Organismus führen zu Retikulozytose. Dem stehen die Hemmung der Erythropoese, durch proinflammatorische Cytokine getriggerte Erythropoetinverminderung (el Hassan et al. 1997) bzw. ineffektive, aplastische Dyserythropoese und Knochenmarkshypoplasie als Symptome der Infektion gegenüber. Die Folgen der intravaskulären Hämolysen sind, verstärkt durch Mikrozirkulationsstörungen Gewebshypoxie, Hyperkaliämie und Hyperbilirubinämie. Innerhalb der Reihe der Leukozyten kommt es zu Neutropenie, Monozytose und atypischer Lymphozytose. Thrombozytopenie wird begleitet von einer Plättchenaktivierung (Marty et Andersen 1995, Niazi 1995, Sen et al. 1994).

All diese hämatologischen Prozesse spiegeln sich wieder in Symptomen wie allgemeiner Schwäche und Lethargie (Bhatia und Seshadri 1987, Greisen 1986), Beeinträchtigung der neurologischen (Lozoff et al. 1987, Cantwell 1974), kognitiven (Palti et al. 1983) und psychomotorischen (Aukett et al. 1986) Entwicklung, sowie erhöhter Anfälligkeit für Infektionskrankheiten, und schlechter Wundheilung (Viljanto 1990), als auch in niedrigem Geburtsgewicht (Dolan et al. 1993) und verzögertem Wachstum (Aukett et al. 1986, Obladen et al. 1988).

Dabei besteht eine Korrelation zwischen der Entwicklung von Anämie und der Intensität und Dauer der Parasitämie (Achidi et al. 1996): Fieber und Parasitämie sind prädiktiv für Anämie, umgekehrt stellt Anämie eine Prädisposition mit einem über fünffach erhöhten Risiko für eine erneute akute Malariaerkrankung dar (Premji et al. 1995). Dieser Circulus vitiosus aus repetitiver Infektion, Parasitämie und Anämie wurde in zahlreichen Studien durch Einsatz insektizid-imprägnierter Netze und Vorhänge erfolgreich durchbrochen (Premji et al. 1995, Shiff et al. 1996, Stich et al. 1994, Dolan et al. 1993). Hierbei wurde Anämie als sensiblerer Marker der Effektivität als die Parasitenrate gefunden (Dolan et al. 1993) und als wesentlich höher korrelierender Indikator der Infektionsrate als Fieber (Shiff et al. 1996). Durch die aufgrund zunehmender Medikamentenresistenzen der Plasmodien steigende Rate asymptomatischer Parasitämien trotz Malariatherapie wird in Zukunft Anämie innerhalb von Malariakontrollstudien zu einer immer wichtigeren Zielvariablen (Beales 1997). Zudem kommt Anämie als Effektivitätskriterium innerhalb von Interventionsstudien durch das Risiko der HIV-Übertragung bei Bluttransfusionen in letzter Zeit besondere Bedeutung zu (Greenberg et al. 1988, Hedberg et al. 1993).

Weitere, eng mit Anämie im Zusammenhang stehende Indikatoren des allgemeinen Gesundheitszustandes sind anthropometrische Parameter (Zemel et al. 1997): In hochendemischen Gebieten verzögern sowohl die mit chronischer Parasitämie einhergehende Anämie, als auch repetitive klinische Malariaattacken die körperliche Entwicklung von Kindern. Gastrointestinale Dysfunktion, gesteigerter Energieumsatz während der febrilen Phase und Versagen der hepatischen Glukoneogenese führen zu Hypoglykämie, katabolem Metabolismus und letztendlich hohem Gewichtsverlust. Eine Reihe von Studien belegen die positive Korrelation zwischen wiederholten Malariaepisoden bzw. *Pl. falciparum* Infektionen und einem reduzierten körperlichen Entwicklungszustand (Mizushima et al. 1994, Pereira et al. 1995), wobei sich dieser Effekt in der Gruppe der Säugling und Kleinkinder bis zu eineinhalb Jahren am stärksten abzeichnet (Shiff et al. 1996). Ein niedriges Geburtsgewicht als Folge einer akuten oder chronischen Malariainfektion der Mutter ist belegt (Singh et al. 1999). Ein Zusammenhang zwischen pathologisch verminderter Wachstumsrate und schlechteren Schul- bzw. allgemeinen Intelligenzleistungen konnte ebenso nachgewiesen werden (Mc Guire und Austin 1993, Mendez und Adair 1999), wenn auch der sozioökonomische Status hier als beträchtlicher Einflußfaktor interagiert. Anämie und Unterentwicklung müssen beide als Elemente eines multifaktoriellen ätiologischen Systems gesehen werden, in dem Ernährungszustand, Infektionskrankheitenrate und psychosoziale Lebensbedingungen zusammenspielen und sich gegenseitig beeinflussen (Morgan 1997; Li Y et al. 1999).

Dabei korreliert der Transmissionsgrad der Malaria, d.h. die Parasitämierate mit der Häufigkeit der kleinwüchsigen Kinder, im angloamerikanischen Sprachraum als Stuntingrate (vermindertes Längenwachstum) bezeichnet. Besonders in hochendemischen Gebieten stellt Malaria diesbezüglich einen dominanten ätiologischen Faktor dar (Kilian et al. 1996). Untergewicht im Bezug auf die Körpergröße (Wasting) hingegen schwankt stärker mit dem saisonalen Nahrungsangebot und ist eher auf akute, klinische Malariaepisoden zurückzuführen. In einer Untersuchung stationär behandelter Kinder wurden Gewichts-zu-Größe-z-Scores von durchschnittlich $-1,60$ im Falle von Malaria als Diagnose bzw. $-1,76$ bei

transfusionspflichtiger malariabedingter Anämie erhoben (Man et al. 1998).

Dem Synergismus zwischen Infektion und Unterentwicklung wird ein vervielfältigender Effekt auf die Mortalitätsrate bei Kindern zugeschrieben: Jede Verschlechterung des Entwicklungsstatus um 1 z (z-Score = $\text{Messwert} - \text{Standardmedian} / \text{Standardabweichung}$) unterhalb der einfachen Standardabweichung geht mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 5,5% einher, unabhängig von der Häufigkeit eines Entwicklungsdefizites in der Bevölkerung, Krankheitsätiologie und Altersverteilung innerhalb einer Population (Pelletier et al. 1995, Man et al. 1998).

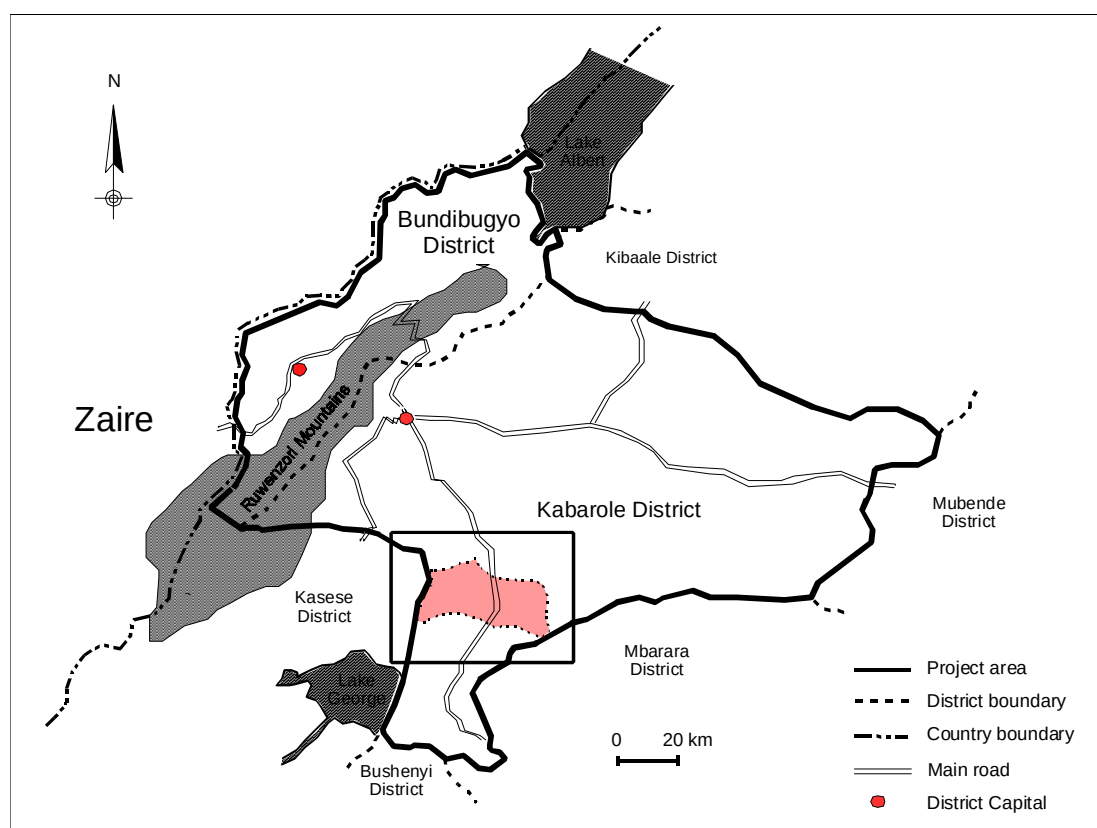
Eine effektive Malariakontrolle kann daher nicht nur daran gemessen werden, inwieweit sie Transmissionsparameter senkt, sondern sollte auch einen Gesundheitsgewinn im weiteren Sinne gewährleisten. Die vorangestellten Darstellungen erläutern die Wahl von Anämie und körperlichem Entwicklungsstatus (Größe und Gewicht) als Indikatoren des allgemeinen Gesundheitszustandes innerhalb unseres Studienkontextes.

1.9 Hypothese

Die vorliegende Studie soll die Hypothese stützen, daß das Ziel einer Reduktion der Prävalenz malaria-assoziiierter Anämie und körperlicher Entwicklungsretardierung bei Kindern in einem holoendemischen Transmissionsgebiet durch Einsatz cyfluthrin-imprägnierter Vorhänge erreicht werden kann.

2. Studiendesign

2.1 Studiengebiet



(Kartendesign übernommen von Dr. A.D.H. Kilian 1995: Malaria control in Kabarole and Bundibugyo District, Western Uganda)

2.1.1 Geographische, klimatische sowie demographische und soziokulturelle Charakteristiken

Der Kabarole Distrikt ist im Südwesten Ugandas an den östlichen Ausläufern des Ruwenzorigebirges gelegen und umfaßt eine Gesamtfläche von 8361 km². Die Höhendifferenzen reichen von 900-1300 Metern am Lake George im Süden bis hin zu 1550-1650 Metern am Rande des Gebirges im westlichen Teil des Distrikts, der auch Fort Portal, den Sitz der Distriktverwaltung beinhaltet.

Die Region bietet mit ihren klimatischen Bedingungen, relativ stabilen Temperaturen um 25° Celsius und einem Regenindex von durchschnittlich 80-100 Millimetern pro Monat sehr gute Voraussetzungen für eine fruchtbare Vegetation und eine ertragreiche Landwirtschaft. Hauptanbauprodukte sind Bananen, Tee, Kaffee, Mais und Bohnen. Auch Milchwirtschaft ist verbreitet.

Bei einer Gesamtpopulation von 883600 Einwohnern (Schätzung 1997) reicht die Bevölkerungsdichte von 50-150 Personen pro Quadratkilometer in den überwiegend ländlichen Gebieten bis zu 400 Personen in Fort Portal und Umgebung.

Demographische Erhebungen von 1991 (Population and Household Census) zeigen die für Entwicklungsländer typische breitbasige Alterspyramide mit einem Bevölkerungsanteil der unter 15-jährigen von über 50% und einer Wachstumsrate von 3,3%. Die Lebenserwartung liegt aufgrund der hohen Säuglings- und Kindersterblichkeit bei nur 47 Jahren.

Kabarole weist eine typisch ländliche Sozialstruktur auf, mit Landwirtschaft als hauptsächlichem Erwerbszweig: 74% der Männer und über 90% der Frauen erarbeiten hier ihren Lebensunterhalt, davon weniger als 1% als kommerzielle Farmer. Außer Teemanufakturen existiert keine nennenswerte Industrie. Ca. 5% der Bevölkerung sind im Dienstleistungsgewerbe und Kleinhandel beschäftigt, 4% in handwerklichen Betrieben.

Das Bildungsniveau ist vor allem in abgelegenen Gebieten niedrig, an die 50% der Bevölkerung im Alter über 10 Jahren, überwiegend Frauen sind Analphabeten, ein nur wenig geringerer Anteil der Population verfügt über keinerlei Schulbildung. Nur 11% durchliefen eine Berufsausbildung.

Die Infrastruktur des medizinischen Systems ist typisch für ländliche Gebiete Zentralafrikas. Die Gesundheitsversorgung des gesamten Distrikts obliegt drei zentralen Kliniken und insgesamt 52 peripheren Health Units, was einer Reichweite von 64% der Haushalte innerhalb eines 10 km-Radius entspricht. Die durchschnittlichen Ausgaben für medizinische Dienste werden auf 4,4US\$ pro Monat je Haushalt beziffert, im Fall eines Krankenhausaufenthaltes steigt dieser Betrag auf 12,6US\$ (Kilian 1995).

2.1.2 Malariometrische Daten

In der Orientierungsphase des Projektes 1993/94 wurden über einen 20monatigen Zeitraum hinweg malariometrische und anthropologische Basisdaten erhoben, um sich ein umfassendes Bild über die lokale Malariasituation und deren Auswirkungen auf die Bevölkerung zu verschaffen (Kilian 1995).

Je nach Höhenlage lassen sich Gebiete verschiedener Transmissionsintensität unterscheiden: Der größte Teil des Distrikts in einer geographischen Höhe zwischen 1300 und 1500 Metern ist mesoendemisch mit einer geschätzten entomologischen Inokulationsrate von 4-10 infektiösen Stichen pro Mensch pro Jahr, während Regionen zwischen 1500-1700 Metern in den Gebirgsausläufern aufgrund der niedrigeren Durchschnittstemperatur hypoendemisch sind (EIR < 1). Im Süden des Distrikts, der als Untersuchungsgebiet der vorliegenden Studie diente, herrschen entsprechend der geringeren Höhenlage von 1100-1300 Metern

holoendemische Bedingungen mit einer EIR von 80-100. Dabei bleibt die Endemizität aufgrund der konstanten Temperatur und kurzen Trockenperiode unabhängig von der Saison ganzjährig gleich hoch.

Malaria steht vor respiratorischen Infektionen und Diarrhöe an erster Stelle der Morbiditätsursachen im Kindesalter mit 30% Anteil an allen gestellten Diagnosen (Uganda Health Bulletin 1996). Die Inzidenz klinischer Malariaerkrankungen wird im holoendemischen Gebiet auf 0,44 Episoden pro Jahr bei Kindern unter fünf Jahren geschätzt bzw. auf 0,12 im Alter von 5-10 Jahren. Der altersbezogene Gipfel der Morbidität wird zwischen sechs Monaten und zwei Jahren beobachtet mit 10% klinisch manifester Erkrankungen in einer Querschnittsuntersuchung. Asymptomatische Parasitämie ist bei 85% aller Kinder nachweisbar, wovon 16% Gametozyten aufweisen. Die malariaassoziierte Mortalitätsrate bezogen auf alle Sterbefälle wird auf 36,6% bei Säuglingen und auf 20% im Kleinkindesalter bis zu fünf Jahren geschätzt, woraus sich eine malariaspezifische Sterblichkeitsrate von 15,5 bzw. 8,6 pro 1000 Lebendgeburten berechnet.

Vorherrschender Malariaerreger ist *Plasmodium falciparum*, verantwortlich für über 98% aller Infektionen. Gelegentlich treten Mischinfektionen mit *Plasmodium malariae* (14% der Fälle), selten auch mit *Plasmodium vivax* oder *ovale* (2%) auf.

Pharmakologische Resistenzen der Plasmodien zeigen sich als Therapieversager in 58,3% aller Behandlungen klinisch manifester Malaria mit Chloroquin, während die Plasmodien gegenüber Sulfadoxin-Pyrimethamin mit nur 3,9% klinischer Versagensrate eine hohe Sensibilität aufweisen (Kilian 1997).

Entomologische Erhebungen bestätigten frühere Ergebnisse aus den 60er Jahren: Die Hauptmalariavektoren stellen der *Anopheles gambiae* Komplex und *Anopheles funestus* dar. Andere nachgewiesene Anophelesspezies *An.demeilloni*, *An. ziemanni* und *An. pharoensis* spielen in der Malariatransmission keine Rolle. Im Studiengebiet Kamwenge Subcounty dominiert *An. gambiae* (98,5%). Eine PCR-Analyse der *An. gambiae*-Kollektion ergab eine proportionale Verteilung der Subspezies von 97,3% *An. gambiae sensu stricto*, 1,7% *An. arabiensis* und 1% *An. quadriannulatus*.

Die innerhäusliche Vektordichte, ermittelt mittels Pyrethrum Spray Catches (d.h. Aussprühung der Wohnräume mit Insektizid bei abgedichteten Wandöffnungen und anschließende Sammlung und Differenzierung aller Insekten von zuvor ausgebreiteten weißen Laken) belief sich auf 6,9 Moskitos pro Tag. Die höchste Vektoraktivität wurde zwischen Mitternacht und vier Uhr morgens registriert, im Zusammenhang mit fast ausschließlich endophagischem Verhalten. Verschiedene ELISA -Tests ergaben Sporozoitenraten zwischen 5 und 6% und belegten eine exklusive Anthropophilie der *Anopheles*population des Studiengebiets (Kilian 1995).

2.1.3 Traditionelle Malariakontrolle und -behandlung im Kabarole Distrikt

Nachdem Malariakontrolle mittels DDT-Einsatz in den 50er und 60er Jahren aufgrund sich ausbreitender Resistenzen nicht mehr zu bewerkstelligen war und sich Uganda über Jahre im Bürgerkrieg befand, waren staatliche oder offizielle Interventionsprogramme zum Erliegen gekommen. Nur 22% der Haushalte in den ländlichen Gebieten des Distrikts nutzen überhaupt Präventivmaßnahmen, vorwiegend Insektizidsprays oder Kräuter als Repellentien, 1% verfügen über ein Moskitonetz (Kilian 1995).

Die in der Population verbreiteten Definitionen und Vorstellungen von Malaria (rutooro: omuswija) sind sehr variabel. Eine Interviewerhebung zum Wissensstand der Bevölkerung über Malaria ergab relativ unbefriedigende Ergebnisse (Kilian 1995): In Abhängigkeit vom Bildungsniveau kannten durchschnittlich nur 11% der Befragten den korrekten

Transmissionsmodus, 60% verfügten über ausreichende Kenntnis der Symptomatik. Behandlung vermeintlicher Malariaerkrankungen erfolgt meist eigenständig ohne ärztliche Konsultation. Die Inanspruchnahme traditioneller Medizin wird von 11% der Bevölkerung als adäquat bezeichnet. In Folge dessen sind Fehldosierungen von Antimalariamedikamenten in bis zu 70% der Fälle üblich.

2.2 Wahl des Interventionsmodus und des Insektizides

In der vorliegenden Studie wurde trotz besserer entomologischer und epidemiologischer Ergebnisse von Studien mit insektizidbehandelten Bettnetzen (Curtis et al. 1996, Lines et al. 1987) der Einsatz imprägnierter Vorhänge dem von aufgrund des höheren Prokopfbedarfs an Netzmaterial um bis zu 30% kostenintensiveren Bettnetzen (Beach et al. 1993) vorgezogen. Dadurch sollte eine möglichst weitreichende Abdeckung der Bevölkerung unabhängig von ihrem sozioökonomischen Status gewährleistet werden, einerseits indem schon in vielen Haushalten Vorhänge vorhanden sind, andererseits indem deren Neuanschaffung leichter finanzierbar ist. Neben dem Kostenfaktor werden zusätzliche Vorteile von Vorhängen gegenüber Bettnetzen von früheren Studien berichtet: Schutz auch für Besucher und Haushaltsmitglieder während des innerhäuslichen Aufenthalts vor dem Schlafengehen (Lines et al. 1989), einfachere Herstellung und Anbringung, sowie höhere Bioverfügbarkeit des Insektizids aufgrund niedrigerer Waschfrequenz (Sexton et al. 1990), bei vergleichsweise niedrigem toxikologischen Risiko durch Vermeidung kontinuierlichen Hautkontaktes, weiterhin saisonunabhängige Compliance der Bevölkerung aufgrund der geringeren Raumforderung und besserer Ventilation (Majori et al. 1987).

Vergleichsstudien zwischen pyrethroid-imprägnierten Vorhängen bzw. Netzen und dem früher häufig angewandten Residualspraying von DDT ergaben positivere Ergebnisse für Imprägnierungsmaßnahmen, sowohl bzgl. entomologischer Parameter (Kere et al. 1996) als auch bzgl. des Parasitämieindex (Hii et al. 1993) und der Reinfektionsrate (Msuya und Curtis 1992).

Cyfluthrin, unter dem Handelsnamen Solfac EW 050® von Bayer AG produziert, gehört als α -Cyano-Pyrethroid zusammen mit Deltamethrin zu den Typ II-Pyrethroiden. Es zeichnet sich bei hoher insektizider Aktivität und Haltbarkeit durch sehr niedrige humantoxische Eigenschaften aus. Wie alle Vertreter seiner Substanzgruppe wird es kaum nach oraler Aufnahme resorbiert, nach dermalen Applikation und Inhalation größerer Dosen kann es allerdings zu reversiblen neurotoxischen oder allergischen Effekten kommen. In den durch Imprägnierung von Vorhängen oder Bettnetzen erreichten Raumkonzentrationen von 0,02-0,04 ng/m³ (Riegner 1994) sind keine (Dolan et al. 1993, Sexton et al. 1990, Sharma und Yadav 1995) oder nur geringfügige (Luxemburger et al. 1994) adverse Reaktionen beschrieben worden. Diese Expositionsdosis liegt weit unter der für Menschen als unbedenklich festgesetzten Grenze von 0,01mg/m³ (Boman 1995). Auch die durch dermalen Kontakt erreichbaren Belastungen liegen um ein 30-faches unter dem experimentell ermittelten NOEL (no observed effect level, Flucke und Thyssen 1980).

Der ADI-wert (acceptable daily intake) wurde laut toxikologischer Monographie der WHO auf 0,02mg/kg Körpergewicht festgelegt.

Im Vergleich zu anderen Pyrethroiden wie Permethrin und Tetramethrin, also Typ I-Pyrethroiden, wurde Cyfluthrin eine geringere Nebenwirkungsrate zugeschrieben (Scherb und Weigelt 1994). Auch die chemische Stabilität und somit Zuverlässigkeit der insektiziden Wirkung ist bei Cyfluthrin beständiger als bei Lambda-cyhalothrin (Zaim 1994). Es überdauert

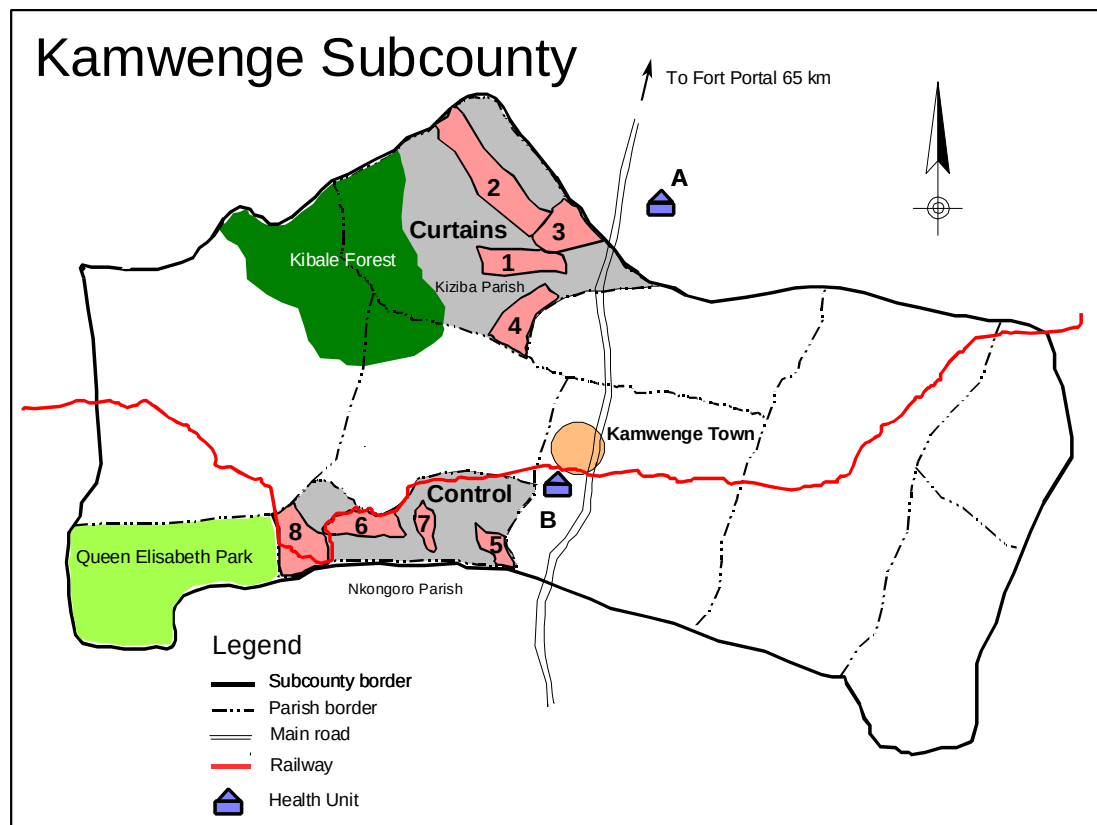
mindestens drei Kaltwäschen ohne Verlust der Wirksamkeit und weist auch noch nach zwölf wöchentlichen Spülungen 65% der ursprünglichen Effektivität auf (Bartlett 1992). Seine Insektizide Aktivität ist vergleichbar mit der anderer gängiger Pyrethroide wie Permethrin, Lambdacyhalotrin oder Deltamethrin (Curtis et al. 1996). Zusammenfassend hat sich Cyfluthrin als Imprägniermittel unter der Indikation der Vektorkontrolle bewährt (Hesse 1994, Sharma und Yardav 1995).

2.3 Studientyp

Im Hinblick auf die später geplante Etablierung eines von den Gemeinden organisierten, sich finanziell selbst tragenden Reimprägnierungssystems der Vorhänge wurden durch die Auswahl von Dörfern als Untersuchungseinheiten innerhalb einer Kohortenstudie die Dorfgemeinschaften in ihrem Zusammenhalt und ihrer Selbstverantwortung bestärkt. Dieses Procedere ermöglicht zudem die Evaluierung der Effektivität der Interventionsmassnahme unter der Voraussetzung einer möglichst flächendeckenden Versorgung der Haushalte innerhalb des Siedlungsgebietes. Um den zu messenden Effekt ausschließlich den imprägnierten Vorhängen zuschreiben zu können, wurde dem Interventionsgebiet eine in den Grundbedingungen vergleichbare Kontrollgruppe gegenübergestellt. Datenerhebung erfolgte innerhalb von Querschnittsuntersuchungen, die sowohl einen zeitlich parallelen Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, als auch eine Analyse der longitudinalen Entwicklung jeweils auf beiden Seiten, also unabhängig von der Interventionsmaßnahme ermöglicht.

2.4 Selektion der Studienpopulation und statistische „Power“

Die Auswahl der partizipierenden Haushalte erfolgte mit einem dreistufigen, stratifizierten Stichprobenverfahren: Um eine Mindestdistanz zwischen Interventions- und Kontrolldörfern von zwei Kilometern, dem maximalen Aktionsradius der Moskitos, zu gewährleisten und somit separate Vektorpopulationen sicherzustellen, wurden vorab Verwaltungseinheiten einer Health-Unit als Interventions- bzw. Kontrollgebiet bestimmt, innerhalb derer dann eine randomisierte Auswahl von je vier Dörfern erfolgte. Die Legitimation einer vorbestimmten Festsetzung von Kontroll- und Interventionsarealen basierte auf dem Vorliegen malariometrischer und demographischer Daten über diese Gebiete aus früheren Erhebungen. Eine Kongruenz der Vergleichsstrata bzgl. Endemizität und Zusammensetzung der Studienpopulation konnte so sichergestellt werden. Die dort ansässige Bevölkerung hatte sich zudem durch gute Kooperation und Compliance ausgezeichnet.



(Kartendesign übernommen von Dr. A.D.H. Kilian 1995: Malaria control in Kabarole and Bundibugyo District, Western Uganda)

Curtains = Interventionsgebiet
Control = Kontrollgebiet

1,2,3,4 = an der Studie teilnehmende Dörfer des Interventionsgebietes
5,6,7,8 = an der Studie teilnehmende Dörfer des Kontrollgebietes

Innerhalb jeder Gemeinde wurden vierzig Haushalte mittels Zufallsauswahl aus einer kompletten Liste der gesamten Siedlung ermittelt. Im Falle einer Ablehnung der Teilnahme seitens einer Familie fungierte der nächstgelegene Haushalt als Ersatz. Alle Kinder der ausgewählten Familien im Alter bis zu zehn Jahren galten als Studienpopulation.

Als Ausschlusskriterium wurde Hypersensibilität, insbesondere gegenüber dem zur initialen Parasitämieclearance eingesetzten Sulfonamid, festgesetzt. Während der Untersuchungsperiode in den jeweiligen Haushalten neugeborene Kinder wurden mit in die Studie aufgenommen.

Mit einem durchschnittlichen Erwartungswert von 2,5 Kindern des entsprechenden Alters pro Haushalt ergab dies eine geschätzte Gesamtpopulation von 800 Kindern.

Unter einer Annahme einer Reduktion der Anämieprävalenz von nur 25% (in Anlehnung an Ergebnisse ähnlicher früherer Studien, die sogar eine Halbierung der Prävalenz berichten: Shiff et al. 1996, Dolan et al. 1993, Premji et al. 1995) reicht diese Studienpopulationsgröße zu einer statistischen Power von mindestens 95% zur Ablehnung der Nullhypothese. Entsprechendes gilt für die Anthropometrie bei Erwartung einer Reduktion der Minderwuchs- bzw. Untergewichtsrate um 10%.

2.5 Definition und Interpretation der Zielvariablen

Zielvariablen waren einerseits der Hämatokritwert, andererseits Körpergröße und -gewicht als anthropometrische Entwicklungsparameter.

Laut WHO-Definition (CDC 1989) wurde je nach Alterskategorie ein Hämatokrit kleiner 33% für Kinder von 6 bis 48 Monaten bzw. kleiner 34% bei den 2-8jährigen und kleiner 35% in einem Alter über 8 Jahren als milde Anämie, entsprechend ein Hämatokrit-Wert unter 24% als moderate und unter 15% als schwere Anämie interpretiert. Bei Säuglingen bis zu einem halben Jahr galt aufgrund des physiologisch niedrigeren Haematokrits infolge von Erythropoetin- und Eisenmangel ein Wert von 30% als diagnostischer Wert für milde Anämie (Heimpel et al. 1993, Le Gruyter 1993). Während die obere Grenze anhand rein statistisch-mathematischer Aspekte definiert ist, d.h. zwei Standardabweichungen unter dem Normmittelwert liegt, wird ein HKT-Wert von unter 15% häufig als Transfusionsindikation herangezogen. Die zusätzliche Differenzierung einer moderaten Anämie dient der besseren Erfassung von Interventionserfolgen (Stolfuss 1997).

Zur Auswertung der anthropometrischen Daten wurden die jeweiligen z-Scores ($\text{z-Score} = \frac{\text{Messwert} - \text{Standardmedian}}{\text{Standardabweichung}}$) herangezogen, auf der einen Seite ermittelt für die Körpergröße im Bezug zum Alter der Kinder, auf der anderen Seite basierend auf dem Gewicht im Verhältnis zur Größe. Als Vergleichswerte dienten jeweils NCHS-Standards (National Center for Health Statistics References) (WHO 1983), ein von der WHO aus einer amerikanischen Referenzpopulation ermittelter Maßstab für anthropometrische Erhebungen. Ein z-Score von kleiner als -2 wurde als Minderwuchs bzw. Untergewicht interpretiert, die Fälle mit einem z-Score von kleiner -3 differenziert als schweres Entwicklungsdefizit eingeordnet.

Dabei läßt ein vermindertes Längenwachstum mehr auf häufige Infektionen und ungünstiges soziokulturelles Umfeld schließen, im Gegensatz zu Auszehrung, das eher mit aktuell unzureichender Ernährung korreliert (WHO 1995). Im zeitlichen Zusammenhang kann ein Gewichtsverlust im Rahmen eines akuten Geschehens rasch auffällig werden, während Minderwuchs erst als Folge chronisch schädigender Einflüsse zum Tragen kommt.

2.6 Erhebung von Cofaktoren und potentiellen Störfaktoren

Die im Studiengebiet als primärer ätiologischer Faktor der Anämie zu betrachtende Parasitämie wurde zum Zweck weitergehender Analysen bestimmt (siehe Kilian, Köhler: noch nicht veröffentlicht). Die Verfahrensweise der mikroskopischen Auswertung sei hier der Ausführlichkeit halber, insbesondere wegen der Bezugnahme auf äquivalent erhobene Basisdaten ebenfalls beschrieben. Dabei galt die Objektträgerbeurteilung erst dann als negativ, wenn in 100 mikroskopischen Ölimmersionsfeldern kein Trophozoit oder Gametozyt nachweisbar war, andernfalls wurde Parasitämie diagnostiziert. Die Parasitendichte pro Mikroliter berechnete sich aus Trophozoitenanzahl pro 100 mikroskopischer Felder multipliziert mit 4 als proportionalem Volumenfaktor.

Zur Einschätzung der Transmissionsintensität wurde die innerhäusliche Vektordichte mittels „Pyrethrum-Spray-Catches“, sowie die entomologische Inokulationsrate als Produkt aus Sporozoitenrate der gefangenen Moskitos und in „Human-Landing-Catches“ ermittelter Stichhäufigkeit bestimmt.

Das erstgenannte Verfahren besteht in Applikation eines Insektizides aus der

Pyrethroidgruppe innerhalb der Wohnräume, nachdem Wandöffnungen, Fenster und Türen als Fluchtmöglichkeiten der Moskitos möglichst dicht verschlossen wurden. Anschließend erfolgte eine Sammlung aller Insekten von zuvor ausgebreiteten weißen Laken und Differenzierung nach Gattung und Art bzw. Auszählung der Anophelen getrennt nach Spezies und Subspezies.

Zur Bestimmung der Stichhäufigkeit und der entomologischen Inokulationsrate mußten Anophelen, die sich zum Stechen auf einem Menschen niederließen, mittels Saugrohr gefangen und im Labor auf Sporozoiten untersucht werden.

Potentielle Einflußfaktoren wie Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status wurden erhoben, wobei letzterer mittels eines Index, abgeleitet aus Bildungsniveau, Besitz und Wohnqualität je Haushalt determiniert wurde.

2.7 Quellen und zeitliche Koordinierung der Datenerhebung

Als Rahmen der Datenerhebung dienten Querschnittsuntersuchungen aller Studienteilnehmer zu Beginn des Projekts, sowie nach 20 Wochen Interventionsdauer.

Die Zeitpunkte der Datenerhebung im Juli und Januar sind ausgehend von früheren alariometrischen Erhebungen saisonal und klimatisch als äquivalent einstuftbar (Kilian 1995).

2.8 Methoden der Datenerhebung

Die Hämatokritbestimmung erfolgte aus 50 Mikrolitern, mittels Fingerprick gewonnenem Kapillarblut. Hierzu wurden nach Desinfektion der Fingerkuppen mit einem Polyalkoholgemisch sterile Einmal-Lanzetten verwendet. Die ca. zu $\frac{3}{4}$ mit Blut gefüllten EDTA-beschichteten Glaskapillare wurden direkt vor Ort über eine Dauer von sieben Minuten in einer Haemozentrifuge zentrifugiert (Umdrehungszahl=12000/Minute). Als Elektrizitätsquelle dienten eine Autobatterie, sowie ein Solarmodul unter Einsatz eines Inverters. Das Ablesen des entsprechenden Hämatokritwertes erfolgte mittels einer geeichten Auswertskala mit einer maximalen Präzision von 1%. Als Maßnahme der qualitativen Datenkontrolle wurde stichprobenmäßig jede 10. Messung wiederholt.

Anthropometrische Parameter wurden unter Verwendung einer elektronischen Waage (maximale Genauigkeit 0,2 kg) ermittelt. Jüngere Kleinkinder und Säugling wurden zusammen mit ihrer Begleitperson gewogen, deren alleiniges Gewicht anschließend subtrahiert wurde. Die Körpergröße wurde ebenfalls in Abhängigkeit vom Alter entweder an Hand eines Stanley Mabo Somatometers im Stehen gemessen oder bei Kindern im Alter unter eineinhalb Jahren in liegender Position mittels einer appropriaten Messvorrichtung, einem Holzkistchen mit je nach Körperlänge des Kindes verstellbarer Fußleiste (maximale Präzision 0,1cm). Methode und Präzision der jeweiligen Verfahren entsprechen Empfehlungen der WHO (1995).

Die als beeinflussende Covariable mitzuerhebende Parasitämie bzw. Parasitendichte wurde mikroskopisch nach standardisierter Anfertigung eines dicken Tropfens ermittelt.

Weitere zur Analyse nötige, individuumbezogene Charakteristiken, wie Dorf- und Stratumzugehörigkeit, Geschlecht, Geburtsdatum, sozioökonomischer Status, etc. wurden zu Beginn der ersten Untersuchung in einem Interview des Haushaltsvorstandes erfragt.

2.9 Statistische Auswertung

Hilfsmittel

Zur Dateneingabe und -analyse wurden als Software Epi-Info 6,0 (CDC Atlanta, USA), Excel 7,0, sowie SPSS für Windows, Version 6.1.3 verwendet.

Datenkontrolle

Datenkontrolle bestand in der Anwendung eines Checkfile-systems während der Dateneingabe und einer anschließenden Konsistenzprüfung, innerhalb derer fehlende oder falsche Informationen entsprechend der Originalbögen korrigiert wurden.

Vorgehensweise

Die vorerst separat pro Untersuchung in Epi-Info-Dateien eingegebene Daten wurden zum Zweck der longitudinalen Auswertung pro Kind in einer Gesamtdatei zusammengefügt, wobei die Identifikationsnummer als jeweilige ordnungsgebende Kongruenzvariable diente. Unvollständige oder inkonsistente Datenreihen wurden aussortiert.

Als Basis der Interpretation der Resultate im Bezug auf den Einfluß der imprägnierten Vorhänge war die initiale Vergleichbarkeit von Kontroll- und Interventionsstratum im Hinblick auf Altersverteilung, Geschlechterverhältnis, epidemiologische und entomologische, sowie sozioökonomische Parameter zu belegen.

Die anschließende Analyse der hämatologischen Variablen erfolgte über sowohl parallelen, als auch longitudinalen Vergleich der mittleren PCV-Werte in Kontroll- und Interventionsgebiet unter Berücksichtigung der jeweiligen Konfidenzintervalle unter Anwendung des Student t-Test. Entsprechend wurden die Prävalenzen der verschiedenen definitionsgemässen Anämieschweregrade zwischen Kontroll- und Interventionsstratum in der zeitlichen Entwicklung verglichen. Unterschiedliche Proportionen wurden anhand von Kontingenztafeln dargestellt und mittels Chiquadrat-test auf Signifikanz untersucht.

Die Auswertung der anthropometrischen Daten erfolgte in ähnlicher Weise über Ermittlung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle von den Größen und Gewichten und der unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts zuordbaren z-Scores, sowie der abgeleiteten Minderwuchs- und Untergewichtsraten und anschließendem Vergleich zwischen den sich gegenüberstehenden Gruppen zu beiden Erhebungszeitpunkten. Da bei anthropometrischen Daten von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, konnte auch hier ein Student t-Test zum Vergleich der Proportionen angewandt werden. Unterschiede zwischen den Prävalenzen von Untergewicht und Längendefizit zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Erhebungszeitpunkten wurden wiederum mittels Kontingenztafeln ermittelt.

Das Procedere der Ermittlung von z-Scores hat gegenüber anderen Verfahren wie Angabe der Perzentilen oder der prozentualen Relation bzgl. des Standardmedians den Vorteil der linearen Kontinuität, sowie den der für alle Indizes gleichen und ist so die vorzuziehende Methode für Analysen populationsbezogener Daten (WHO 1995). Der Bezug auf NCHS-Standards, also der Vergleich einer Subpopulation mit internationalen Referenzdaten ist insofern zulässig, da das genetische Wachstumspotential relativ unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit weltweit übereinstimmt und eventuelle Variabilität geringfügig ist in Relation zu Differenzen aufgrund Einflüssen wie Gesundheits- und Ernährungszustand bzw.

sozioökonomischen Faktoren. Innerhalb unserer Studie liegt der Schwerpunkt ohnehin auf dem Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe und die jeweilige Beurteilung an Hand einer außenstehenden Standardpopulation ist nur Mittel zum Zweck.

Eine multifaktorielle Kovarianzanalyse wurde zur Untersuchung des Einflusses der Intervention auf den Hämatokrit und die jeweiligen z-Scores der anthropometrischen Daten unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht der Kinder durchgeführt.

2.10 Vorbereitungsphase

2.10.1 Mobilisation der Gemeinden

Nachdem das Studienvorhaben von der Ethik-Kommission der GTZ gebilligt und von den lokalen County- und Subcounty-Authoritäten die Erlaubnis zur Durchführung der Studie gegeben worden war, fand eine ausführliche Information der Bevölkerung statt. Auf Gemeindeversammlungen wurden die Dorfbewohner über Zweck und Ablauf des Projektes unterrichtet. Weiterhin dienten die Zusammenkünfte allgemeiner Aufklärung über Prävention und Behandlung der Malaria, sowie der Unterrichtung bzgl. Imprägnierungsvorgang und adäquatem Einsatz der Vorhänge. Eine anschließende Abstimmung zur Teilnahme wurde positiv entschieden.

Diskussionsversammlungen wurden abgehalten, um eventuelle Vorbehalte und Ängste gegenüber dem Projekt zu besprechen und um dem Studienteam ein Bild über den Wissensstand der Bevölkerung bzgl. Malaria zu vermitteln, um Schwerpunkte weiteren Informationsbedarfs zu erheben.

2.10.2 Imprägnierung der Vorhänge

Die Imprägnierung der Fenster-, Tür- und Wandvorhänge fand an einem zentralen Ort der Gemeinde statt und wurde von Personal der Vektorkontroll-Unit durchgeführt.

Um die paternalistische Eigenschaft eines solchen Programmes, d.h. die der Zuteilung von Finanzmitteln und Sachgeschenken immanent Herabsetzung der Eigenverantwortlichkeit der Bevölkerung zu minimieren, wurden nur diese Familien, die das gesetzte Mindestmaß von 4 Quadratmetern Stoff nicht eigenständig aufbringen konnten, mit entsprechenden Vorhängen ausgestattet. Die Imprägnierung wurde zum Zweck einer möglichst hohen Teilnehmerquote kostenfrei zur Verfügung gestellt und stand allen Dorfbewohnern gleichermaßen offen.

Der Imprägnierungsvorgang wurde vorschriftsmäßig durchgeführt: Die pharmakologisch empfohlene Dosis von Solfac EW050, einer 5g%igen Öl-Wasser-Emulsion von Cyfluthrin, zur Imprägnierung von Textilien liegt bei 1ml/m² Stoff, wobei die zur Applikation notwendigen Flüssigkeitsmengen mit dem Material der Vorhänge variieren: Für synthetische Textilien sind 130ml Wasser /m² ausreichend, während im Falle von Baumwollgewebe aufgrund der höheren Aufnahmekapazität 200ml/m² benötigt wurden. Während des Applikationsvorgangs, der zur Begrenzung inhalativer Aufnahme des Pyrethroids im Freien stattfand, trugen die Mitarbeiter Latexhandschuhe zur Prävention direkten Hautkontakts mit der Chemikalie. Auch die anschließende Trocknung der Stoffe geschah außerhalb der Häuser, idealerweise durch Ausbreitung auf ebenen, schattigen Grasflächen, um eine gleichmäßige Verteilung des Insektizids im Gewebe zu gewährleisten und eine Beeinträchtigung des Cyfluthrins durch UV-Strahlung zu verhindern.

Die Studienteilnehmer erhielten Instruktionen zur Anbringung der Vorhänge innerhalb ihrer Häuser dahingehend, die Stoffe entweder bei ausreichender Menge als Barriere vor Fenstern und Türen anzubringen, oder sie bei Vorhandensein von nur kleineren Quadratmeterzahlen als Wandbehang in direkter Nähe zu den Schlafstätten aufzuhängen.

2.10.3 Registrierung und Identifikation der Studienteilnehmer

Im Vorfeld der ersten Erhebung wurde jeder der ausgewählten Haushalte besucht, um die Zusammensetzung der Studienpopulation bzgl. bestimmter Charakteristika zu ermitteln und eine möglichst komplette Registrierung aller Teilnehmer sicherzustellen.

Erhebungen zu Alter, Geschlecht und Bildungsniveau, sowie Einkommensquelle des Haushaltsvorstandes wurden durchgeführt, weiterhin wurden Information zur Qualität des Hauses und sozioökonomischem Status der Familie eingeholt.

Jedes Kind im Alter bis zu zehn Jahren erhielt eine numerierte Identifikationskarte mit seinem Namen, Geschlecht und Alter, sowie seinen Daten zu Dorf- und Haushaltszugehörigkeit versehen zur exakten Identifizierung jedes Kindes während der Datenerhebung.

2.11 Interventionsphase

Diese Phase diente der Erhebung epidemiologischer und entomologischer Daten (nähere Erläuterung siehe Kilian, Köhler: noch nicht veröffentlicht), sowie der des Einflusses der imprägnierten Vorhänge auf die Anämieprävalenz und den körperlichen Entwicklungsstatus der Kinder, um über eine longitudinale Beobachtung der Vergleichsgruppen die Effektivität dieser Interventionsmassnahme innerhalb der Malariakontrolle zu evaluieren.

Während dieses Zeitraumes wurden die Studienhaushalte regelmäßig von einem im Vorfeld designierten und in medizinischen Grundlagen ausgebildeten Dorfassistenten betreut, dessen Aufgaben neben einer allgemeinen Gesundheitsfürsorge, insbesondere der Malariadiagnostik außerhalb der Querschnitterhebungen in Compliancekontrolle und Mobilisation der Probanden vor den Untersuchungsterminen bestand.

2.11.1 Initiale Datenerhebung

Zur Definition eines exakten Ausgangszeitpunktes, vor allem im Hinblick auf die epidemiologische Zielvariable der Reinfektionsdauer, wurde bei jedem Studienteilnehmer nach allgemeiner körperlicher Untersuchung und Anamnese eine initiale Parasitenclearance mittels einer altersentsprechenden Einmaldosis Sulfadoxin-Pyrimethamin durchgeführt. Zudem fanden Messungen von Gewicht, Körpergröße und Temperatur statt. Blutentnahme mittels Fingerprick diente der Hämatokritbestimmung und mikroskopischer Untersuchung auf Plasmodien.

2.11.2 Folgeuntersuchung

Nach einer Dauer eines halben Jahres (20 Wochen) wurden erneut Datenerhebungen bzgl. Parasitämie und Anämie, sowie bzgl. der anthropometrischen Parameter durchgeführt.

2.12 Ethik

Die Studie wurde unter Berücksichtigung der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der „International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies“ (WHO 1991) geplant und durchgeführt.

Zustimmung der Gemeinden und individuelle Einwilligung

Im Zentrum ethischer Überlegungen stehen Lebensqualität und Würde des Menschen. Die Autonomie der Probanden muß respektiert werden, d.h. die selbstbestimmte Entscheidung zur Teilnahme muß gewährleistet sein. Daraus resultiert auch eine Verpflichtung zu umfassender Aufklärung und Information der Studienteilnehmer.

Nach offizieller Zustimmung der County- und Subcountyauthoritäten zur Durchführung der Studie wurden die Bewohner und Repräsentanten der ausgewählten Dörfer detailliert über Vorgehen und Zweck des Vorhabens informiert, die Freiwilligkeit der Teilnahme wurde betont. Die individuelle Entscheidung wurde hier im Falle von minderjährigen Probanden auf die Eltern bzw. den Haushaltsvorstand übertragen.

Vertraulichkeit der Daten

Die Anonymität der erhobenen Daten wurde durch Ersatz der Namen durch codierte Identifikationsnummern je Teilnehmer gewährleistet.

Maximaler Benefit bei geringstmöglicher Gefährdung

Die Prinzipien der Gerechtigkeit fordern eine gleiche Verteilung von Nutzen und Risiken für alle Teilnehmer des Projektes.

Die statistische Interpretation der Daten basiert in Kohortenstudien auf der Gegenüberstellung von Interventions- und Kontrollstratum und impliziert somit, daß nur die Hälfte der Gemeinden in der Evaluationsphase über imprägnierte Vorhänge verfügt. Im Anschluß an diese zwölfmonatige Periode steht die Imprägnierung jedoch allen gleichermaßen offen. Eine kostenfreie Gesundheitsfürsorge und medizinische Behandlung ist in beiden Gruppen durch den jeweils pro Dorf designierten Assistenten und das Studienteam gewährleistet. Auch die Auswahl von kostengünstigeren Vorhängen anstelle von Bettnetzen als Interventionsmassnahme wurde im Hinblick auf die Eigenfinanzierbarkeit durch die Teilnehmer für einen möglichst weitreichenden Zugang aller Haushalte unabhängig von ihrem sozioökonomischen Status getroffen.

Epidemiologische Praxis und Forschung basieren hauptsächlich auf Beobachtung und erfordern nicht mehr invasive Maßnahmen als Befragungen oder Routineuntersuchungen und implizieren minimale Risiken für die Studienprobanden. Trotzdem ist eine Nutzen-Risiko-Abschätzung jeder Studie unabdingbar. Mögliche Quellen der Gefährdung oder Beeinträchtigung der Probanden können der Einsatz des Insektizids bzw. von Fansidar zur initialen Parasitämieclearance darstellen oder aus der Blutentnahme resultieren.

Pyrethroide werden seit den 80er Jahren mit guten Resultaten in Vektorkontrollprogrammen eingesetzt und zählen zu der ungefährlichsten Kategorie innerhalb der Insektizide. Cyfluthrin ist eine relativ neue Substanz dieser Stoffklasse. Es wurde eingehend im Auftrag der Bayer AG auf seine biochemischen und pharmazeutischen, sowie toxikologischen Stoffeigenschaften hin geprüft. Sowohl diese experimentellen Labordaten (Review Boman

1995), als auch Ergebnisse erster Feldstudien (Hesse 1994, Sharma, Yardav 1995) belegen seine vorzügliche Eignung als insektizides Imprägniermittel im Dienste der Vektorkontrolle. Auch wenn Langzeitschäden durch das verwandte Imprägniermittel momentan nicht mit hundertprozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden können (Tippe 1993), werden Pyrethroide als sicher eingestuft und durch die WHO für Malariakontrollmassnahmen als appropriat empfohlen (WHO 1985).

Zur Prävention von vermeidbaren Nebenwirkungen wurden die Studienteilnehmer ausführlich über die Handhabung der Substanz und der imprägnierten Vorhänge unterrichtet.

Unter diesen Voraussetzungen liegt eine Nutzen-Risiko-Abwägung deutlich auf der Seite der Vorteile einer erhofften Verringerung der Malariainfektionen, abgesehen von der Reduktion anderer lästiger Insekten und durch sie übertragener Krankheiten.

Sulfadoxin-Pyrimethamin wurde innerhalb der Studie zur initialen Parasiten clearance als Voraussetzung einer statistischen Auswertbarkeit der Reinfektion eingesetzt. Diese Vorgehensweise impliziert auch die Behandlung von parasiten negativen Probanden. Die Legitimation dieses Vorgehens liegt in der Unmöglichkeit eines mikroskopischen Screenings von über 1000 Objektträgern an nur einem Tag zu Beginn der Studie. Zudem ist eine Parasitendiagnostik aus Blutproben erst am 6.-9.Tag postinfectionem möglich, auch Antikörper sind frühestens nach 6-10 Tagen nachweisbar. Ein mikroskopisches Screening würde also eine hohe Rate falsch negativer Testergebnisse beinhalten, die anschließend irrtümlicherweise als Reinfektion registriert würden. Demgegenüber steht bei medikamentöser Clearance eine nicht 100%ige Effizienz von Fansidar, die bzgl. der Berechnung der Reinfektionsrate durch eine Ausselektion von Patienten mit resistenten Plasmodium falciparum Stämmen (symptomatische Reinfektion innerhalb der ersten sieben Studientage) kompensiert werden muß.

Ein Bestandteil des Fansidar, ein Sulfonamid kann bei prädisponierten Personen zu allergischen Reaktionen (SCAR, severe cutaneous adverse reactions, Erythema multiforme) führen. Allerdings ist die Häufigkeit eines kutanen Hypersensibilitätssyndroms sehr gering, sie wird mit 1,1 pro 1 Million Anwendungen (Sturchler 1993) beziffert. Dieses Risiko ist im Vergleich zu dem Gewinn aus der Behandlung bei der hohen Prävalenz von Parasitämie (80%) im Studiengebiet minimal. Das Pharmakon ist allgemein als sicher anerkannt und von der National Drug Authority Uganda als Antimalariamittel empfohlen. Das Medikament wurde den Probanden erst nach anamnestischem Ausschluß einer Hypersensibilität unter Beaufsichtigung des Untersuchungsteams verabreicht.

Die Blutabnahme zur Hämatokrit-Bestimmung erfolgte mittels Fingerprick mit sterilen Lanzetten, einer minimal invasiven Methode, die bei ordnungsgemäßer Durchführung keine Gesundheitsrisiken beinhaltet.

Der Nutzen der Studie wurde in den vorherigen Ausführungen schon detailliert beschrieben. Zusammenfassend basiert er auf der Reduktion der Malariatransmission, d.h. Morbidität und Mortalität, und assoziierter Langzeitschäden wie Entwicklungsretardierung bei Kindern. Zusätzlich beinhaltet der Studienaufbau eine allgemeine Gesundheitsaufklärung der Bevölkerung bzgl. Malariapathogenese und -prävention und impliziert als längerfristiges Ziel ein sich selbst tragendes Reimprägnierungssystem. Diese Erfolge dienen primär dem Individuum, längerfristig profitiert jedoch auch das Gemeinwohl durch die reduzierte finanzielle Belastung des Gesundheitssystems und die höhere Produktivität einer weniger geschwächten Bevölkerung aufgrund einer niedrigeren Rate von krankheitsbedingten Arbeitsausfällen. Zusätzlich unterstützt die Etablierung eines sich selbst tragenden Reimprägnierungssystems die ökonomische Entwicklung.

Die Vorteile von imprägnierten Vorhängen im Vergleich zu anderen Interventionsmaßnahmen

wie Residualspraying mit DDT oder großflächiger Applikation von Insektiziden an Brutplätzen sind die niedrigere Resistenzrate der Vektoren gegenüber Pyrethroiden, die geringere Beeinträchtigung des ökologischen Gleichgewichts und das geringere Nebenwirkungsrisiko.

Interessenkonflikt

Ein potentieller Interessenkonflikt liegt in der Beteiligung der Bayer AG als Entwickler und Produzent von Solfac EW 050 an der Studienfinanzierung, während Ergebnisse der Studie die Vermarktungsaussichten der Substanz in Uganda maßgeblich beeinflussen können. Die Durchführung und Auswertung der Studie lag jedoch ausschließlich in Händen von unabhängigem Personal, nur in die Planung des Projektes floß Fachberatung von Seiten der Bayer AG mit ein. Objektivität der Studienaufführung und optimaler Einsatz des Imprägniermittels waren durch das für die Durchführung verantwortliche Team gewährleistet.

3. Resultate

3.1 Teilnahme der Studienpopulation

Im Rahmen der Ersterfassung der Studienpopulation wurden insgesamt 915 komplette Datenreihen aller Kinder im Alter bis zu zehn Jahren innerhalb der ausgewählten Haushalte erfaßt. An der Erhebung nach einem halben Jahr nahmen 855 Kinder teil. Zur Auswertung des Interventionserfolges standen nach einem Konsistenzcheck bzgl. der hämatologischen Variablen 794 Datenpaare aus beiden Untersuchungen zur Verfügung, entsprechend bzgl. der anthropometrischen Parameter 791 bzw. 769 Paare aus den Größen und Gewichten zuordbaren z-Scores. Somit wurde die erwartete Teilnehmerzahl von 800 Kindern annähernd erreicht, die für eine ausreichende statistische Aussagekraft benötigte Größe der Studienpopulation war zu jedem Erhebungszeitpunkt gewährleistet.

3.2 Homogenität der Ausgangsdaten in den Vergleichsgruppen

Die zu Beginn der Studie erfaßte Studienpopulation verteilte sich mit 456 zu 459 Kindern auf Interventions- und Kontrollgebiet. Somit lag ein ausgeglichenes Zahlenverhältnis der Vergleichsgruppen vor.

Eine komparative Analyse der Ausgangsdaten von Interventions- und Kontrollpopulation ergab keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung ($X^2=0,12/DF=1/p=0,72$), sowie Alterszusammensetzung ($t=0,46/p=0,64$). Auch die sozioökonomische Schichtung gemessen an einem aus Besitzstand der Hausgemeinschaft und Bildungsniveau sowie Erwerbstätigkeit des Haushaltsvorstandes zusammengesetzten Index ist in beiden Strata vergleichbar ($p=0,85$).

Die Qualität der Häuser bzgl. der Zugänglichkeit für Moskitos unterschied sich nicht. Ausgehend von den entomologischen Parametern der innerhäuslichen Vektordichte (Kontrolle: 2,6 (2,2-3,1) / Intervention: 3,7 (3,2-4,2) Vektoren pro Person pro Nacht) und der entomologischen Inokkulationsrate (Kontrolle: 1,3 / Intervention: 2,2 infektiöse Stiche pro Woche), sowie der Parasitämieprävalenzen (Kontrolle: 76,2% (72,1-80,0%) / Intervention: 73,3% (68,9-77,3%)) kann auf eine vergleichbare holoendemische Transmissionssituation in beiden Arealen geschlossen werden.

Die als Zielvariablen dienenden Parameter des Hämatokrits, sowie der anthropometrischen Variablen Größe und Gewicht zeigten keine signifikant unterschiedliche Verteilung auf die beiden Behandlungsgruppen (Hkt: $t=0,21/p=0,83$; Größe: $t=0,61/p=0,54$; Gewicht: $t=1,22/p=0,22$). Auch die den Körpergewichten zuordbaren z-Scores zeigten keinen signifikanten Unterschied innerhalb der Vergleichsgruppen ($t=1,72/p=0,85$). Die sich aus den altersbezogenen Größen ableitenden z-Scores differierten allerdings bei einer schlechteren Ausgangslage der Interventionsgruppe mit einem Durchschnittswert von -2,11 zu -1,87 auf der Kontrollseite ($t=2,09/p=0,037$).

Die den Vergleichsgruppen zugeordneten Studienpopulationen erfüllen somit mit Einschränkung bzgl. der Körpergrößen die Voraussetzung der initialen Vergleichbarkeit (Tab.1). Da der Erfolg der Intervention an den relativen Veränderungen im zeitlichen Verlauf gemessen wurde (s.u.) ist eine zuverlässige Aussagefähigkeit unabhängig von den absoluten Ausgangswerten möglich.

Tab. 1 : Homogenität der Ausgangsdaten in den Vergleichsgruppen

		Intervention n = 459	Kontrolle n = 456	Testwert	p-Wert
Ø - Hkt / SD		31,73 / 5,34	31,80 / 4,86	t = 0,21	0,837 n.s.
Anämie- prävalenz	leicht	235 = 51,5%	240 = 52,3%	X ² = 0,075 DF = 1	0,78 n.s.
	moderat	23 = 5,0%	28 = 6,1%		
	schwer	4 = 0,9%	0 = 0%		
Ø Gw/Gr-z-Score		-0,15 / 1,18	-0,26 / 1,07	t = 1,72	p = 0,085 n.s.
Unter- gewichts- prävalenz	leicht	17 = 3,7%	12 = 2,6%	X ² = 2,15 DF = 1	p = 0,14 n.s.
	schwer	8 = 1,8%	4 = 0,9%		
Ø Gr/A-z-Score		-2,10 / 1,66	-1,87 / 1,69	t = 2,09	p = 0,037 s.
Minder- wuchs- prävalenz	leicht	114 = 25,0%	132 = 28,8%	X ² = 0,41 DF = 1	p = 0,52 n.s.
	schwer	110 = 24,1%	92 = 20,0%		

Ø = Durchschnitt SD = Standardabweichung
n = Anzahl der Gruppenmitglieder Df = Freiheitsgrade
n.s. = nicht signifikant s = signifikant

Angegeben sind die Durchschnittswerte von Hkt bzw. Gewichts-zu-Größen-z-Scores und Größen-zu-Alter-z-Scores, sowie die Prävalenzen von Anämie, Untergewicht und Minderwuchs jeweils gestaffelt nach Schweregraden und getrennt für Interventions- und Kontrollseite zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Die statistische Untersuchung ergab bis auf die Größe-zu-Alters-z-Scores keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionspopulation.

3.3 Eigenschaften der Vorhänge

Die durchschnittliche Größe der zur Imprägnierung gebrachten Stoffe lag bei 5,4m² (95% CI 4,5-6,2). Nach zusätzlicher Ausstattung der Familien, die das geforderte Mindestmaß von 4qm nicht selbständig aufbringen konnten, ergab sich ein Mittelwert von 6,1qm (95% 5,7-6,6). Das Vorhangmaterial war in 46,5% der Haushalte Synthetik, in 34,3% der Fälle wurden Baumwollstoffe verwandt und in den restlichen 19,2% kamen beide Textilarten zum Einsatz. Die Cyfluthrinkingonzentrationen der Vorhänge schwankten zu Beginn der Studie recht eng um die Zieldosis von 50mg/qm, wobei sie in den synthetischen Materialien im Allgemeinen etwas höher lag. Auch nach drei Monaten wurden noch hohe Werte gemessen mit einem Konzentrationsverlust von nur 13,9mg/m² für Synthetik und 3,8mg/m² im Fall von Baumwollvorhängen.

Eine genaue Erhebung des Einsatzmodus der Fenster- oder Wandbehänge ist für die zweite Phase des Projektes geplant.

3.4 Analyse der Ausgangsdaten der Gesamtpopulation

Hämatologie

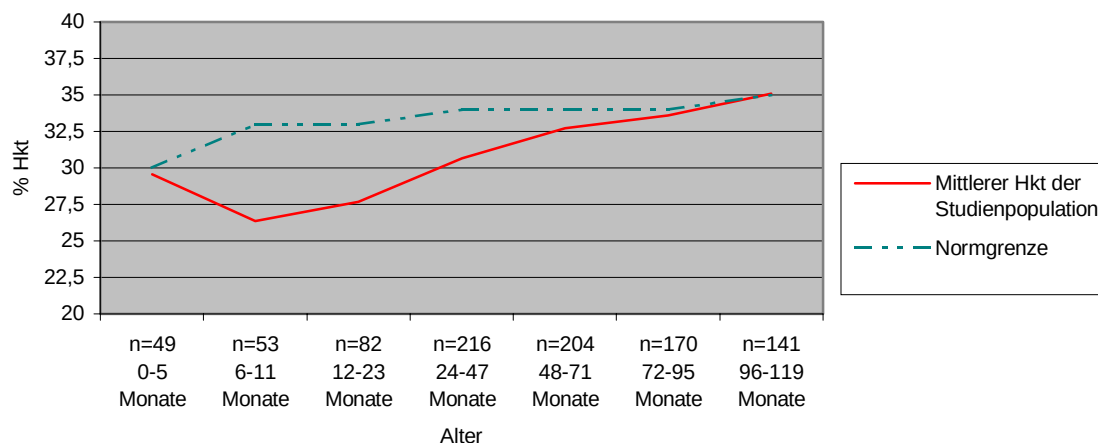
Mit einem durchschnittlichen Hämatokrit der gesamten Studienpopulation von 31,7% lag ein Großteil der Kinder unter dem von der WHO als Grenzkriterium zur Anämiediagnostik empfohlenen Niveau.

Die Berechnung dieses Wertes differenziert nach Alterskategorien zeigt in der Gruppe der 6-48 Monate alten Kindern einen Tiefpunkt um die 27%, während ab dem Alter von 8 Jahren mit einem Durchschnitts-Hämatokrit von über 35% mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer einen Wert innerhalb des Normbereichs erreicht (Abb. 1).

Entsprechend der gegebenen Definitionen waren innerhalb der Gesamtpopulation mit 530 Kindern 57,9% als anämisch einzustufen, davon 475 (51,9%) als geringe, 51 (5,6%) als mittelschwere und 4 (0,4%) als schwere Anämie.

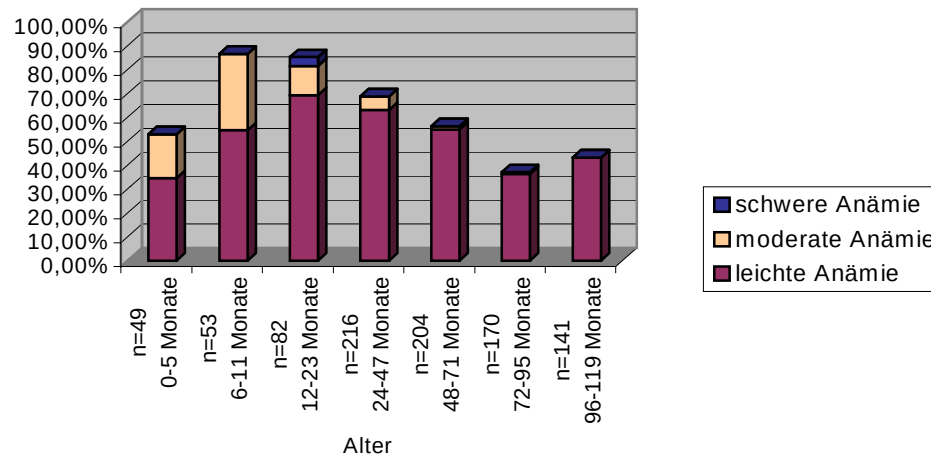
Parallel zu der Altersverteilung des Hämatokrits fanden sich bei einer kontinuierlichen Abnahme der Anämieprävalenzen nach den ersten sechs Lebensmonaten von 86,8% bei den ½-1-jährigen bis hin zu 37,1% im Alter von 6-8 Jahren bei den Kindern bis zu einem Alter von 2 Jahren die höchsten Prävalenzwerte von moderater und schwerer Anämie, während in den höheren Altersstufen über 6 Jahren (mit Ausnahme eines einzigen Falles) diese Diagnosen gar nicht gestellt wurde (Abb. 2).

Abbildung1: Altersbezogener Hämatokrit-Verlauf der Gesamtpopulation



Zu Studienbeginn liegt der innerhalb der Gesamtpopulation für die einzelnen Alterskategorien gebildete Durchschnittswert des Hämatokrits außer in der Gruppe der 8-10jährigen unterhalb der Grenze des Normbereichs.

Abbildung 2: Altersbezogene Anämieprävalenzen der Gesamtpopulation



Die Staffelung der Anämieprävalenz nach Schwerekategorien zeigt zu Studienbeginn eine starke Belastung über alle Altersklassen hinweg mit einer besonders hohen Anämierate bei den Kleinkindern in einem Alter von sechs Monaten bis zu vier Jahren.

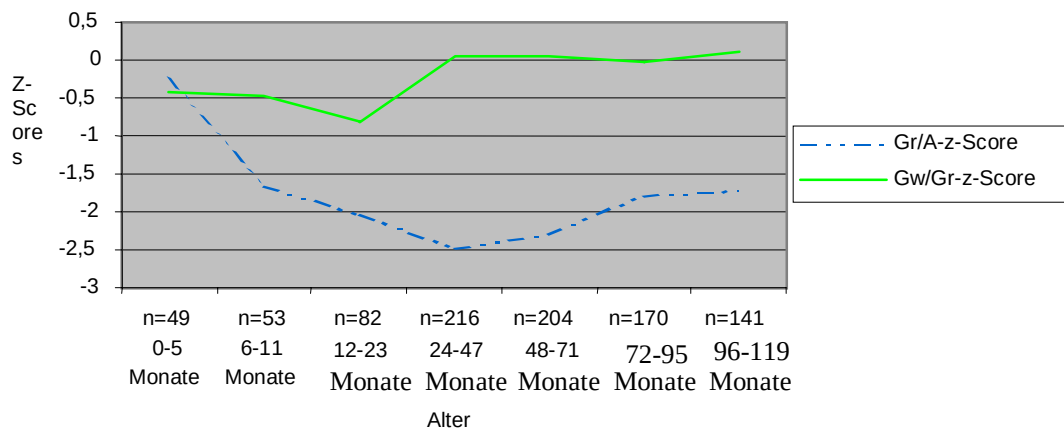
Anthropometrie

In der Betrachtung der Gesamtpopulation liegen deren durchschnittliche z-Scores im negativen Bereich mit $-1,99$ für das Mittel der altersabhängigen Größen-z-Scores bzw. mit $-0,09$ für den auf die Größen bezogenen Gewichts-z-Score. Die nach Alterskategorien differenzierte, graphische Darstellung vermittelt eine allgemeine Entwicklungsretardierung, wobei das Defizit bei den Körperlängen mit einem Mittelwert von fast zwei Standardabweichungen unter der Normgröße im Vordergrund steht. Bezogen auf das Gewicht ist ein wesentlich geringeres Defizit zu verzeichnen: Ab dem Alter von zwei Jahren werden Sollwerte erreicht, wobei nicht außer Acht zu lassen ist, daß diese Werte auf die verminderten Körpergrößen bezogen sind, insgesamt also dennoch eine Mangelentwicklung widerspiegeln (Abb. 3).

Die Ermittlung der Prävalenzen von Körpergrößen- und Gewichtsdefizit differenziert nach leichter ($z < -2$) und schwerer Retardierung ($z < -3$) ergab folgende Werte: 246 Kinder (26,9%) wiesen ein geringes und 202 (22,1%) ein schweres Größendefizit auf, während 29 (3,2%) als leicht sowie 12 (1,3%) als schwer untergewichtig (bzgl. der Körpergröße) einzustufen waren.

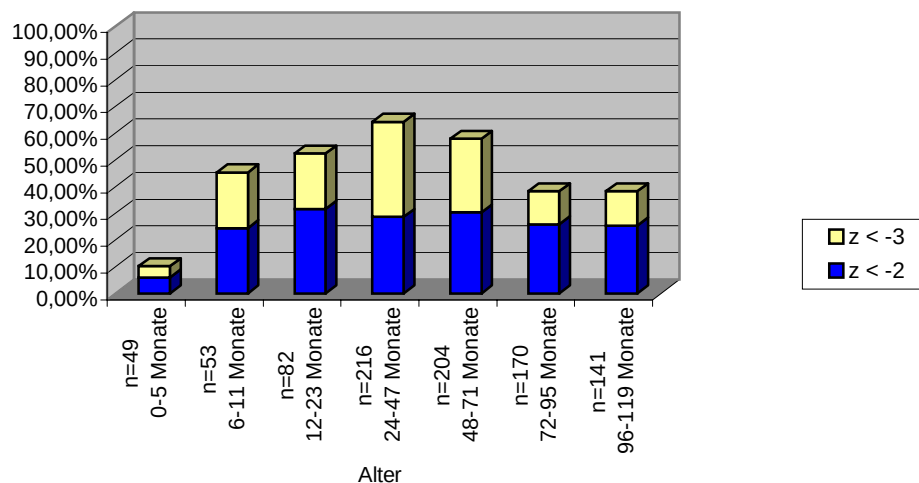
Differenziert nach den einzelnen Alterskategorien ergaben die Prävalenzzahlen eine besonders hohe Rate des Minderwuchses bei den 2-4-jährigen, während sich eine Auszehrung besonders beim den Kindern im Alter von $\frac{1}{2}$ bis 2 Jahren manifestiert (Abb. 4 und 5).

Abbildung 3: Verlauf von Größe/Alter-z-Score und Gewicht/Größe-z-Score der Gesamtpopulation im Bezug auf Alterskategorien



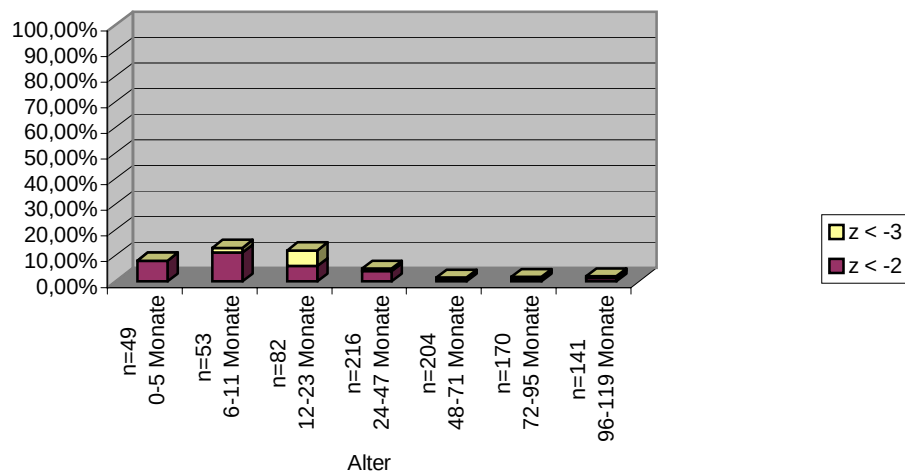
Zu Studienbeginn liegen die innerhalb der Gesamtpopulation für die einzelnen Alterskategorien gebildeten Durchschnittswerte des Größen-zu-Alter-z-Score (Gr/A-z-Score) über alle Altersklassen hinweg unterhalb des den Mittelwert der Standardpopulation markierenden 0-z-Scores, während der Gewichts-zu-Größe-z-Score (Gw/Gr-z-Score) ab der Gruppe der 2-4-jährigen aufwärts sich annähernd mit diesem Mittelwert deckt, also eine bzgl. dieses Parameters unauffällige Population widerspiegelt.

Abbildung 4: Altersbezogene Prävalenzen von Minderwuchs in der Gesamtpopulation



Die nach Schweregraden gestaffelten Prävalenzen von Minderwuchs zeigt zu Studienbeginn eine Belastung über alle Altersklassen hinweg mit einem Anstieg der Gesamtrate bis zu den 2-4-jährigen und nachfolgend in den höheren Altersklassen wieder mäßig fallenden Häufigkeiten.

Abbildung 5: Altersbezogene Prävalenzen von Untergewicht in der Gesamtpopulation



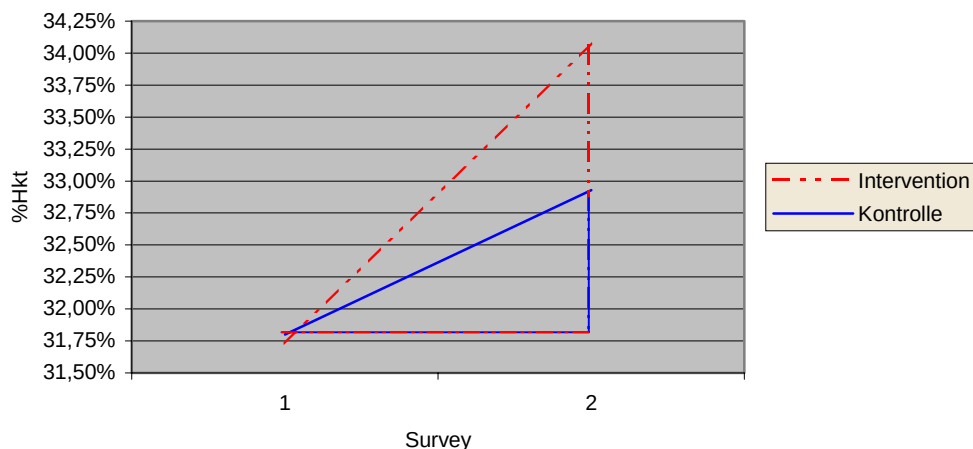
Die nach Schweregraden gestaffelten Prävalenzen von Untergewicht spiegelt den Verlauf des Durchschnittswertes des zugehörigen z-Scores wieder mit insgesamt niedrigen Raten in allen Alterskategorien, insbesondere ab einem Alter von 4 Jahren.

3.5 Analyse der Daten der Folgerhebung und des Interventionseinflusses

Hämatologie

Nach einem halben Jahr Interventionsdauer waren durchschnittliche Hämatokritwerte von 34,1% auf der Interventionsseite im Vergleich zu 32,9% im Kontrollgebiet zu verzeichnen. Die pro Behandlungsgruppe ermittelte Differenz der einzelnen Hämatokritwerte im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangsdaten ergab mit einem Zuwachs von 1,01% zu 2,38% in Kontroll- bzw. Interventionsgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgebieten zugunsten der Vorhanggruppe ($t=-3,9/ p<0,001$) (Abb. 6).

Abbildung 6: Zeitliche Hämatokritentwicklung innerhalb der Vergleichsgruppen

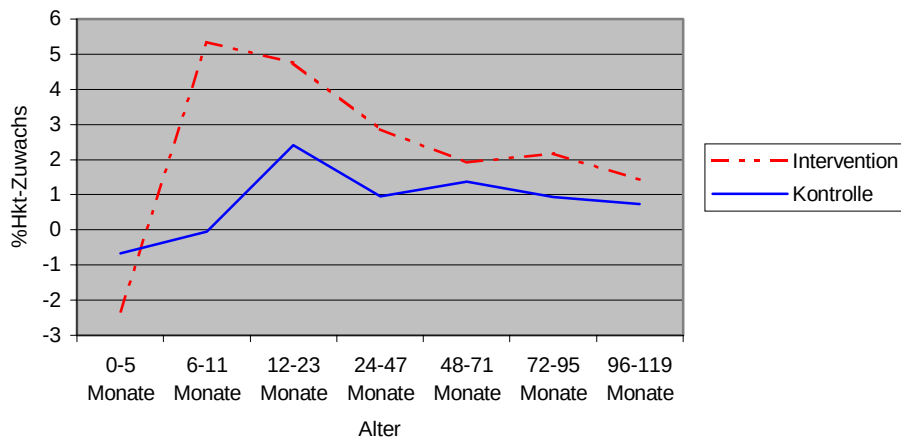


Aufgetragen sind die jeweiligen Hkt-Durchschnittswerte pro Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt. Die Steigungen der Geraden spiegeln den Hkt-Zugewinn wieder. Nach recht homogener Ausgangslage zum Studienbeginn konnte durch die imprägnierten Vorhänge ein signifikant von der Kontrollgruppe differierender Zuwachs des Hkt erzielt werden. Auf den auch in der Kontrollgruppe interventionsunabhängig zu verzeichnenden Gewinn wird im Rahmen der anschließenden Diskussion noch eingegangen.

In der multifaktoriellen Covarianzanalyse ergab sich ein deutlicherer Effekt der Interventionsmaßnahme bei Jungen mit einem durchschnittlichen Hämatokritzuwachs von 2,12% im Vergleich zu einem Wert von 1,33% bei Mädchen ($p=0,024$), jedoch war kein linearer Einfluß des Alters auf das Ausmaß des Profites zu verzeichnen ($p=0,183$).

Zwischen einzelnen Alterskategorien allerdings war ebenfalls ein unterschiedlicher Anstieg des Hämatokrits zu belegen ($t=5,32/ p<0,0001$). Die graphische Darstellung des Hkt-Zuwachses in den beiden Behandlungsgruppen im Bezug auf das Alter zeigt einen Gipfel bei den ½-1-jährigen und eine Abflachung mit zunehmendem Alter. Zudem war ein negativer Wert, also ein geringerer Hämatokrit bei den Säuglingen bis zu einem halben Jahr nach der Interventionsphase zu verzeichnen (Abb. 7).

Abbildung 7: Hämatokritzuwachs innerhalb der Behandlungsgruppen im Bezug auf Alterskategorien



Die nach Alterskategorien unterscheidende Darstellung der jeweiligen Hkt-Zugewinne in Kontroll- und Interventionsgruppe zeigt einen außer in der Gruppe der bis zu sechs Monate alten Kinder einen größeren Zugewinn in der Vorhanggruppe, sowie in beiden Behandlungsgruppen parallel den stärksten Zuwachs bei den besonders von Anämie belasteten jüngeren Kindern um das Alter von zwei Jahren.

Anhand der Anämieprävalenzen schlägt sich der Interventionseinfluß in einem günstigeren Verhältnis von gebesserten Fällen zur Anzahl der Zustandsverschlechterungen in der Interventionsgruppe (138 zu 49) im Vergleich zur Kontrollgruppe (101 zu 66) nieder (Tab. 2 und 3).

Tabelle 2: Kontingenztafel der Anämieprävalenzen der Kontrollgruppe

Erhebung2 \ Erhebung1	keine Anämie	Leichte Anämie	moderate Anämie	Schwere Anämie
keine Anämie	107	53	4	0
leichte Anämie	82	107	9	0
moderate Anämie	4	15	3	0
schwere Anämie	0	0	0	0

Tabelle 3: Kontingenztafel der Anämieprävalenzen der Interventionsgruppe

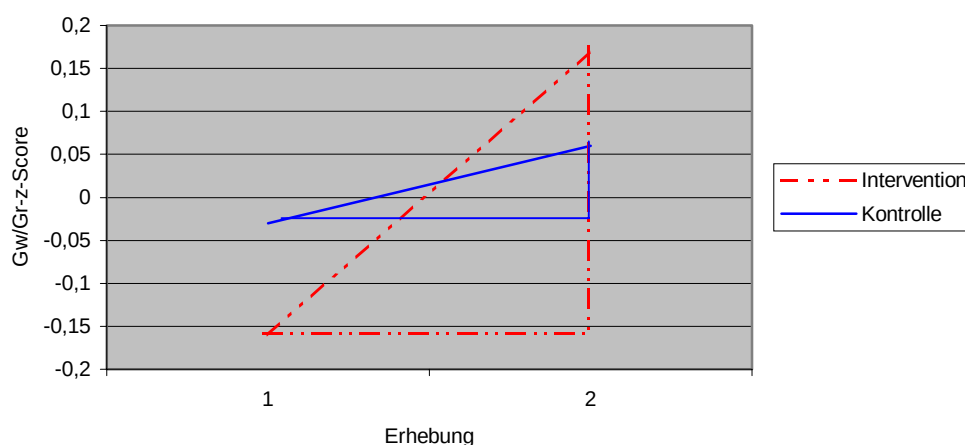
Erhebung2 Erhebung1\	Keine Anämie	Leichte Anämie	moderate Anämie	Schwere Anämie
keine Anämie	128	41	2	0
leichte Anämie	120	92	5	0
Moderate Anämie	4	10	3	1
Schwere Anämie	3	1	0	0

Angegeben sind die sich aus der Kombination der Schwere Kategorien von Anämie jeweils zu beiden Erhebungszeitpunkten ergebenden Fallzahlen. Dabei entspricht die sich aus den oberhalb der doppelt umrandeten Kästchen ergebende Summe der Anzahl der Kinder, die einer schwereren Anämiekategorie zugeteilt werden mußten, während die Kästchen unterhalb dieser Äquivalenzebene für Verbesserung stehen.

Anthropometrie

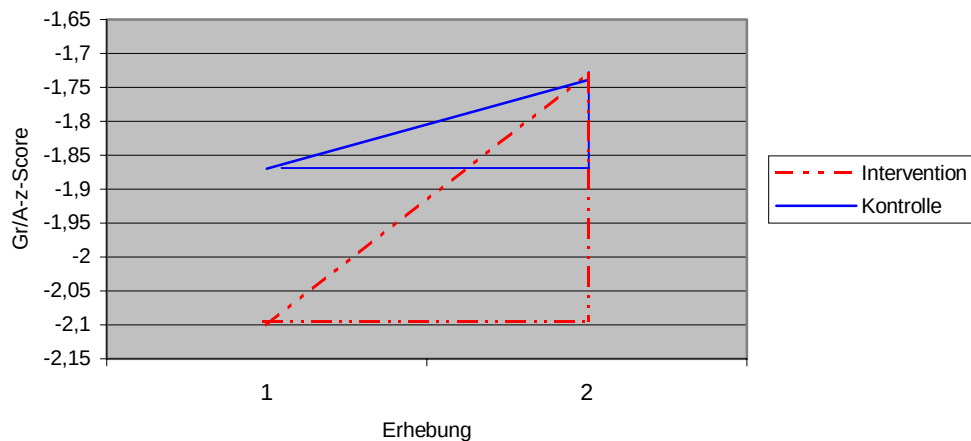
Die durchschnittlichen z-Scores des Körpergewichts im Bezug auf die Größe wurden nach einem halben Jahr mit +0,17 für die Interventionsgruppe, sowie mit +0,06 für die Kontrollgruppe ermittelt. Entsprechend ergaben sich durchschnittliche Größe-zu-Alter-z-Scores von -1,74 bzw. -1,73. Für den Anstieg dieser Parameter von der initialen Untersuchung bis zur Halbjahrserhebung (graphisch denkbar als Steigungsdreiecke in den unten gegebenen Diagrammen) war bzgl. des Gewicht-zu-Größe-z-Scores mit Werten von 0,09 auf der Kontroll- zu 0,36 auf der Interventionsseite ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu verzeichnen ($t = -2,77/p = 0,006$) (Abb. 8). Bei der Körpergröße ergab sich bei einem Verhältnis des z-Score-Zuwachses von 0,07 in der Kontrollgruppe zu 0,37 unter Interventionseinfluß aufgrund der relativ hohen Standardabweichungen ein nicht so deutlicher, dennoch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ($t = -2,11/p = 0,035$) (Abb. 9).

Abbildung 8: Zeitliche Entwicklung der Gewicht-zu-Größe-z-Scores innerhalb der Vergleichsgruppen



Dargestellt ist die Entwicklung der Durchschnitts-z-Scores pro Behandlungsgruppe vom Studienbeginn bis nach einem halben Jahr Interventionsdauer. Die Kinder der Interventionsgruppe zeigten bei der ersten Erhebung eine, wenn auch nicht signifikant unterschiedliche, aber dennoch schlechtere Ausgangslage im Vergleich zu den Teilnehmern der Kontrollgruppe. Zwar konnte über den Zeitraum der Studiendauer auch die Kontrollgruppe einen interventionsunabhängigen Zuwachs verzeichnen (worauf in der Diskussion noch eingegangen wird), jedoch war der Gewinn der Interventionsgruppe wesentlich größer, so daß sich die dargestellten Graphen schneiden und sich rechnerisch eine Signifikanz bzgl. dieser unterschiedlichen Entwicklung ergab.

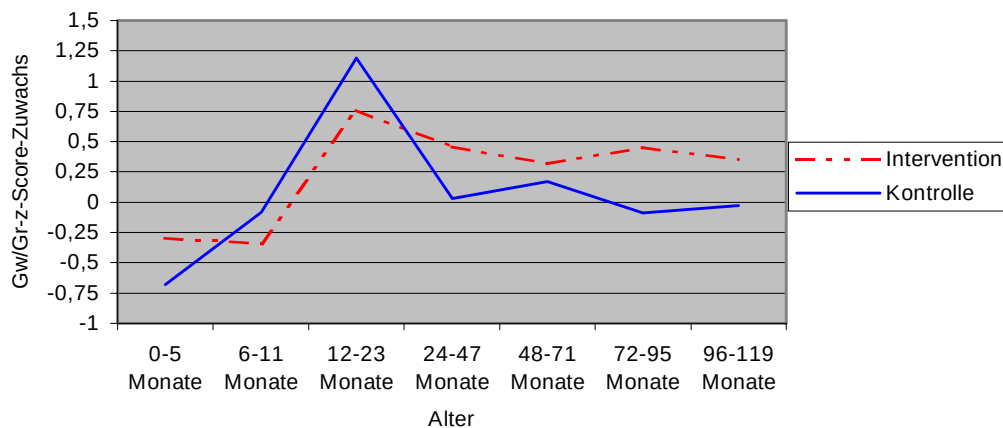
Abbildung 9: Zeitliche Entwicklung der Größe-zu-Alter-z-Scores innerhalb der Vergleichsgruppen



Die durchschnittlichen Größe-zu-Alter-z-Scores differierten zu Beginn der Studie bei einer schlechteren Ausgangslage der Interventionsgruppe. Neben dem in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen über das halbe Jahr zu verzeichnenden Zugewinn (siehe hierzu auch den entsprechenden Abschnitt der Diskussion) konnten die Kinder der Interventionsseite durch die imprägnierten Vorhänge einen zusätzlichen Zuwachs erzielen, der trotz der relativen Angleichung zu einem signifikant unterschiedlichen Ergebnis bzgl. der jeweiligen z-Score-Differenzen (in der Steigung der Graphen repräsentiert) führte.

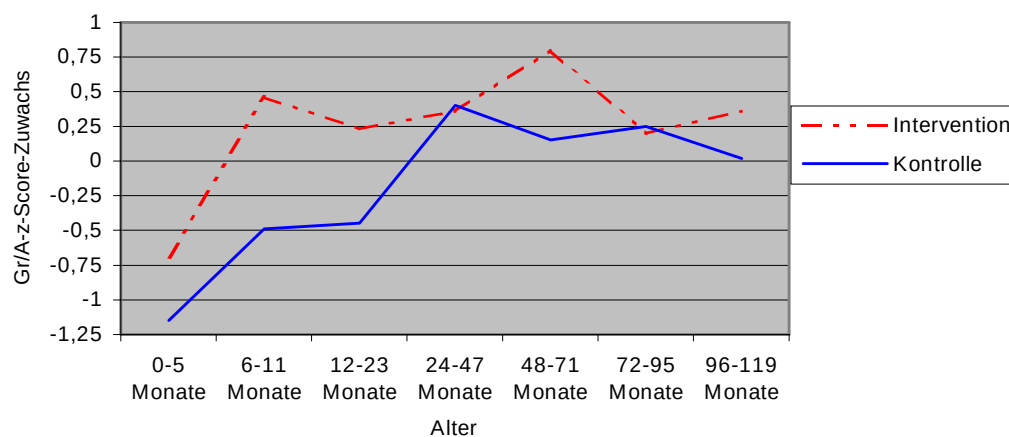
In der multifaktoriellen Covarianzanalyse war eine lineare Korrelation der Entwicklung beider anthropometrischer z-Scores innerhalb des Zeitraumes zwischen den Erhebungen bzgl. des Alters nicht nachzuweisen, ebenso ergab sich keine unterschiedliche Entwicklung innerhalb der Geschlechtergruppen. Jedoch unterschieden sich die innerhalb der einzelnen Alterskategorien zu verzeichnenden z-Score-Differenzen der zu beiden Untersuchungsterminen erhobenen Daten signifikant (Gw/Gr-z-Score: $t=5,77/p<0,0001$; Gr/A-z-Score: $t=2,82/p=0,01$) (Abb. 10 und 11).

Abbildung 10: Zuwachs des Gewicht/Größe-z-Scores innerhalb der Behandlungsgruppen im Bezug auf Alterskategorien



Dargestellt ist die z-Score-Differenz zwischen beiden Erhebungszeitpunkten getrennt nach Kontroll- und Interventionsgruppe. Die Aufschlüsselung der Gw/Gr-z-Score-Zugewinne nach Alterskategorien zeigt, daß besonders die Kinder ab einem Alter von 2 Jahren von der Intervention profitierten, während in der Gruppe der ½-2jährigen die Kontrollseite einen größeren Zugewinn erzielte. Auch hier scheinen interventionsunabhängige Einflüsse, wie sie in der Diskussion näher beschrieben werden, von Bedeutung zu sein. Die Kinder im Alter bis zu 12 Monaten schnitten über beide Behandlungsgruppen hinweg schlechter ab im Vergleich zum Studienbeginn, was ebenfalls Faktoren außerhalb des Interventionseinflusses zugeschrieben werden muß.

Abbildung 11: Zuwachs des Größe/Alter-z-Scores innerhalb der Behandlungsgruppen im Bezug auf Alterskategorien



Die altersabhängige Darstellung der Gr/A-z-Score-Zugewinne zeigt insgesamt größere Profite in der Interventionsgruppe bei stark schwankenden Zuwächsen von Altersklasse zu Altersklasse, wobei insgesamt die älteren Kinder mehr zu profitieren scheinen.

Die anhand der z-Scores gewonnenen Ergebnisse bzgl. des Interventionseinflusses lassen sich auch mittels Kontingenztafeln aus der Entwicklung der Untergewichts- bzw. Minderwuchsprävalenzen ableiten: Bei gleicher Anzahl von 13 Fällen in beiden Behandlungsgruppen, die sich über den Erhebungszeitraum verschlechtert hatten, konnten 20 Kinder der Interventionsseite und nur 11 des Kontrollareals einer besseren Gewichtskategorie zugeschrieben werden. Die Verhältnisse bei den Körpergrößen waren mit 57 (Kontrolle) zu 63 (Intervention) Kindern, die in eine bessere Kategorie aufgestiegen waren, entgegen 39 (Kontrolle) zu 40 (Intervention) Fällen, die sich verschlechtert hatten fast ausgeglichen (Tab. 4-7).

Tabelle 4: Kontingenztafel der Prävalenzen von Untergewicht in der Kontrollgruppe

\Erhebung2 Erhebung1 \	kein Untergewicht	leichtes Untergewicht	schweres Untergewicht
kein Untergewicht	355	7	6
leichtes Untergewicht	8	2	0
schweres Untergewicht	3	0	1

Tabelle 5: Kontingenztafel der Prävalenzen von Untergewicht in der Interventionsgruppe

\Erhebung2 Erhebung1 \	kein Untergewicht	leichtes Untergewicht	schweres Untergewicht
kein Untergewicht	361	7	5
leichtes Untergewicht	14	1	1
schweres Untergewicht	6	0	1

Tabelle 6: Kontingenztafel der Prävalenzen von Minderwuchs in der Kontrollgruppe

\Erhebung2 Erhebung1 \	kein Minderwuchs	leichter Minderwuchs	schwerer Minderwuchs
kein Minderwuchs	171	17	9
leichter Minderwuchs	37	65	13
schwerer Minderwuchs	10	10	54

Tabelle 7: Kontingenztafel der Prävalenzen von Minderwuchs in der Interventionsgruppe

\Erhebung2 Erhebung1 \	kein Minderwuchs	leichter Minderwuchs	schwerer Minderwuchs
kein Minderwuchs	179	23	4
leichter Minderwuchs	31	58	13
schwerer Minderwuchs	14	18	69

Angegeben sind die sich aus der Kombination der Schwere Kategorien von Untergewicht bzw. Minderwuchs jeweils zu beiden Erhebungszeitpunkten ergebenden Fallzahlen. Dabei entspricht die sich aus den oberhalb der doppelt umrandeten Kästchen ergebende Summe der Anzahl der Kinder, die einer schwereren Kategorie zugeteilt werden mußten, während die Kästchen unterhalb dieser Äquivalenzebene für Verbesserung stehen.

4. Diskussion

4.1 Covariablen des Studienerfolges: Compliance der Studienteilnehmer, Bioverfügbarkeit und Nebenwirkungen des verwandten Insektizids

Im Sinne des Studiendesigns, das im Hinblick auf die später geplante eigenständige Reimprägnierung der Vorhänge durch die Gemeinden als erste Phase eines solchen möglichst eigenverantwortlichen Programmes konzipiert war, wurde die Einsatzweise der Stoffe als Wand- bzw. Fenster- und Türenbehang, sowie deren Quadratmeterzahl (abgesehen von einem Mindestmaß) weder vorgeschrieben, noch registriert. Die wöchentlichen Hausbesuche der Dorfassistenten garantierten jedoch einen kontinuierlichen Kontakt zu der Bevölkerung und vermittelten Motivation zu gleichbleibend guter Compliance im Einsatz der Vorhänge.

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit, den durch die Imprägnierung tatsächlich auf die Stoffe applizierten Cyfluthrinmengen und die Sensibilität der lokalen Moskitostämme ergaben homogene Pyrethroidkonzentrationen in den Vorhängen und keinen Hinweis auf eine Resistenzentwicklung der im Studiengebiet gefangenen *Anopheles* gegenüber dem verwandten Insektizid.

Nebenwirkungen gegenüber Cyfluthrin wurden nicht registriert.

(detaillierte Darstellung dieser Ergebnisse: A. Kilian, GTZ: „1. Studienreport“. Noch nicht veröffentlicht).

4.2 Interpretation der einzelnen Resultate

Ausgangstatus der Gesamtpopulation

Der Allgemeinzustand der Studienpopulation entspricht gemessen an den Prävalenzen von Anämie und Entwicklungsretardierung dem typischen Bild in Entwicklungsländern: Die Gesamtprävalenz der Anämie von annähernd 60% in einer Population im Alter von 0-10 Jahren liegt im Erwartungsbereich: Vergleichswerte aus anderen Studien um die 75% bei Kindern bis zu drei Jahren in Tansania (Premji et al. 1995, Shiff et al. 1996) und um die 45% bei bis zu fünfjährigen Probanden in Zaire (Hedberg et al. 1993).

Die Rate des Minderwuchses von über 40% stellt laut WHO ein als „sehr hoch“ einzustufendes Entwicklungsdefizit der Population dar, während die ermittelte Häufigkeit des Untergewichts mit unter 5% dem der Definition nach rechnerisch zu erwartenden Niveau entspricht (WHO 1995).

In der Betrachtung der Altersabhängigkeit dieser Parameter fällt die besonders hohe Belastung der jüngeren Kinder auf. Während nach dem ersten halben Lebensjahr bzgl. der Häufigkeit von Anämie und Untergewicht eine kontinuierliche Abnahme zu verzeichnen ist, nimmt die Rate der Kinder mit defizitärer Körpergröße mit dem Alter zu und fällt erst nach dem 4. Lebensjahr wieder ab.

Für den Verlauf der altersbezogenen Hämatokritkurve sind verschiedene Einflüsse verantwortlich: Neben der physiologischen Entwicklung des Hämatokrit, der über eine tägliche Blutmauserung bei noch unzureichender Erythropoetinproduktion im Alter von ca. drei Monaten einen Tiefpunkt erreicht und um die 1-Jahresgrenze aufgrund einer physiologischen Verknappung der Eisenvorräte im Zuge der wachstumsbedingten raschen Zunahme des Zirkulationsvolumens weiterhin niedrig bleibt, sind Ursachen einer pathologischen Hämatokritverminderung in Entwicklungsländern im Säuglingsalter in dem Eisenmangel durch langes und ausschließliches Stillen und ab ca. einem Alter von zwei

Jahren in der einseitigen Ernährung mit Maisbrei sowie der ständigen Belastung des Organismus durch Wurminfektionen zu sehen. In den holoendemischen Malariagebieten, so wie auch im Kabarole Distrikt, stellt jedoch die permanente Parasitämie und hohe Inzidenz klinischer Malaria den primären ätiologischen Faktor von Anämie dar. Die Parasitenrate steigt stetig an bis ein Plateauwert von 80-90% der Kinder über zwei Jahre erreicht wird (Kilian 1995). Anhand der Parasitendichte, die im Alter von zwei Jahren einen Höhepunkt aufweist (Kilian 1995), ist auf die fortschreitende Entwicklung einer Semi-Immunität zu schließen, die sich parallel in einem Rückgang der Anämieprävalenzen mit dem Alter niederschlägt. Die relativ niedrige Anämierate bei den Säuglingen bis zu einem halben Jahr läßt sich durch den noch wirkenden mütterlichen Antikörperschutz erklären.

Dieser Faktor ist neben anderen Ursachen auch dafür verantwortlich, daß diese Altersgruppe von Untergewicht und Längendefizit weit weniger betroffen ist. Der Einfluß von der in dieser Region üblichen einseitigen Mangelernährung manifestiert sich offensichtlich erst im Laufe des zweiten Lebenshalbjahres: Er schlägt sich bzgl. der variablen Untergewichtsrates besonders bei den ½-4jährigen nieder und führt längerfristig zu einer konsekutiven, stetigen Zunahme der Kinder, deren Körpergröße unter die Minderwuchsgrenze des -2 z-Scores fällt. Bei den anthropometrischen Parametern sind also Defizite besonders in den Altersgruppen zu verzeichnen, die auch am stärksten von Malaria betroffen sind: Die Kurve der altersbezogenen Minderwuchsrates deckt sich gut mit dem entsprechenden Verlauf der Parasitämieprävalenzen, während die Untergewichtsrates eher mit dem Kurvenverlauf der Parasitendichten in Übereinstimmung gebracht werden kann. In diesem Zusammenhang ist ein Einfluß der sich aufbauenden Semi-Immunität auf die beschriebenen Kurvenverläufe, insbesondere die in höherem Alter abfallenden Prävalenzen von Entwicklungsdefiziten wahrscheinlich.

Interventionsunabhängige Entwicklung der Zielvariablen

Vergleicht man die Durchschnittswerte des Hämatokrits, sowie der den Körpergrößen und -gewichten zuordbaren z-Scores der Gesamtpopulation und die entsprechenden Prävalenzen von Anämie, Längendefizit und Untergewicht zwischen beiden Erhebungszeitpunkten, so fällt jeweils eine Entwicklung zu besseren Werten auf. Diese allgemeine Verbesserung der Werte vollzog sich tendenziell aber auch in der Kontrollgruppe, also interventionsunabhängig: Hier zeigte sich bezüglich der Anämieprävalenz eine Reduktion von 7,6%, sowie bei der Rate der Minderwüchsigen von 5,3%. Die Betrachtung des Parameters des Untergewichts ergab ohne Berücksichtigung von Schweregraden sogar eine stärkere Reduktion der Häufigkeit auf Seiten der Kontrolle um 0,5%.

Diese Entwicklung über alle Altersgruppen sowie Kontroll- und Interventionsstratum hinweg kann der medizinischen Betreuung innerhalb der zwischenzeitlich zusätzlich erfolgten Untersuchungen und der engmaschigen aktiven Verlaufskontrolle innerhalb der wöchentlichen Hausbesuche der Dorfassistenten zugeschrieben werden, im Rahmen dessen die Kinder mit Vitaminen und Mineralstoffen, sowie eiweißreicher Nahrungssupplementierung und im Bedarfsfall mit Antibiotika versorgt wurden. Diese Entwicklung vollzog sich aber zusätzlich zu dem Einfluss der imprägnierten Vorhänge. Der Parallelität dieser Einflussfaktoren wurde in der Verfahrensweise der statistischen Auswertung Rechnung getragen, wodurch ein Vermischen der den beiden Effekte zuordbaren Ergebnisse ausgeschlossen wurde. Auch wenn eine Interaktion, im positiven Fall ein synergistisches Zusammenwirken der beiden Interventionen, im negativen Fall eine Verringerung der Verbesserungspotenz des einen bei schon angehobenen Werten durch die andere Maßnahme durch das angewandte Procedere nicht beurteilt werden kann, so ist doch

ein Infragestellen des Erfolges der Vorhangimplementierung unwahrscheinlich.

Das mehrmals zu verzeichnende schlechte Abschneiden der Säuglinge in der Altersklasse bis zu sechs Monaten war gleichfalls tendentiell in beiden Behandlungsgruppen zu verzeichnen und ist daher auch interventionsunabhängigen Einflüssen zuzuschreiben, die besonders die jüngsten Kinder belasten, wie etwa im Jahresverlauf schwankende Nahrungsangebote, auch für die stillenden Mütter oder einer allgemeinen Zunahme von Infektionen.

Die Malariatransmission war infolge der außerordentlich langen und intensiven Regenperiode gemessen an den entomologischen Parametern der innerhäuslichen Vektordichte und entomologischen Inokulationsrate sogar gestiegen. Nach sechs Monaten Interventionsdauer wurden bei Pyrethrum-Spray-Catches mit 17,6 Vektoren/Person/Nacht im Kontrollgebiet (im Vergleich zu 3,5 Moskitos/Person/Nacht im Interventionsareal) die sechsfache Moskitomenge im Vergleich zur Ausgangssituation gefunden, was in Anbetracht der durch die gesteigerte Transmissionsintensität verschlechterten Erfolgsaussichten das positive Ergebnis nochmals betont.

Erfolg der Interventionsmaßnahme

Die Implementierung der cyfluthrinbehandelten Vorhänge führte zu einem um 1,37% erhöhten Hämatokrit und zu einer Reduktion der Anämieprävalenzen um insgesamt 12,9% in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrolle.

Entsprechend war eine Verringerung des körperlichen Entwicklungsdefizits zu verzeichnen, erkennbar an einem um 0,26 höheren Durchschnitts-Gw/Gr-z-Score, sowie einem um 0,3 höheren mittleren Gr/A-z-Score. Folglich war eine um 2,5% reduzierte Untergewichtsprävalenz zu verzeichnen. Bzgl. der Minderwuchsrate ist unter der reinen Betrachtung der Gesamtprävalenz sogar eine Zunahme um 1% aller Kinder auf der Interventionsseite zu registrieren, unter Berücksichtigung der einzelnen Schwerekategorien ist jedoch auch hier ein positiver Interventionseinfluß nachweisbar.

Erwartungsgemäß zeigten die schwereren Fälle von Anämie und Entwicklungsretardierung den größten Hkt- bzw. z-Score-Anstieg. Wie schon in der Literatur beschrieben (Premji et al. 1995, Draper 1960), steigt der Effekt einer Interventionsmaßnahme bzgl. der Anämiereduktion mit geringerem Alter (wo sich auch die höchste Anämieprävalenz findet), während die graphische Darstellung der Altersabhängigkeit des interventionsbedingten z-Score-Anstiegs beim Körpergewicht einen wachsenden Zugewinn in den höheren Alterskategorien zeigte. Der Einfluß der Intervention auf den Größen/Alters-z-Score, gemessen an der jeweiligen Differenz zwischen beiden Erhebungszeitpunkten schwankt stark zwischen einzelnen Altersgruppen und läßt keinen solchen Alterstrend erkennen.

In einer multifaktoriellen Covarianzanalyse war jedoch in keinem der Fälle ein signifikanter linearer Einfluß des Altersfaktors nachzuweisen. Demhingegen war bzgl. der Hkt-Verbesserung bzw. der Anämiereduktion eine Abhängigkeit des Interventionserfolges vom Geschlecht zu verzeichnen. Der größere Gewinn der Jungen kann u.U. durch eine Präferenz der Söhne innerhalb der Familien erklärt werden, dahingehend daß imprägnierte Vorhänge eventuell näher an deren Schlafplätzen angebracht wurden. Da jedoch diesbezüglich keine Informationen vorliegen, bleibt dieser Interpretationsversuch spekulativ. Da anhand der anthropometrischen Parameter ein solcher Sachverhalt nicht nachweisbar war, scheint dieses Resultat trotz rechnerischer Signifikanz ein Zufallsprodukt darzustellen.

4.3 Beurteilung des Studienerfolgs

Die Beurteilung der Studienergebnisse muß unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte des Studiendesigns und lokaler Gegebenheiten erfolgen.

Eine maßgebliche Determinante des Erfolgs der Implementierung imprägnierter Textilien ist die Transmissionsintensität. Laut Theorie von Macdonald (1955) ist mit einem deutlichen Effekt der Reduktion der Vektorkapazität auf die Malaria morbidität erst ab Überschreiten eines gewissen Grenzwertes des Vektorpotentials bzw. der Transmissionsintensität zu rechnen, was die Erfolgsaussichten in holo- und hyperendemischen Regionen limitiert. Hinzu kam die im Laufe des Erhebungszeitraumes außergewöhnlich lange und intensive Regenperiode, die normalerweise als kurze Regenzeit von Mitte Oktober bis Anfang Dezember dauert, dieses Jahr aber unter dem Phänomen des El Niño bis über den Januar hinausreichte, und der konsekutive Anstieg der Vektorkapazität, gemessen an der innerhäuslichen Vektordichte und entomologischen Inokulationsrate über das sonst saisonal stabile Jahresmittel hinaus (Lindblade et al. 1999). Die Effektivität von Interventionsmaßnahmen mit imprägnierten Textilien bzgl. einer Reduktion des relativen Risikos von Morbidität und Mortalität verhält sich umgekehrt zur Transmissionsintensität, d.h. sie fällt mit steigendem Transmissionsdruck (Lengeler et al. 1998). Unter diesem Aspekt ist die in unserer Studie zu verzeichnende Reduktion der Anämieprävalenz und Verbesserung des körperlichen Entwicklungszustandes unter Interventionseinfluß umso bedeutender. Ausgehend von den sonst üblichen Transmissionswerten kann ein stärkerer Effekt der Interventionsmaßnahme erwartet werden.

(Die auch in der Kontrollgruppe trotz des gestiegenen Transmissionsdruckes zu verzeichnenden Verbesserungen betonen die Bedeutung der parallelen medizinischen Betreuung, worauf später genauer eingegangen wird.)

Zudem stellt der Erhebungszeitraum von nur einem halben Jahr gemessen an den Fragestellungen und den Zielvariablen eine relativ kurze Zeitspanne dar. Dies zeigt sich zum einen an dem Rückgang der Anämieprävalenzen unter Interventionseinfluß, der nach einem halben Jahr mit einer Gesamtreduktion von annähernd 13% im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht an die Ergebnisse früherer Bettnetzstudien von einer Halbierung der Anämierate innerhalb eines Jahres (Premji et al. 1995, Shiff et al. 1996, Dolan et al. 1993) heranreicht.

Zum anderen war die Entwicklung der anthropometrischen Parameter nicht befriedigend erfaßbar: Während im Falle des stärker variablen Körpergewichtes innerhalb des Beobachtungszeitraumes anhand des zwischen den Vergleichsstrata differierenden z-Score-Zuwachses, sowie der entsprechend verringerten Prävalenzen von Untergewicht eine positiver Interventionseinfluß zu belegen war, war bzgl. des nur längerfristig beeinflussbaren Parameters des Längenwachstums innerhalb der Studienperiode nur ein grenzwertig signifikanter Effekt der imprägnierten Vorhänge nachweisbar.

Für eine suffizientere Evaluierung des Einflusses imprägnierter Vorhänge und Wandbehänge auf die Anthropometrie sind Studien über einen längeren Beobachtungszeitraum hinweg nötig.

Der schon so rasch nach nur einem halben Jahr Interventionsdauer sichtbare Einfluß der Vorhänge sowohl auf die Anämieprävalenz, als auch auf den Gewichtsparameter ist vielversprechend im Hinblick auf größere Erfolgsperspektiven nach längerfristiger Implementierung.

Bei dem Vergleich unserer Resultate mit anderen Studienergebnissen muß neben des längeren Erhebungszeitraumes auch die Alterszusammensetzung der Studienpopulation beachtet werden: Die als Maßstab für Erwartungswerte des Einflusses der

Implementierungsmaßnahme herangezogenen Studien von Premji et al. (1995) und Shiff et al. (1996) bezogen sich jeweils nur auf Kinder im Alter von 6-40 Monaten, also die Gruppe, die am stärksten von Malaria betroffen ist und innerhalb derer mit den höchsten Erfolgschancen zu rechnen ist (Draper und Delmont aus Premji).

Zudem bezogen sich diese einzigen zur Thematik des Einflusses insektizid-behandelter Textilien auf die Anämieprävalenz und Entwicklungsretardierung verfügbaren Studien auf die Effektivität imprägnierter Bettnetze. Eine komparative Gegenüberstellung zahlreicher Bettnetz- und Vorhangstudien belegt bzgl. entomologischer Parameter bis auf einzelne Ausnahmen eine höhere Effektivität der Moskitonetze, insofern deren optimaler Einsatz gewährleistet war. In unserer Studie wurde im Dienste einer weitflächigen Zugänglichkeit aller sozialen Bevölkerungsschichten zu der Interventionsmaßnahme mit den um 30% billigeren Vorhängen und Wandbehängen gearbeitet. Dieser Punkt ist neben der sozialen Komponente besonders auch unter dem Aspekt des sogenannten Masseneffektes von Vorteil, der multiplikativen Verstärkung des Erfolgs unter einer möglichst dichten Abdeckung aller Haushalte (Snow et al. 1988). In der Gesamtheit allerdings ist in Anlehnung an oben genannte Vergleichsstudien bei Einsatz von Vorhängen und Wandbehängen von einem prinzipiell niedrigerem Erwartungswert bzgl. der Effektivität auszugehen.

Unter der Annahme, daß sich eine erfolgreiche Absenkung der entomologischen Werte nur in einem geringeren, nicht-linearen Maß der Reduktion auf die klinische Manifestationsrate und malariaassoziierte Morbiditätsparameter niederschlägt, fällt die Relation der Effektivität von Vorhängen im Vergleich zu der Wirksamkeit von Bettnetzen bzgl. der Reduktion der Prävalenz von malaria-assoziiierter Anämie und Entwicklungsretardierung ungünstiger aus als die von Lines et al. berichteten Verhältniswerte von 1:2 für die Reduktion der innerhäuslichen Vektordichte bzw. 1:3 bzgl. der Verringerung der Stichhäufigkeit.

Somit ist im Vergleich zu dem maximalen Erfolg von Bettnetzprogrammen, der Reduktion der Anämieprävalenz um bis zu 50%, bei ansonsten gleichen Voraussetzungen innerhalb einer Vorhangimplementierung von einem Erwartungswert kleiner als 15-25% auszugehen.

Für die Anthropometrie standen nur wenige Vergleichsstudien zur Verfügung (Shiff et al. 1996, Achidi et al. 1996), die im Laufe einer einjährigen Studiendauer auf die Erhebung der Differenz der Gewichtszunahme zwischen Interventions- und Kontrollgruppe beschränkt waren. In Anbetracht der unterschiedlichen Alterszusammensetzung der Studienpopulation und der differierenden Beobachtungsdauer, ist es nicht sinnvoll, parallel zu obigen Überlegungen einen Erwartungswert für unsere Studie abzuleiten.

Von den Variablen lokaler Gegebenheiten, die die Erfolgsaussichten von Vektorkontrollmaßnahmen bestimmen, sind vor allem die Konstruktion der Häuser und die Lebensgewohnheiten der Bevölkerung in Relation zum Einsatzmodus der insektizid-imprägnierten Textilien ausschlaggebend. Vorhänge haben sich dort als sehr zweckmäßig erwiesen, wo die Häuser aus nur einem oder zwei Zimmer bestehen und über solide Wände verfügen (Sexton et al. 1990). Deren Effektivität ist durch Abdichtung eventueller Eindringmöglichkeiten der Moskitos, wie von Lindsay und Snow 1988 empfohlen, noch zu steigern.

Im Kabarole Distrikt ist der Großteil der Hütten aus einem mit Stockgeflechten verfestigten Erdgemisch erbaut und mit Grasdächern gedeckt. Häuser wohlhabenderer Leute sind aus Ziegelsteinen erstellt und verfügen über Wellblechdächer. Während in den Steinhäusern, auch durch die größeren finanzierbaren Vorhangflächen eine annähernd komplette Abdeckung aller Ventilationsöffnungen erreicht werden kann, ist dies den ärmeren Familien, schon aufgrund der durchlässigen, groben Wände nicht möglich. Als limitierender Faktor des erfolgreichen Einsatzes der imprägnierten Vorhänge und Wandbehänge kommt die Gewohnheit der Menschen hinzu, sich vor allem in der warmen Jahreszeit lang in die späten Abendstunden

hinein außerhalb des schützenden Hauses aufzuhalten.

Unser Studiendesign verzichtete im Hinblick auf die Erfassung der Effektivität der Vorhänge unter den Einsatz- und Lebensbedingungen, zu denen die Bevölkerung fähig und bereit ist, auf eine genaue Registrierung der verschiedenen Haustypen sowie der Vorhangmengen, gab aber Empfehlungen bzgl. der Verwendung der imprägnierten Stoffe und der Verhaltensweise der Leute.

Theoretisch erscheinen vor allem in den einfach konstruierten Hütten direkten Schutz vor Vektorkontakt gewährende Bettnetze nutzbringender, nur ist es gerade dieser ärmeren Bevölkerungsschicht nicht möglich, eine Versorgung aller Familienmitglieder mit Moskitonetzen zu finanzieren. Diese Interventionsmaßnahme, die in Wirksamkeitsstudien (im angloamerikanischen Sprachraum sogenannte Efficacy-Studien), also unter optimaler Abdeckung aller Haushalte und Individuen und bei kontrollierter Compliance hohe Erfolgsquoten erreichen kann, ist jedoch in solch wenig entwickelten Gebieten wie dem Kabarole Distrikt ungeeignet für eine Realisierung innerhalb weitflächiger Programme unter Eigenfinanzierung durch die Bevölkerung. Bei einem Einsatz kostengünstigerer Vorhänge stehen den Vorteilen der Zugänglichkeit aller Bevölkerungsschichten und der damit verbundenen Stärkung des Eigenengagements und der Eigenverantwortung der Leute geringere Effektivitätsaussichten im Vergleich zu einer 100%igen Abdeckung mit Bettnetzen gegenüber. Eine Studie zur exakten Kosteneffektivität beider Methoden liegt nicht vor, jedoch ist eine einseitige Befürwortung von Bettnetzen allein aufgrund einer vermeintlichen höheren Kosteneffektivität realitätsfremd und sogar ethisch fragwürdig, solange diese Maßnahme einem Bevölkerungsteil aus finanziellen Gründen nicht zuteil werden kann.

Es zeigt sich, daß die Effektivität jeglicher Interventionsmaßnahme eng mit sozioökonomischen Aspekten verflochten ist: In der Diskussion Vorhangeinsatz versus Bettnetzimplementierung sind es die ärmeren Familien, die sich eine Versorgung aller Familienmitglieder mit Bettnetzen nicht leisten können und in deren einfach gebauten, unsoliden Häusern auch der Erfolg von insektizid-imprägnierten Vorhängen zur Vektorkontrolle limitiert ist.

Bemerkenswert ist unser Studienerfolg im Vergleich zu den Ergebnissen von Programmen zur Nahrungssupplementierung: Maulen-Radovan et al. konnten nach einem Untersuchungszeitraum von drei Monaten, in denen 8-60 Monate alte Kinder mit einer durch Vitamine und Mineralstoffe angereicherten Milch zugefüttert wurden, eine signifikante Verbesserung des durchschnittlichen Gewicht-zu-Größe-z-Scores von $-0,35 \pm 0,88$ auf $0,14 \pm 0,9$, sowie eine Halbierung der Anämieprävalenz verzeichnen. Lartey et al. testeten verschiedene ebenfalls Vitamin- und Mineralstoff-angereicherte Getreidebreie bei Kindern im Alter von 6-12 Monaten: Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren auch hier signifikante Erfolge erzielt worden mit einem Zuwachs des Gewicht-zu-Größe-z-Score von $-1,71 \pm 0,9$ auf $-1,19 \pm 0,93$ und einem Anstieg des Größe-zu-Alter-z-Score von $-1,27 \pm 1,02$ auf $-0,63 \pm 0,84$. Der in unserer Studie allein durch den Einsatz der cyfluthrin-imprägnierten Vorhänge gemessene Zuwachs des jeweiligen z-Scores von 0,27 für das auf die Größe bezogene Gewicht sowie 0,3 für die altersbezogene Körperlänge stellt unter Berücksichtigung der differierenden Untersuchungsdauer und Alterszusammensetzung der Studienpopulation einen beachtlichen Erfolg dar. Der enge Zusammenhang zwischen Morbidität, insbesondere der Prävalenz von Infektionskrankheiten und anthropometrischen Parametern wird hier deutlich.

Zusammenfassend ist unter Berücksichtigung unseres Studiendesigns, daß mit dem Ziel der Evaluierung der Wirksamkeit der Vorhänge unter Programmbedingungen, anstelle von strengen Instruktionen hinsichtlich Einsatzmodus, Textilmaterial und Quadratmeterzahl den Studienteilnehmern innerhalb gesetzter Grenzen und Empfehlungen einen eigenen

Entscheidungsspielraum gewährte, die Reduktion der Gesamtprävalenz von Anämie um annähernd 13% gemessen an dem Erwartungswert ein zufriedenstellendes Ergebnis.

Die innerhalb der anthropometrischen Datenauswertung gefundenen Resultate sind in Anbetracht der bisher dargelegten Determinanten des Studienergebnisses als positive Tendenz zu bewerten: Unter der Annahme einer linearen Fortsetzung dieser Entwicklung ist nach längerer Beobachtungsdauer möglicherweise für den Größenstatus, mit Sicherheit aber für den Gewichtsparameter ein größerer Erfolg der imprägnierten Vorhänge zu verzeichnen.

Die malariaassoziierte Morbidität, sowie die in unserer Studie als Indikatoren malariabedingter Gesundheitsschädigung gemessenen Parameter der Prävalenz von Anämie und Entwicklungsretardierung können nicht als bloße Folge eines auf Krankheitserregern beruhenden Pathomechanismus gesehen werden: Anämie und Unterentwicklung müssen beide als Elemente eines multifaktoriellen ätiologischen Systems gesehen werden, in dem Ernährung, Infektionskrankheiten, aber auch psychosoziale Lebensbedingungen zusammenspielen und sich gegenseitig beeinflussen. Eine Korrelation niedrigen Lebensstandards und psychosozialer Deprivation mit der Anämieprävalenz (Hedberg et al. 1993) als auch mit der Minderwuchsrate einer Population (Kilian 1996) ist belegt.

Dieser Aspekt ist aus der abschließenden Beurteilung einer solchen Studie nicht auszuklammern, sondern führt gerade zu der primären Ursache der Problematik in Entwicklungsländern, der Armut. Betrachtet man den großen Effekt der mit dem Projekt verbundenen medizinischen Betreuung und der Nahrungssupplementierung auf die Entwicklung der Anämieprävalenzen, sowie der Rate entwicklungsdefizitärer Kinder im Vergleich zu dem Einfluß der imprägnierten Vorhänge nach einem halben Jahr Studiendauer, so kann man die Komplexität des umfassenden Interventionsbedarfs erahnen.

Es gibt momentan keine absolut effektive Methode zur Bekämpfung der Malaria. Die in unserer Studie erzielten Erfolgsquoten können in Anbetracht der durch Malaria verursachten Morbiditäts- und Mortalitätslast recht geringfügig erscheinen. Jedoch hat der Einsatz insektizid-imprägnierter Textilien, wie unsere Studie zeigt auch der von Vorhängen und Wandbehängen, einen bedeutenden, legitimierten Stellenwert innerhalb umfassender Programme, die gleichzeitig Rahmenbedingungen bieten für eine grundlegende medizinische Versorgung, Aufklärung und Gesundheitserziehung im weiteren Sinne. Letztendlich bleibt die grundlegende Notwendigkeit, die allgemeinen Lebensbedingungen unter Nutzung und Bestärkung des eigenen Potentials der Menschen zu verbessern.

5. Literaturverzeichnis

- Achidi EA, Salimonu LS, Asuzu MC, Berzins K, Walker O, 1996: Studies on plasmodium falciparum parasitaemia and development of anaemia in Nigerian infants during their first year of life. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55(2): 138-143
- Alonso PL, Lindsay Sw, Armstrong JR, 1991: The effect of insecticide-treated bednets on mortality of Gambian children. *Lancet*, 337: 1499-1502
- Alonso PL, Smith T, Armstrong JRM, 1994: Randomized trial of efficacy of Spf66 vaccine against plasmodium falciparum malaria in children in Southern Tanzania. *Lancet* 344: 1175-1181
- Aukett MA, et al, 1986: Treatment with iron increases weight gain and psychomotoric development. *Archives of disease in childhood*, 61: 849-857
- Bartlett D, 1992: Determination of the persistence and wash resistance of cyfluthrin used as a cloth impregnant. South African Institut for Medical Research, Islando, South Africa, unpublished report.
- Beach RF, Ruebush TK, Sexton JD, Bright PL, Hightower AW, Breman JG, Mount DL, Oloo AJ, 1993: Effectiveness of permethrin impregnated bednets and curtains for malaria control in a holoendemic area of Western Kenya. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 49(3): 290-300
- Beales PF 1997: Anaemia in malaria control: a practical approach. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, Vol. 91, No. 7, 713-718
- Bermejo A, Veeken H, 1992: Insecticide impregnated bednets for malaria control, a review of field trials. *Bulletin of the WHO*, 70: 293-296
- Bhatia D, Seshadris S, 1987: Anaemia, undernutrition and physical work capacity of young boys. *Indian paediatrics*, 24: 133-139
- Binka FN, Kubaje A, Adjuik M, Williams LA, Lengeler C, Mande GH, Armah GE, Kajihara B, Adiahmah JH, Smith PG, 1996: Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: A randomized control trial. *Tropical Medicine and International Health*, 1: 147-154
- Binka FN, Adongo P, 1997: Acceptability and use of insecticide impregnated bednets in northern Ghana. *Tropical Medicine and International Health*, Vol. 2, No. 5: 499-507
- Blagoveschensky D, Bregetova N, Monchadsky A, 1945: An investigation on new repellents for the protection of man against mosquito attacks. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 399: 147-150
- Bojang KA, Van-Hensbroek MB, Palmer A, Banya WA, Jaffar S, Greenwood BM, 1997: Predictors of mortality in Gambien children with severe malaria anaemia. *Annals of Tropical Paediatrics*, 17(4): 355-359
- Bojang KA, Obaro SK, D'allessandro U, Bennett S, Langerock P, Targett GA, Greenwood BM, 1998: An efficacy trial of the malaria vaccine SPf66 in Gambian infants-second year of follow-up. *Vaccine*, 16(1): 62-67
- Boman W, 1995: How safe are pyrethroid treated mosquito nets? An evaluation based on the example of Solfac EW 050. *Public Health (Bayer)* 1995, 12: 30-35
- Bouma MJ, Sondorp HE, Van der Kay HJ, 1994: Climate change and periodic epidemic malaria. *Lancet* 343: 1140
- Bradley DJ, 1998: The particular and the general issues of specificity and verticality in the history of malaria control. *Parassitologia* 40(1-2): 5-10
- Cantwell RJ, 1974: The long-term neurological sequelae of anaemia in infancy. *Paediatric research*, 8: 342
- CDC 1989: CDC criteria for anaemia in children and child bearing aged woman. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1989, 38: 400-404

- Choi HW, Breman JG, Teutsch SM, Liu S, Hightower AW, Sexton JD, 1995: The effectiveness of insecticide treated bednets in reducing cases of malaria infection: A meta-analysis of published results. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 52: 377-382
- Crook SE, Baptista A 1995: The effect of permethrin-impregnated wall-curtains on malaria transmission and morbidity in the Suburbs of Mayuto, Mozambique. *Tropical Geography and Medicine*, no. 2: 64-67
- Curtis CF, 1992: Spraying bednets with deltamethrine in Sichuan, China: abstracts of selected Chinese papers and discussions (with new data). *Tropical Disease Bulletin*, 89: R1-R6
- Curtis CF, Myamba J, Wilkes TJ 1996: Comparison of different insecticides and fabrics for anti-mosquito bednets and curtains. *Medical and Veterinary Entomology*: 10,1-11
- Curtis CF, Maxwell CA, Finch RJ, Njunwa KJ, 1998: *Tropical Medicine and International Health*, 3(8): 619-631
- D'Allessandro U, Leach A, Drakely CJ, 1995: Efficacy trial of malaria vaccine SpF66 in Gambian infants. *Lancet* 346: 462-467
- D'allessandro U, 1996: An efficacy trial of malaria vaccine in Gambian infants and comparison with insecticide-treated bednets. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 90(4):373-378
- Dolan G, ter-kuile FO, Jacoutot V, White NS, Luxemburger C, MalaankiniiL, Chongsuphajaisiddhi T, Nosten F, 1993: Bednets for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87(6): 620-626
- Doumbo O, Traore SF, Sow J, Dembele M, Soula G, Coulibaly A, Dolo A, Sangare O, Koita O, Pichard E 1991: Impact of curtains and blankets impregnated with permethrin on the malarial indicators in an area hyperendemic for malaria on the Malian Savannah. *Bulletin of the Society of Pathology and Exot* 84, no. 5 Pt 5: 761-774
- Draper CC 1960: The Effect of malaria control on haemoglobin levels. *British Medical Journal*, 1480-1483
- El-Hassan AM, Saeed AM, Fandrey J, Jelkmann W, 1997: Decreased erythropoietin response in *Plasmodium falciparum* malaria associated anaemia. *European Journal of Haematology*, 59(5): 299-304
- Flucke W, Thyssen J, 1980: FCR 1272 - Untersuchungen zur akuten Toxizität. Bayer AG, Berichtsnummer 8800
- Foster S, Phillips M, 1998: Economics and its contribution in the fight against malaria. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* , 92(4): 391-398
- Graves PM, Brabin BJ, Charlwood JD, Burkot TR, Cattani JA, Ginny M, Paino J, Gibson FD, Alpers MP, 1987: Reduction in incidence and prevalence of *Plasmodium falciparum* in under five years old children by permethrin impregnation of mosquito nets. *Bulletin of the World Health Organisation* 65: 869-877
- Greenberg AE, Nguyen-Dinh P, Mann JM, Kabote N, Colebunders RL, Francis H, Quinn TC, Baundoux P, Lyamba B, Dawachi F, Roberts JM, Kabeya N, Curran JW, Campell CO, 1988: The association between malaria, blood transfusion and HIV-seropositivity in a paediatric population in Kinshasa, Zaire. *Journal of American Medical Association*, 259: 545-549
- Greenwood BM, Marsh SK, Snow R, 1991: Why do some African children develop severe malaria? *Parasitology Today*, 7: 277-281
- Greisen G, 1986: Mild anaemia in African schoolchildren: effect on running performance and an intervention trial. *Acta paediatrica Scandinavica*, 75: 662-667
- Habluetzel A, Diallo DA, Esposito F, Lamizana L, Pagoui F, Lengeler C, Traore C, Cousens SN, 1997: Do insecticide treated curtains reduce all-cause child mortality in Burkina Faso? *Tropical Medicine and International Health*, Vol.2, No. 9: 855-862
- Harper PA, Lindsay ET, Sasse BE, 1947: Malaria and other insect-borne diseases in the South Pacific campaign 1942-1945. *American Journal of Tropical Medicine*, 27 suppl., 3: 1-68

Hedberg K, Shaffer N, Davachi f, Hightower A, Lyamba B, Paluki KM, Nguyen-Dinh P, Breman JG, 1993: Plasmodium falciparum associated anaemia in children at a large urban hospital in Zaire. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 48(3):365-371

Heimpel H, Hoelzer D, Lohrmann hp, Kleihauer E, 1993: Hämatologie in der Praxis. VHC-Verlag, S91ff.

Hesse G, 1994: Use of cyfluthrin impregnated bednets for personal protection against mosquito borne diseases. VIII european Meeting Society for Vector Ecology, Barcelona, Spain.

Heuschkel C,v. Sonnenburg F, Weiss P, Korte R, 1995: Malaria Control in the framework of Primary Health Care. GTZ 1995

Hewitt SE, Farhan M, Urhaman H, Muhammad N, Kamal M, Rowland MW, 1996: Self protection from malaria vectors in Pakistan; an evaluation of popular existing methods and appropriate new techniques in Afghanistan refugee communities. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 90(3): 337-344

Hii JL, Kanai L, Foligela A, Kan SK, Burkot TR, Wirtz RA, 1993: Impact of permethrin impregnated mosquito nets compared with DDT house spraying against malaria transmission by An. farauti and An. punctulatus in the Solomon Islands. Medical and Veterinary Entomology, 7(4): 333-8

Hossain MI, Curtis cf, 1989: Permethrin impregnated bednets: bihavioral and killing effects against mosquitos. Medical and Veterinary Entomolgy, 3: 367-376

International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies, WHO 1991, Geneva.

Kere NK, Arabola A, Bakote EB, Qualo O, Burkot TR, Webber RH, Southgate BA, 1996: Permethrin impregnated bednets are more effective than DDT house spraying to control malaria in Solomon Islands. Medical and Veterinary Entomology, 10(2): 145-148

Kilian AHD, 1995: Malaria Control in Kabarole and Bundibugyo District, Western Uganda. Report on a comprehensive malaria situation analysis and design of a district control programm.

Kilian AHD, Leichsenring M, Mutschelknaus E, Kabagambe G, Korte R, v Sonnenburg F, 1996:Einfluss wiederholter Episoden klinischer Malaria auf die Praevalenz von Stuntingbei Kindern unter fuefn Jahren in West Uganda. ATP, Heidelberg, Jan. 1996 .

Kilian AHD, Prislín I, Kabagambe G, et al, 1997: In vivo Resistance test of Plasmodium falciparum to Chloroquin, Sulfadoxin-pyrimethamin and Cotrimoxazol. (nicht veröffentlicht)

Kirigia JM, Snow RW, Fox-Rushby J, Mills A 1998: The cost of treating paediatric malaria admissions and the potential impact of insecticide-treated mosquito nets on hospital expenditure. Tropical Medicine and International Health , 3(2): 145-150

Kroeger A, Meyer R, Mancheno M, Gonzalez M, Pesse K, 1997: Operational aspects of bednet impregnation for community based malaria control in Nicaragua, Ecuador, Peru and Colombia. Tropical Medicine and International Health Vol. 2, No. 6: 589-602

Lang W: Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage

Lartey A, Manu A, Brown KH, Peerson JM, Dewey KG, 1999: A randomized community based trial of the effects of improved, centrally processedcomplementary foods on growth and micronutrient status of Ghanaian infants from 6 to 12 months of age. American Journal of clinical nutrition, 70 (3): 391-404

Le Bras M, Malvy D, 1998: Antimalarial vaccination: advances and controverses. Reviews of Practice, 48(3): 291-295

Le Gruyter 1993: Paediatric. M Gahr (Hrsg.): 77

Lengeler C, Snow Rw, 1996: From efficiacy to effectiveness: Insecticide treated bednets in Africa. Bulletin of the WHO, 74(3): 325-332

- Lengeler C, Armstrong-Schellenberg J, D'Allessandro U, Binka F, Cattani J, 1998: Relative versus absolute risk of dying reduction after using insecticide-treated nets for malaria control in Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 3(4): 286-290
- Lindblade KA, Walker ED, Onapa AW, Katungu J, Wilson ML, 1999: Highland malaria in Uganda: Prospective analysis of an epidemic associated with El Nino. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93 (5): 480-487
- Lindsay SW, Gibson ME, 1988: Bednets revisited- old idea new angle. *Parasitology Today* 4: 270-272
- Lindsay SW, Adiamah JH, Armstrong JRM, 1992: The effect of permethrin impregnated bednets on house entry by mosquitos in the Gambia. *Bulletin of Entomological Research*, 82: 49-55
- Lindsay Sw, Snow RW, 1988: The trouble with eaves, house entry by vectors of malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82: 645-646
- Lines JD, Myamba J, Curtis CF 1987: Experimental hut-trials of permethrin-impregnated mosquito nets and eave curtains against malaria vectors in Tanzania. *Medical and Veterinary Entomology* 11: 37-51
- Li Y, Guo GP, Shi AP, Li YP, Anme T, Ushijima H, 1999: Prevalence and correlates of malnutrition among children in rural minority areas of China. *Pediatrics International* 41 (5): 549-556
- Lopera TM, Restrepo M, Blair S, Garcia HI, 1998: Humoral immun response to the antimalarial vaccine SPf66 in the Colombian Atrato River region. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz* 93(4): 495-500
- Lozoff B, et al ,1987: Iron deficiency anaemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Paediatrics*, 79: 981-995
- Luxemburger C, Perea WA, Dehmas G, 1994: Permethrin impregnated bednets for the prevention of malaria in schoolchildren on the tai-Burmese border. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88: 155-159
- Macdonald G, 1955: The measurement of malaria transmission. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 48: 295-301
- Majori G, Sabatinelli G, Coluzzi M 1987: Efficiency of permethrin-impregnated curtains for malaria vector control. *Medical and Veterinary Entomology* 1: 185-192
- Man WDC, Weber M, Palmer A, Schneider G, Wadda R, Jaffar S, Mulholland EK, Greenwood BM 1998: Nutritional status of children admitted to hospital with different diseases and its relationship to outcome in the Gambia, West Africa. *Tropical Medicine and International Health*, Vol. 3, No. 8, 678-686
- Marsh K, 1992: Malaria a neglected disease? *Parasitology*, 104: 553-569
- Marty AM, Andersen EM 1995: *Tropical Parasitology*, Vol. 8, 2nd Edition, *Spezielle pathologische Anatomie* (Hrsg.: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E).
- Maulen-Eradovan I, Villagomez S, Soler E, Villicana R, Hernandez-Ronquillo L, Rosado JL, 1999: Nutritional impact of full strength milk with added vitamins and minerals in children. *Salud publica de Mexico*, 41 (5): 389-396
- Mc Gregor IA, Gilles HM, Walters JH, 1956: Effects of heavy and repeated malaria infections on Gambian infants and children, effects of erythrocytic parasitization. *Br. Med. J.* ii: 686-692
- Mc Guire JS, Austin JE, 1993: Beyond survival: Children's growth for nutritional development. *Assignment in child development*, 58: 1-116
- Mendez MA, Adair LS, 1999: Severity and timing of stunting in the first two years of life affect performance on cognitive tests in late childhood. *Journal of Nutrition*, 129 (8): 1555-1562

Mizushima Y, Kato H, Chunae H, , Tanaka T, Bobogare A, Ishii A, 1994: Prevalence of malaria and its relationship to anaemia, blood glucose levels and serum somatostatin (IGF-1) levels in the Solomon Islands. *Acta Tropica*, 58(3-4): 207-220

Molineaux L, 1995: The impact of parasitic disease and their control with emphasis on malaria and Africa. In: Vallin J, Lopez A (editors): *Health policy, social policy and mortality prospects*, Ordina Editors Liege, pp. 13-44

Mons B 1997: The problem of multiplicity in malaria vaccine development. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, Vol. 91, No. 1, S55-S58

Molyneux DH, 1998: Vector-borne parasitic diseases- an overview of recent changes. *International Journal of Parasitology*, 28(6): 927-934

Morgan G 1997: What, if any, is the effect of malnutrition on immunological competence? *Lancet* 349: 1693-1695

Mouchet J, Manguin S, Sircoulon J, Laventure S, Faye O, Onapa AW, Carnevale P, Julvez J, Fontenille D, 1998: Evolution of malaria in Africa for the past 40 years, impact of climatic and human factors. *Journal of American Mosquito Control Association*, 14(2): 121-130

Moyou SR, Lehmann LG, Awahmukalahh S, Ayuk-Enyons P, 1995: Deltamethrine impregnated bednets for the control of urban malaria in Kumba Town, South West Province of Cameroon. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 98(5): 319-324

Msuya FHM, Curtis CF, 1990: Trial of pyrethroid impregnated bednets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 4: Effects on incidence of malaria infection. *Acta Tropica* 49: 165-171

Mutinga MJ, Mnzava A, Kimokoti R, Nyamori, Ngindu AM 1993: Malaria prevalence and morbidity in relation to the use of permethrin treated wall cloths in Kenya. *East African Medical Journal* 70, no. 12: 756-762

Nabarro DN, Tayler EM 1998: The „Roll back Malaria“ Campaign. *Science*, Vol. 280, 2067-2068

Najera JA, Liese BH, Hammer J, 1992: Malaria- New patterns and perspectives, World Bank technical paper No. 183, The World Bank Washington

Nakajima H 1992: Opening of Ministerial conference on Malaria towards a New Global Partnership. WHO, Geneva. (Press Release WHO/66)

Nauk EG, Reichenow E, Vogel J, Westphal A, Weyer F, 1948: Review of Applied Entomology (abstract). *Fiat Review of German Sciences* 1939-46, 36: 158-159

Nevill CG, et al. 1996: Treated bednets and malaria in children in Kenya. *Tropical Medicine and International Health* 1, no. 2: 139-146

Niazi GA, 1995: Haematological aspects of malaria in a population based hospital, Saudi Arabia. *Journal of the Egyptian Society for Parasitology*, 25(3): 787-793

Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M, 1988: Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *European Journal of Paediatrics*, 147: 399-404

Oloo AJ, Mudega JV, Ngare DK, Ogutu RO, Ondijo JO, Odada PS, Adungo NI, Githeko AK, Ekisa WS, Mahadevan S 1993: The effect of permethrin impregnated sisal curtains on vector density and malaria incidence. *East African Medical Journal* 70, no. 8: 475-477

Oloo A, Githeko A, Adungo N, Karanja D, Vulule J, Kisia-Abok I, Seroney I, Ayisi J, Ondijo S, Koech DK, Abdullah MS, 1996: Field trial of permethrin impregnated sisal curtains in malaria control in Western Kenya. *East African Medical Journal*, 73(11): 735-740

Palti H, Persner B, Adler B, 1983: Does anaemia in infancy affect achievement on developmental and intelligence test? *Human biology*, 55: 89-94

Pandev AV, Tekwani BL, Singh RL, Chaughan VC 1999: Artemisin, an endoperoxide antimalarial disrupts the haemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malaria parasites, *Journal of Biological Chemistry* 274 (27): 19383-19388

Pelletier DC, Frangillo EA, Schroeder Jr DG, Habicht JP, 1995: The effect of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bulletin of the WHO*, 73(4): 443-448

Pereira PC, Meira DA, Curi PR, de Souza N, Burini RC, 1995: The malaria impact on the nutritional status of Amazonian adult subjects. *Rev.-Inst.-Med.-Trop.-Sao-Paulo* 37(1): 19-24

Pietra Y, Procacci PG, Sabatinelli G, Kumlien S, Lamizana L, Rotigliano G 1991: Impact of utilization of permethrin impregnated curtains on malaria in a rural zone of high transmission in Burkina Faso. *Bulletin of the Society of Pathology and Exot* 84, no. 4: 375-385

Population and Housing Census, National Summary, Uganda 1991. Statistics department, Ministry of Finance and Economic Planning, Entebbe, Uganda

Premji Z, Hamisi Y, Shiff C, Minjas J, Lubega P, Makwaya C, 1995: anaemia and *Plasmodium falciparum* infections among young children in a holoendemic area, Bagamoyo, Tanzania. *Acta Tropica*, 59: 55-64

Premji Z, Lubega P, Hamisi Y, Mchopa E, Minjas J, Checkley W, Shiff C, 1995: Changes in malaria associated morbidity in children using insecticide treated mosquito nets in the Bagamoyo district of coastal Tanzania. *Tropical Medicine and Parasitology* 1995 Sep. 46(3): 147-153

Procacci PG, Lamizana L, Kumlien S, Habluetzel A, Rotigliano G, 1991: Permethrin impregnated curtains in malaria control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85: 181-185

Pudney M, Glutterige W, Zeman A, Dickins M, Wooley JL, 1999: Atovaquone and proguanil hydrochloride: a review of nonclinical studies. *Journal of Travel Medicine*, 6 suppl. 1: 8-12

Rabarison P, Ramambanirina L, Laventure S, Lepers JP, Jambou R, Roux J, 1997: The impact of curtains impregnated with deltamethrin on the vectors and morbidity of malaria: results in Ankazobe, on the plateaus of Madagascar. *Sante*, 7(19): 39-45

Ranque P, Toure Y, Soula G, Le Du, Diallo Y, Traore O, Duflo B, Balique H, 1998: Use of mosquito nets impregnated with deltamethrin in malaria control. *Abstracts of the International Congress of Tropical Medicine and Malaria*. Calgary, Canada, 127

Riegner K, 1994: Gaschromatographische Bestimmung von Cyfluthrin in Raumluft und Moskitonetzen nach Anbringung von mit Solfac EW050 imprägnierten Moskitonetzen. Bayer AG: Berichtsnummer MR-570/94

Rabarison P, Ramambanirina L, Laventure S, Lepers JP, Jambae R, Roux J 1997: The impact of curtains impregnated with deltamethrin on the vectors and morbidity of malaria. *Sante* 7, no.1: 39-45

Rozendaal JA 1989: Impregnated mosquito nets and curtains for self-protection and vector control. *Tropical Disease Bulletin*, Vol. 86, no. 7: R1-R34

Scherb H, Weigelt E, 1994: Statistical description of health complaints after pyrethroid exposure. *Gesundheitswesen* 1994, 56(11): 622-628

Sen R, Tewari Ad, Sehegal PK, Singh U, Sikka R, Sen J, 1994: Clinico-haematological profile in acute and chronic *Plasmodium falciparum* malaria in children. *J.- Commun.- Dis.* 26(1): 31-38

Service MW, 1996: *Medical Entomology for students*, Chapman & Hall, UK, pp. 36-53

Sexton JD, Ruebush TK II, Brandling-Bennet AD, Breman JD, Roberts JM, Odera JS, Were JBO, 1990: Permethrin impregnated curtains and bednets prevent malaria in Western Kenya. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 43(1): 11-18

Sharma VP, Yadav RS, 1994: Impregnated bednet trial in Orissa, India. VIII. International Congress of Parasitology, Izmir (Turkey)

- Shiff C, Checkley W, Winch P, Premji Z, Minjas J, Lubega P, 1996: Changes in weight gain and anaemia attributable to malaria in Tanzanian children living under holoendemic conditions. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 90: 262-265
- Singh N, Shukla MM, Sharma VP, 1999: Epidemiology of malaria in pregnancy in Central India. *Bulletin of the World Health Organisation*, 77 (7): 567-572
- Snow RW, Kathryn M, Rowan SW, Lindsay SW, Greenwood BM, 1988: A trial of bednets (mosquito nets) as a malaria control strategy in a rural area of the Gambia, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1988: 212-215
- Snow RW, Lindsay SW, Hayes RJ, Greenwood BM, 1988: Permethrin treated bednets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82: 838-842
- Snow RW, Marsh K, 1995: Will reducing plasmodium falciparum transmission alter malaria mortality among african children? *Parasitology today* 11: 188-190
- Stich AHR, Maxwell CA, Haji AA, Haji DM, Machano AY, Mussa JK, Matteeli A, Haji H, Curtis CF, 1994: Insecticide impregnated bednets reduce malaria transmission in rural Zanzibar. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 88: 150-154
- Stolzfuss RJ 1997: Rethinking anaemia surveillance. *Lancet* 349: 1764-1766
- Sturchler 1993, Mittelholzer, Kerr, 1993: How frequent are notified cutaneous adverse reactions to Fansidar? *Clinical resaerch and Drug Safety Department, Basel*, 8(2): 160-168
- Tracer DP, 1997: Reproductive and socio-economic correlates of maternal haemoglobinlevels in a rural area of Papua New Guinea. *Tropical Medicine and International Health*, Vol. 2, No. 6: 513-518
- Uganda Health Bulletin 1996, Ministry of Health
- Urdaneta M, Prata A, Struchmer CJ, Tosta CE, Tauil P, Boulos M, 1998: Evaluation of SPf66 malaria vaccine efficiacy in Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 58(3): 378-385
- Van-Agtmael MA, Eggelte TA, Van-Boxtel CJ, 1999: Artemisin drugs in the treatment of malaria: from medical herb to registered medication. *Trends in pharmacological siences*, 20 (5): 199-205
- Van-Bortel W, Delacoelette C, Barutwanayo M, Coosemans M, 1996: Deltamethrin impregnated bednets as an operational tool for malaria control in a hyper-endemicregion of Burundi: Impact on vector population and malaria morbidity. *Tropical Medicine and International Health*, Vol. 1, No. 6: 824-835
- Vilijanto J, 1990: Effect on haematocrit on wound healing in children. *Zeitschrift für Kinderchirurgie*, 45: 146-147
- WHO 1983: Measuring change in nutritional status: Guidelines for assessing the nutritional impact of supplementary feeding programmes, Geneva.
- WHO 1985: Safe use of pesticides. WHO technical report series, No. 720, Geneva.
- WHO 1993: Implementation of the global malaria control strategie, WHO technical report series, No. 839, Geneva.
- WHO 1995: Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. WHO technical report series, No. 854, Geneva.
- WHO 1996: World malaria situation, *Weekly epidemiological record* No. 3, pp. 17-22
- WHO 1996: The World Health Report 1996: Fighting Disease, Fosterng Development. Geneva.
- WHO Report 1997: Conquering Suffering Enriching Humanity, Geneva.
- World Bank 1993, World Development Report: Investing in Health, Oxford University Press, New York, pp. 329

Zaim M, 1994: Village scale trial on cyfluthrin and lamda-cyhalothrin for impregnation of bednets in malaria control in Ghassreghand, Belutchistan, Iran. School of Puplic Health, Department of Medical Entomology, Teheran, unpuplished report.

Zemel BS, Riley EM, Stallings VA, 1997: Evaluation of methodology for nutritional assesment in children: anthropometry, body composition, and energy expenditure. Annual Review of Nutritionn, 17: 211-235

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit auf Ehrenwort, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Danksagung

Allen Personen, die die Erstellung dieser Arbeit durch ihre Mitarbeit und ihre Teilnahme an dem Projekt, ihre Unterstützung und ihren Rat ermöglichten, meinen Dank!

Ich danke besonders den Bewohnern und Vorstehern und den medizinischen Dorfassistenten der Gemeinden Rwentura, Kasoga, Nkongoro, Rwemirame, sowie den Menschen aus Butemba, Massaka, Kiziba und Rukooko für ihren herzlichen Empfang und ihre ausdauernde Teilnahme an den Erhebungen.

Allen Mitarbeitern des GTZ-Basic Health Services Projektes in Fort Portal, insbesondere dem Malaria-Control-Team, Wilson Byamukama, Rose Kabasinguzi, Grace Maramba und Vincent Bagenda, sowie den Mitgliedern der Vector-Control-Unit John Yocha, James Katamanya und Joseph Wamaani vielen Dank für ihre Kooperation und ihre tatkräftige Unterstützung während der Felderhebungen, besonders aber für ihre Herzlichkeit und ihren Humor!

Einen großen Dank auch an Mercedes Mock und Edson Nyesigye für ihre Geduld und Hilfsbereitschaft!

Auch Hellen Akio und Kate Mupalya, wie auch Laurance Asimwe, Mughusu Ezekiel und Julius Mibiri meinen Dank für die gute Zusammenarbeit!

Dem Teamleiter Tom Rubaale, sowie dem District Medical Officer Dr. G. Kabagambe-Rugamba danke ich für ihren Zuspruch und die Unterstützung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Dr. Albert Kilian, für viele Stunden Diskussion und E-mails und seine Anleitung zur Durchführung der Studie und Erstellung dieser Arbeit, ebenso meinem Co-Betreuer Wolfgang Pabst für seine kompetente Beratung zur korrekten Erhebung und statistischen Auswertung der Daten!

Auch danke ich herzlichst meinem Doktorvater Dr. Rolf Korte für seine Anregungen und seinen Rat auf diesem Weg!

L e b e n s l a u f

Michaela Katharina Heller

Heimatadresse *Am Wingert 31
35519 Oppershofen*

Geburtsdatum *25. November 1973*
Geburtsort *Friedberg/Hessen*
Familienstand *ledig*

S c h u l a u s b i l d u n g

Grundschule Oppershofen-Rockenberg *1980 bis 1984*

St.-Lioba-Gymnasium Bad Nauheim *1984 bis 1993*
Allgemeine Hochschulreife, Abitur *1993*

M e d i z i n s t u d i u m

Justus-Liebig-Universität Gießen *1993 bis 2000*
vorläufige ärztliche Approbation *2000*

Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes *1993 bis 1995*

B e r u f s e r f a h r u n g

Städtisches Klinikum Hanau, Lehrkrankenhaus der Universität Frankfurt
Innere Medizin; Schwerpunkt Kardiologie/ Pulmonologie
Ärztin im Praktikum *Juni '00 bis Jan. '01*

Bürgerhospital, Kreiskrankenhaus Friedberg
Innere Medizin
Ärztin im Praktikum *Feb. '01 bis Dez. '01*