

Aus der Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor Prof. Dr. med K. Friese)

Malaria und Schwangerschaft

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christine Ina Kownatzki, geb. Schanzmann
aus Bochum

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. E.R. Weissenbacher

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. H. D. Nothdurft

Dekan:

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

21. Juni 2006

**In Liebe meinen Eltern
Hermann und Annegret Schanzmann**

Inhaltsverzeichnis

WIDMUNG	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1. EINLEITUNG	1
2. AUFGABENSTELLUNG	5
3. MALARIA	6
3.1 Epidemiologie	6
3.2 Erreger	7
3.3 Krankheitsbild	14
3.3.1 Inkubation	14
3.3.2 Klinisches Bild, Pathogenese und Komplikationen	15
3.3.3 Differentialdiagnostik	21
3.3.4 Immunität	22
3.3.5 Interaktion mit anderen Erkrankungen	23
3.4 Diagnostik	24
3.4.1 Ärztliche Untersuchung	25
3.4.2 Erregernachweis	25
3.5 Therapie	31
3.5.1 Chemotherapeutika	33
3.5.1.1 Gruppe der Chinoline und ähnliche Verbindungen	34
3.5.1.2 Artemisine	39
3.5.1.3 Andere Antimalariapräparate	41
3.5.1.4 Kombinationspräparate	44
3.5.2 Adjuvante Behandlungen	46
3.5.3 Wahl der Therapie	47
3.5.3.1 Therapie unkomplizierter Malaria tropica	48
3.5.3.2 Therapie schwerer Malaria tropica	51
3.5.3.3 Therapie der Malaria tertiana et quartana	53
3.6 Prophylaxe	54
3.6.1 Prevention	55
3.6.1.1 Vektorenkontrolle	55
3.6.1.2 Expositionsprophylaxe	57

3.6.2	Chemoprophylaxe.....	60
3.6.3	Standby-Therapie	66
3.6.4	Immunprophylaxe.....	67
4.	MALARIA IN DER SCHWANGERSCHAFT	70
4.1	Prädisposition und Infektion der Schwangeren.....	70
4.2	Krankheitsverlauf und Letalität der schwangeren Frau	78
4.3	Auswirkungen der Malaria auf den Fetus.....	86
4.3.1	Plazentare Malaria	87
4.3.2	Kongenitale Malaria	91
4.3.3	Schwangerschaftsverlauf und –ausgang.....	95
4.4	Immunität	100
4.4.1	Immunologie der Schwangeren bei einer Malariainfektion	102
4.4.2	Verlust oder Entwicklung einer Immunität?	104
4.4.3	Übertragung der Immunität von der Mutter zum Kind	108
4.5	Diagnostik	108
4.5.1	Plazentare Malaria	108
4.5.2	Kongenitale Malaria	111
4.6	Besonderheiten von Therapie und Prophylaxe in der Schwangerschaft.....	111
4.6.1	Prevention bei Schwangeren	111
4.6.2	Chemoprophylaxe bei Schwangeren	113
4.6.3	Therapie bei Schwangeren	121
4.6.4	Therapie bei kongenitaler Malaria.....	127
5.	DISKUSSION	129
6.	RICHTLINIEN FÜR MALARIA IN DER GRAVIDITÄT.....	148
7.	ZUSAMMENFASSUNG	151
	LITERATURVERZEICHNIS	153
	CURRICULUM VITAE	196
	DANKSAGUNG	197

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung weltweiter Verbreitungsgebiete der Malaria.....	7
Abb. 2: Übersicht Malariaerreger und Erkrankungsform.....	8
Abb. 3: Darstellung Entwicklungszyklus der Plasmodien	9
Abb. 4: Inkubationszeiten unterschiedlicher Malariaformen	15
Abb. 5: Klinisches Bild Malaria tropica	18
Abb. 6: Übersicht Malarizide	34
Abb. 7: Übersicht Kombinationspräparate	44
Abb. 8: Therapie unkomplizierter Malaria tropica.....	50
Abb. 9: Therapie komplizierter Malaria tropica.....	53
Abb. 10: Dosierungen Chemoprophylaxe	64
Abb. 11: Darstellung Resistenzzonen A, B und C von <i>P. falciparum</i> gegenüber Chloroquin.....	65
Abb. 12: Aktuelle Empfehlungen zur Malariaprophylaxe der DTG.....	66
Abb. 13: Malariaparasitämie bei Frauen von 15 - 45 Jahre (Jährliche Untersuchung Keneba Village, Gambia 1961 - 1975).....	71
Abb. 14: Malaria-Parasitenprävalenz und -dichte bei schwangeren Frauen nach Parität (Keneba Village, Gambia).....	73
Abb. 15: Malariaparasitenraten in Prozent bei schwangeren Frauen nach Parität und Gestationsstadium (Keneba Village, Gambia)	75
Abb. 16: Mittlerer Hämatokrit bei Schwangeren mit <i>P. vivax</i> -, <i>P. falciparum</i> - oder ohne Malariainfektion	81
Abb. 17: Prävalenz kongenitaler Malaria in Gambia (1966 - 1972).....	94
Abb. 18: Parasitämie bei Säuglingen unter drei Monaten (Januar 1962 - März 1964).....	95
Abb. 19: Schwangerschaftsausgang bei primi- und multiparen Falciparum- Malariapatientinnen (n = 45, Rajasthan, Indien).....	97
Abb. 20: Totgeburtenprävalenz in verschiedenen Gestationsstadien.....	124
Abb. 21: Therapie der kongenitalen Malaria.....	128
Abb. 22: Richtlinien für Chemoprophylaxe bei Schwangeren.....	148
Abb. 23: Richtlinien für Therapie der Malaria bei Schwangeren	149

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	:	Abbildung
AIDS	:	Acquired immunodeficiency syndrome
AT	:	Austauschtransfusion
ARDS	:	Adult respiratory distress syndrome
BSC	:	Bio-Skincare
CR	:	Chloroquine retinopathy
CSA	:	Chondroitinsulfat A
d	:	Tag (day)
DEET	:	Di-ethyl-3-methylbenzamid
DTG	:	Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit
dl	:	deziliter
DNA	:	Desoxyribonucleinsäure
DOXP	:	1-Desoxy-D-xylulose 5-phosphatase
ED	:	Einzel dosis
EDTA	:	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assays
FSME	:	Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis
g	:	Gramm
G6PD	:	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GAG	:	Glycosaminoglycan
h	:	Stunde (hour)
Hb	:	Hämoglobin
HbA	:	Hämoglobintyp A
HbS	:	Hämoglobintyp S
Hg	:	Quecksilber
HIV	:	Human immunodeficiency virus
HRP2	:	Histidine-rich protein 2
IAEA	:	Internationale Atomenergiebehörde
IE	:	Infizierte Erythrozyten
IFN- γ	:	Interferon gamma
Ig	:	Immunglobuline
IgA	:	Immunglobulintyp A
IgG	:	Immunglobulintyp G
IgM	:	Immunglobulintyp M
IL	:	Interleukin
IPT	:	Intermittent presumptive treatment
IUD	:	Intra uterine death
IUGR	:	Intra uterine growth retardation
ITN	:	Insecticide treated nets
i.v.	:	intravenös
KBR 3023	:	1-piperidine carboxylic acid,2-(2-hydroxyethyl)-,1- methylpropylester
kg	:	Kilogramm

KG	:	Körpergewicht
LBW	:	Low birth weight
LDH	:	Lactatdehydrogenase
LTMP	:	Long-term malaria prophylaxis
M.	:	Malaria
MIM	:	Multilateral Initiative of Malaria
Min.	:	Minute
µl	:	Mikroliter
Mon.	:	Monat(e)
MPS	:	Mefloquin/Pyrimethamin/Sulfadoxin
MSP	:	Merozoitenoberflächenprotein
n	:	Anzahl
NND	:	Neonatal deaths
NO	:	Stickstoffoxyd
P.	:	Plasmodium
PAR	:	Population attributable risk
PCR	:	Polymerase chain reaction
PfEMP1	:	Plasmodium falciparum Erythrozytenmembranprotein 1
pLDH	:	Parasitäre Lactatdehydrogenase
PMD	:	P-menthan-3,8-diol
QBC	:	Quantity buffy coat
RBA	:	Roll Back Malaria
REM	:	Rapid eye movement
RDT	:	Rapid diagnostic test
ROS	:	Reactive oxygen species
T	:	Thymus
tägl.	:	täglich
Th1	:	T-zellen vom Typ 1
Th2	:	T-zellen vom Typ 2
TNF α	:	Tumornekrosefaktor alpha
Vs.	:	versus
VSA	:	Variant surface antigens
WHO	:	World Health Organization
x	:	mal

1. Einleitung

Die Malaria ist eine aus frühester Geschichte bekannte Erkrankung. Es wird angenommen, dass die Malaria schon den prähistorischen Menschen befallen hat (McConnell 2002). Auf Tontafeln einer uralten Kultur um 4000 v.Chr. wird die Erkrankung bereits erwähnt. Spuren der Erreger wurden auch bei ägyptischen Mumien aus dem Jahr 3200 vor Christus gefunden (Szlelak 2002). Ihren Ursprung hatte die Malaria höchstwahrscheinlich in Afrika und wurde durch Wanderung des Menschen an die Mittelmeerküste, Indien und Südostasien gebracht (McConnell 2002).

Auch Rom wurde im 12. Jahrhundert von einer Malariawelle erfasst, daher auch die Bezeichnung „Römisches Fieber“. Aus dem Italienischen rührt auch die Bezeichnung „Malaria“ (mala aria – schlechte Luft), da angenommen wurde, dass die „schlechte Luft“ in Sumpfgebieten die Erkrankung auslösen würde (Hahn et al. 1999).

Die Malaria forderte unter anderem prominente Opfer wie Friedrich IV. von Rothenburg und zwang seinen Vetter Friedrich I. Barbarossa im Jahr 1167 aufgrund hoher krankheitsbedingter Verluste zu einem Rückzug aus dem eroberten Rom. Auch Friedrich Schiller soll sich 1780 in Mannheim eine Malariainfektion zugezogen und Zeit seines Lebens an den Folgen gelitten haben.

Die deutsche Nordseeküste wurde 1826 von einer schweren Epidemie heimgesucht (Friese et al. 2003). Bis Mitte des 19. Jahrhunderts war die Malaria in Deutschland eine weit verbreitete Krankheit (Backmund 1999). Nach Nordaustralien gelangte die Krankheit wahrscheinlich durch Händler und Fischer, lange vor der britischen Kolonialisierung. Erst 1981 erklärte die World Health Organization (WHO) Australien für malariefrei.

1880 begann die Aufklärung der Ätiologie der Malaria mit der Entdeckung der Erreger im menschlichen Blut durch Charles Louis Laveran (Hahn et al. 1999; Wernsdorfer et al. 1969). 15 Jahre später konnte Ronald Ross den Übertragungsweg beschreiben (Hahn et al. 1999). Es folgten Erkenntnisse, dass nur ein bestimmter Genus von Mücken für die Übertragung der humanen Malaria verantwortlich ist – die Anopheles (Wernsdorfer et al. 1969). Im Jahre 1949 konnten alle Stadien des Lebenszyklus der Malariamücke identifiziert werden (Greenwood et al. 2002).

Während der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Malaria in den Vereinigten Staaten von Amerika und in fast ganz Europa durch Umstellung der landwirtschaftlichen Nutzung, veränderte Häuserkonstruktionen und eine gezielte Überträgerkontrolle ausgerottet (Greenwood et al. 2002). Die Entdeckung der insektiziden Wirkung des **Dichlordiphenyltrichloräthan** (DDT) 1939 durch Paul Müller initiierte in den Fünfziger und Sechziger Jahren ein globales Programm zur Elimination der Malaria. Die anfänglich großen Erfolge des DDT wurden aufgrund hoher Kosten, Resistenzentwicklungen und der Ablehnung der Bevölkerung gegenüber regelmäßiger Besprühung ihrer Häuser nicht fortgeführt. Außerdem wurde eine kanzerogene Wirkung des DDT diskutiert, welches sich im Fettgewebe von Warmblütern anlagert (Greenwood et al. 2002).

Bis Ende des 20. Jahrhunderts verlor die industrielle Welt das Interesse an Malaria, das weltweite Ausrottungsprogramm war fehlgeschlagen und die Gefahr in Europa und in den Vereinigten Staaten gebannt. Nur drei von 1223 im Zeitraum von 1975 bis 1996 entwickelten Medikamenten waren Antimalariamittel. Die Unterstützung internationaler Malariaforschungsprogramme nahm ab, die Industrie reduzierte ihre Aktivitäten zur Entwicklung von Insektiziden für das öffentliche Gesundheitswesen. Hinzu kam der Zusammenbruch nationaler Malariakontrollprogramme, die während der Kolonialzeit gestartet worden

waren und mit ausländischer Hilfe in den endemischen Gebieten am Leben gehalten wurden (Greenwood et al. 2002).

In den letzten fünf Jahren ist in Ländern der ersten Welt das Interesse für Malaria wieder geweckt worden. Der Bedarf größeren Engagements im Bereich der Malariakontrolle wurde im politischen Austausch afrikanischer und industrieller Nationen deutlich gemacht. Der Prozess wurde durch wissenschaftliche Forschungsaktivitäten beschleunigt. 1997 hielt die neu gegründete Organisation „Multilateral Initiative of Malaria“ (MIM) in Senegal ihre erste Sitzung ab und legte Prioritäten für ein multidisziplinäres Forschungsprogramm fest. In den darauf folgenden Jahren stellten Einrichtungen wie die nationalen Gesundheitsministerien, der „Wellcome Trust“ oder die „The Gates Foundation“ Forschungsgelder zur Verfügung. Die Initiative „Roll Back Malaria“ (RBA) der World Health Organization verstand sich als Partnerschaft von an Malariakontrolle interessierten Gruppen auf nationalem und internationalem Niveau. RBA konnte ein Kontrollprofil erstellen und hat sich ehrgeizige Ziele, nämlich die Reduktion der Malariasterblichkeit um die Hälfte bis 2010, gesetzt (Greenwood et al. 2002).

Hundert Jahre nach der Entdeckung der Anopheles als Malariaüberträger konnte 2002 ein weiterer Durchbruch erzielt werden: nach sechsjähriger Arbeit lag das Genom sowohl des Erregers **Plasmodium falciparum** als auch des Überträgermosquitos **Anopheles gambiae** entschlüsselt vor (Gardner et al. 2002): 5000 bis 6000 Gene auf 14 Chromosomen (Stephenson 2002). Malariaforscher können diese neuen Informationen aus dem Genom in der Entwicklung neuer Medikamente und Insektizide verwenden. Die „Anopheles gambiae Initiative“ wurde in Zusammenarbeit der World Health Organization, des Tropical Disease Research Programs und des Institute Pasteur 2001 initiiert. Bereits Anfang der Neunziger Jahre wurde die Genetik in das Programm der Malariabekämpfung integriert. Über 100 Wissenschaftler aus Lateinamerika, Afrika und Asien wurden in den letzten zwei Jahren trainiert

und ausgebildet, die gewonnenen Informationen verwerten zu können. Mit Hilfe der Gentechnik sollen neue Bekämpfungsmaßnahmen gegen eine der gefährlichsten Infektionskrankheiten entwickelt werden können (Gardner et al. 2002). Mit Hilfe der Sequenzdaten sollen Proteine identifiziert werden, die dann als Zielstruktur für Impfstoffe oder Medikamente in Frage kommen (Mertens 2002). Auch gentechnisch veränderte Anophelesstämme, die nicht als Malariaüberträger wirken können, sollen als natürliche Konkurrenten zu den sehr effizienten Malariavektoren gezüchtet werden (Greenwood et al. 2002). Brian Greenwood von der London School of Hygiene an Tropical Medicine spricht von einer Beherrschung der Malaria in naher Zukunft.

Die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Medikamente ist dringend – es existiert bislang kein Impfstoff gegen die Tropenkrankheit, die verfügbaren Antimalariamedikamente können ernsthafte Nebenwirkungen haben und die Einsetzbarkeit der Substanzen ist durch die Entwicklung resistenter Plasmodienstämme in Frage gestellt (Stephenson 2002).

2. Aufgabenstellung

Ziel und wissenschaftlicher Beitrag dieser Arbeit sollen sein, einen Überblick über den gegenwärtigen Stand der Malariaerkrankung und deren Beherrschung zu verschaffen, sowie die Auswirkungen der Malariainfektion bei Schwangerschaften zu beleuchten.

Der Erreger, die Epidemiologie, das Krankheitsbild der Malariainfektion, sowie diagnostische Möglichkeiten werden im Folgenden beschrieben. Auch auf die Therapie und prophylaktischen Maßnahmen wird eingegangen.

Im Wesentlichen befasst sich diese Arbeit mit dem Thema „Malaria und Schwangerschaft“. Hier sollen die Immunologie, pathologische Auswirkungen der Malaria auf eine Schwangerschaft, die mögliche Konsequenzen für Mutter und Kind und Besonderheiten in der Therapie und der Prophylaxe beleuchtet werden. Abschließend werden Richtlinien für Malaria in der Gravidität gegeben. Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden durch Recherche relevanter Fachliteratur von 1915 bis 2005 zusammengetragen. Hierfür wurden vornehmlich Veröffentlichungen in Fachzeitschriften verwendet.

Die Literaturrecherche wurde im Internet mit Hilfe der „Medline“ (www.medline.de) vollzogen. Nach Auswahl eines Artikels konnte das Medium in der Bayerischen Staatsbibliothek, in der Wissenschaftlichen Universitätsbibliothek Großhadern oder in der Medizinischen Lesehalle der Ludwig-Maximilian-Universität München zur Hand genommen und kopiert werden.

Fachbücher aus den Bereichen Tropenmedizin, Immunologie, Gynäkologie und Geburtshilfe konnten in der Medizinischen Lesehalle München entliehen oder vor Ort eingesehen werden.

3. Malaria

Die Malaria ist im 21. Jahrhundert immer noch eine bedeutungsvolle und schwere Erkrankung. Nach der Tuberkulose ist sie die zweithäufigste Infektionskrankheit der Welt. Im Folgenden werden Epidemiologie, Erreger und Krankheitsbild der Malaria, sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zur Beherrschung der Erkrankung beleuchtet.

3.1 Epidemiologie

Nach Angaben der WHO sind 40% der Weltbevölkerung in 100 Ländern einem Malariarisiko unterschiedlicher Höhe ausgesetzt (Adagu et al. 1997). Etwa 120 Millionen Menschen werden weltweit jährlich infiziert (WHO 1997). Pro Jahr sterben schätzungsweise 1,5 bis 2,7 Millionen Menschen an einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* (McConnell 2002; Bruce-Chwatt 1977), davon ca. eine Million afrikanische Kinder. Anders ausgedrückt stirbt alle 30 Sekunden ein Mensch an einer Malariaerkrankung. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Malaria weltweit wird von der Welt-Gesundheitsorganisation (WHO) auf 300 bis 500 Millionen geschätzt, das Mortalitätsrisiko beträgt ein bis zwei Prozent (Lamparter et al. 2001).

Nach Deutschland werden jährlich im Durchschnitt ca. 1000 Malariafälle von Tropenreisenden eingeführt. Für das Jahr 2001 zählte das Robert Koch-Institut insgesamt 1040 Malariaeinschleppungen in die Bundesrepublik. 73% dieser Erkrankungsfälle wurden durch *Plasmodium falciparum* verursacht, dem Erreger der lebensbedrohlichen Malaria tropica. 80% der Importfälle wurden in tropischen Regionen Afrikas erworben (Löscher et al. 2003, Robert Koch-Institut 2002). 1998 registrierte man 20 durch Malaria bedingte Todesfälle in der Bundesrepublik (WHO 2000).

Je nach Verbreitungsgebieten der verschiedenen Anophelesstämme als Vektoren der unterschiedlichen Malariaformen ist die Krankheit in tropischen Gebieten auf der ganzen Welt anzutreffen (Greenwood et al. 2002).

Am stärksten betroffen ist Zentral- und Südafrika, insbesondere Gebiete südlich der Sahara - 90% der Todesfälle sind malariabedingt (Greenwood et al. 2002). In Afrika ist die Stechmücke **Anopheles gambiae** vertreten, der weltweit häufigste Überträger der Malariainfektion, der den Erreger **Plasmodium falciparum**, den virulentesten Vertreter seiner Art, überträgt. Weiterhin sind tropische und subtropische Gebiete des südöstlichen Asiens, Gebiete des Südwestpazifiks und Teile von Zentral- und Südamerika betroffen (Miller et al. 2002; Wellems et al. 2001).

Die Anopheles-Mücke überträgt die Malaria bislang nur in niedrig gelegenen und tropischen Gebieten der Erde, Wissenschaftler sprechen aber von einer fortschreitenden Ausbreitung der Mückenstämme (Roberts 2002).

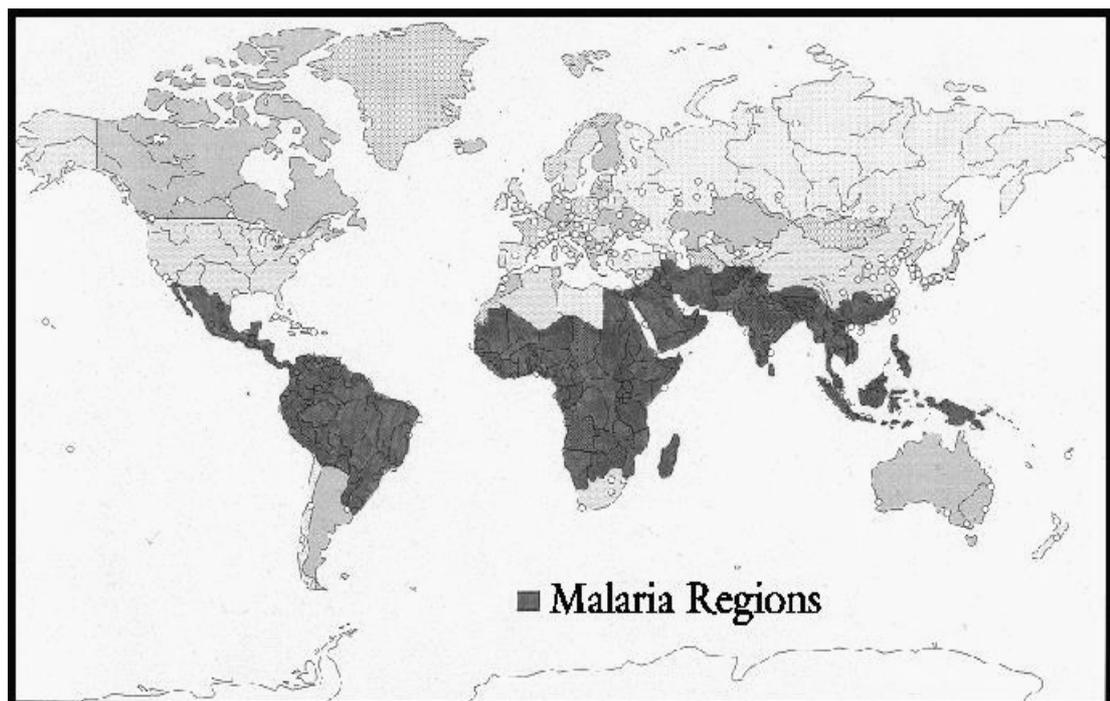


Abb. 1: Darstellung weltweiter Verbreitungsgebiete der Malaria
(aus www.malaria.org)

3.2 Erreger

Einzeller (Protozoen) der Gattung Plasmodium (P.) sind Erreger der Malaria (Friese et al. 2003), die auch als Sumpf- oder Wechselfieber bezeichnet wird (Miller et al. 2002). Man unterscheidet drei Malariaformen: die **Malaria**

tertiana, die **Malaria quartana** und die **Malaria tropica**. Plasmodien der Spezies **Plasmodium falciparum** (*P. falciparum*) sind die weltweit virulentesten Malaria-Parasiten und verursachen zusammen mit **Plasmodium vivax** (*P. vivax*) die meisten letalen Malariafälle. *P. falciparum* ist Verursacher der **Malaria tropica**, welche unbehandelt mit letalem Ausgang einhergehen kann. Ebenfalls humanpathogen sind drei weitere Spezies der Malaria-Parasiten: **Plasmodium vivax** und **Plasmodium ovale** (*P. ovale*), die die **Malaria tertiana** verursachen, und das **Plasmodium malariae** (*P. malariae*), der Erreger der **Malaria quartana** (Miller et al. 2002).

Erreger	Erkrankung
<i>P. falciparum</i>	Malaria tropica
<i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>	Malaria tertiana
<i>P. malariae</i>	Malaria quartana

Abb. 2: Übersicht Malariaerreger und Erkrankungsform

(in Anlehnung an: Miller et al. 2002)

Die Parasiten werden von der weiblichen Anophelesmücke übertragen, welche, wie andere Moskitos auch, im Wasser brütet. Jede Spezies verfügt über eigene Brutgebiete und ein eigenes Futterverhalten. Dennoch kann sich fast jede Spezies an lokale Gegebenheiten anpassen: Süß- oder Salzwasser, stille oder fließende Gewässer, Seen, Tümpel, Pfützen, menschliche Behältnisse, etc. Ebenso ist auch die Sensitivität gegenüber Insektiziden sehr variabel (Miller et al. 2002).

Gelegentlich kann eine Malariainfektion auch durch Transfusion, Transplantation, Laborexposition (Nadelstichverletzungen) oder – sehr selten - diaplazentar übertragen werden. Bei einer diaplazentar erworbenen Erkrankung spricht man von kongenitaler Malaria, auf die in dieser Arbeit noch eingegangen wird (Löscher et al. 2003; Wernsdorfer et al. 1969). In der Literatur wird auch eine iatrogene Infektion zu therapeutischen Zwecken beschrieben, die beispielsweise bei einer Lueserkrankung im Stadium IV zur Anwendung kam (Wernsdorfer et al. 1969).

In seltenen Fällen werden die übertragenden Mücken mit dem Reisegepäck oder im Flugzeug aus den Tropen in gemäßigte Breiten, wie z.B. Europa, verschleppt, hier spricht man von der sogenannten Gepäck-, bzw. Flughafen-Malaria, die im Umkreis internationaler Flughäfen schon angetroffen wurde (Mantel et al. 1995).

Der Entwicklungsprozess der Plasmodien erfolgt in mehreren Stufen, Abbildung 3 stellt einen Überblick dar:

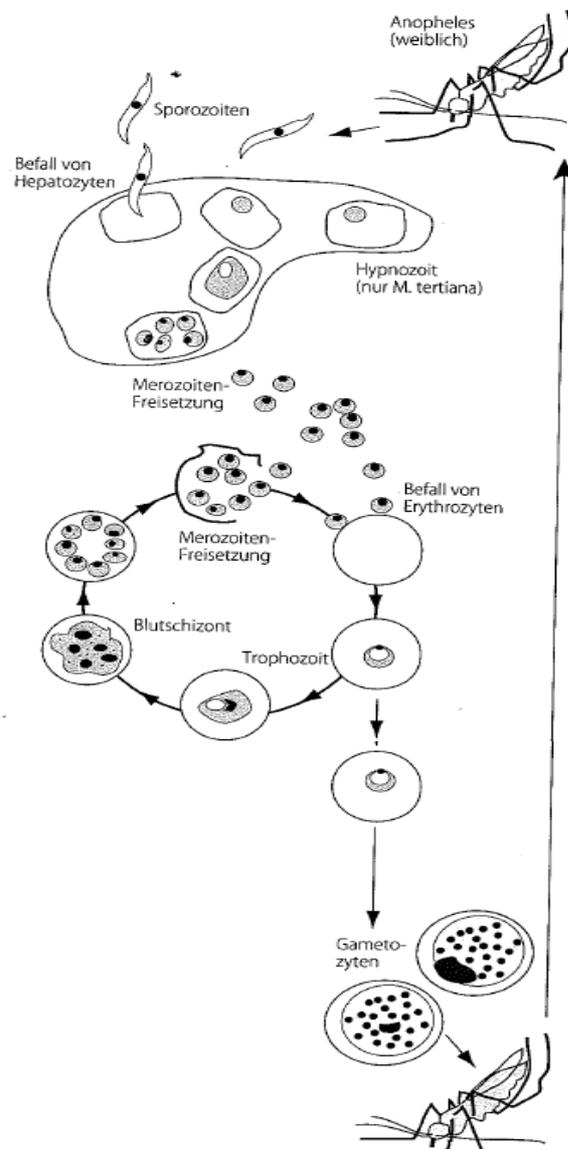


Abb. 3: Darstellung Entwicklungszyklus der Plasmodien

(nach Hahn et al. 1999)

Die ersten **Entwicklungsphasen der Plasmodien** erfolgen im Gastrointestinaltrakt des Moskitos, von wo sie bei der Blutmahlzeit als **Sporozoiten** über den Speichel des Insektes in das subkutane Gewebe des

Menschen inokuliert werden, seltener direkt in die Blutbahn. Dort durchlaufen sie einen Entwicklungszyklus, der sich in exoerythrozytäre und erythrozytäre Stadien einteilen lässt (Miller et al. 2002; Wellems et al. 2001).

Die Sporozoiten werden im Blutstrom zur Leber des Gestochenen transportiert, wo sie zunächst einige Hepatozyten durchwandern, bevor sie selbige befallen und sich weiter vermehren (Mota et al. 2001). Die Anbindung erfolgt über Corezeptoren der Sporozoiten an Heparin-Sulfat-Proteoglycane der Hepatozyten und Kupffersche Zellen am Sinusoid-Endothel (Frevert et al. 1993). Hierbei spricht man von **Gewebeschnizogonie** (Löscher et al. 2003). In neun bis 16 Tagen vermehren sich die Sporozoiten im Leberparenchym ungeschlechtlich zu zehntausenden **Merozoiten**, die die Fähigkeit haben, nach Rückkehr in die Blutbahn (Parasitämie), Erythrozyten zu penetrieren. Die Malaria tropica wird erst dann symptomatisch, wenn die roten Blutkörperchen von Merozoiten befallen werden (Wellems et al. 2001, Miller et al. 2002). Lediglich bei der Malaria tertiana können sich die Erreger *P. vivax* und *P. ovale* noch vor Beginn der Gewebeschnizogonie im Leberparenchym anreichern (Hypnozoiten) und über mehrere Jahre zu Rezidiven führen (Löscher et al. 2003).

Die Invasion der Merozoiten in die Erythrozyten erfolgt über Anbindung an erythrozytäre Rezeptoren (Chitnis 2001). Der Erreger induziert eine erythrozytäre Plasmamembranvakuole und gibt essentielle Moleküle der apikalen Erregerorganellen (Apicomplexa) in die Vakuole ab und initiiert eine Aktin-Myosin-Aktivität, die den Parasit in die Vakuole hinein befördern soll.

Nach der Penetration der roten Blutkörperchen durchlaufen die Erreger erythrozytär den **Blutschnizogoniezyklus**: eine erneute Vermehrung bis hin zu etwa 20 Merozoiten pro reifem Merozoit findet statt, die nach etwa 48 Stunden zum Platzen der Blutkörperchen und damit zur Freisetzung dieser Formen in die Blutbahn führt und eine exponentielle Infektion der roten Blutkörperchen

verursacht. Diese Merozoiten befallen wiederum andere Erythrozyten und durchlaufen den Blutschizogoniezyklus erneut. Diese Art der Vermehrung findet auf asexueller Ebene statt. An der erythrozytären Membran infizierter Blutkörperchen kommt es zur Expression eines hochmolekularen Proteins, welches zur Zytoadhärenz am Endothel befähigt. Folge ist eine erythrozytäre Rosettenbildung (Miller et al. 2002), also eine nahezu vollständige Sequestration der parasitierten Erythrozyten am Endothel von Kapillaren und post-kapillären Venolen. Schizonten (Teilungsformen) sind deswegen nur selten in der peripheren Blutlaufbahn zu finden. Zytoadhärenz und die eingeschränkte Deformierbarkeit befallener Erythrozyten ziehen eine mikrovaskuläre Obstruktion mit Perfusionsstörungen bis hin zu Kapillarokklusionen der Mikrostrombahn nach sich, was eine Organischämie zur Folge hat. Dies kann insbesondere im Gehirn, aber auch in Lunge oder Niere zu Störungen der Perfusion, Nutrition und Oxygenierung führen und den Verlauf der Erkrankung verkomplizieren.

Zur Pathophysiologie einer Malariainfektion gehört auch die Produktion von **Tumornekrosefaktor alpha** (TNF α), ein aus 157 Aminosäuren bestehendes Zytokin. Bei der Malariainfektion werden nach Schizontenzerfall Parasitenexoantigene mit Phospholipiden als aktiven Anteil freigesetzt, die Makrophagen und Monocyten zur Sekretion von TNF α stimulieren. Hierbei wird auf Ebene der Messenger –Ribonucleinsäure (mRNA) die Expression induziert (Clark et al. 2000; Kwiatkowski et al. 1989; Bate et al. 1989; Bate et al. 1992). Folge der Freisetzung dieses Zytokins, als Mediator von Entzündungsreaktionen, ist das Auftreten der Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Hypertonie, Anämie, Hypoglycämie, Diarrhoe und Hypertriglyceridämie (Clark et al. 1990). Der TNF α -Serumspiegel und der Schweregrad der Erkrankung scheinen zu korrelieren: In einer Studie mit europäischen, nichtimmunen Patienten konnte festgestellt werden, dass die höchsten TNF α -Serumspiegel bei Patienten mit zerebraler Malaria vorlagen (Kern et al. 1989). TNF α interagiert mit hochspezifischen Rezeptoren am

Endothel und fördert die Koagulation: lokal wird u.a. Gewebsthromboplastin vermehrt gebildet, und die Entstehung von Thromben begünstigt (Nawroth et al. 1986; Nawroth et al. 1986). TNF α kann aber auch zur Wirtsabwehr gegen die Malariaerreger beitragen. Als Mediatoren der antiparasitären Wirkung werden Produkte des oxidativen Lipidstoffwechsels in Leukozyten diskutiert (Clark et al. 1989).

Ho et al. (1998) sprechen von einer Interaktion zwischen pro-inflammatorischen Zytokinen und dem Interleukin 10 (IL-10), welches als Antagonist gegenreguliert. Shoham et al. (1987) konnten im Tierversuch einen interessanten Zusammenhang zwischen TNF α , Interleukin 1 (IL-1) und Schlafverhalten feststellen. Demzufolge sollen beide Zytokine die Rapid Eye Movement (REM) – Phase unterdrücken und den Schlaf fördern.

Reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS = Reactive Oxygen Species) und **Stickstoffoxyd** (NO) gelten neben den Zytokinen ebenfalls als Mediatoren bei einer Malariaerkrankung. Die Bildung von Stickstoffoxyd wird durch die Anwesenheit von Zytokinen angeregt. Stickstoffoxyd spielt eine Rolle in der Verteidigung der Wirtszelle durch Angriff auf intrazellulärer Mikroorganismen, Einflussnahme auf die Neurotransmission und Erhalt eines blutzirkulierenden Status des Erythrozyten durch endotheliale Wirkung (Wei et al. 1995; Clark et al. 1992).

Die von Monozyten generierte Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen soll gerade bei erwachsenen Patienten mit schwerer Falciparum Malaria verstärkt stattfinden (Descamps et al. 1987; Dubey et al. 1991). Bei Kindern seien diese wiederum bei vorliegenden Anämien erhöht anzutreffen. Trotz wissenschaftlich erwiesener Anwesenheit und Bildung von ROS im Verlauf einer akuten Malaria ist der Einfluss auf die Pathogenese von Malaria noch unklar (Greve et al. 2000; Griffiths et al. 2001).

Neben dem asexuell ablaufenden Schizogoniezyklus kommt es gleichzeitig im Rahmen des **Geschlechtszyklus** zur Reifung von Geschlechtsformen (Gametozyten), die selbst keine Malariaerkrankung im betroffenen Individuum verursachen können, aber für die Übertragung der Parasiten auf eine weitere weibliche Anophelesmücke verantwortlich sind, die den an Malaria erkrankten Menschen sticht. Die Paarung und Fortpflanzung bis hin zu einer neuen Generation von Sporozoiten erfolgt innerhalb von zehn bis 14 Tagen im Magen der Stechmücke. Die neugebildeten Sporozoiten lagern sich dann in den Speicheldrüsen der Mücke ab und können bei der nächsten Blutmahlzeit auf ein neues Opfer übertragen werden.

P. vivax entwickelt rasch nach dem Verlassen der Merozoiten aus der Leber Gametozyten und ist noch vor der symptomatischen Erkrankungsphase übertragungsfähig. Die Gametozyten des *P. falciparum* entwickeln sich viel später, hier kann also bei Auftreten der ersten klinischen Malariasymptome auf Ebene der Parasitämie (blood-stage) chemotherapeutisch eingegriffen werden, die Gametozyten befinden sich hier noch in der Entwicklungsphase (Miller et al. 2002).

P. falciparum hat eine ausgesprochen hohe Teilungsgeschwindigkeit, vermehrt sich dadurch sehr schnell (Friese et al 2003) und ist in der Lage, einen großen Prozentanteil der Erythrozyten zu penetrieren, während *P. vivax* nur Retikulozyten befallen kann. Ein angestellter Vergleich zwischen Malaria mit schwerem und unkompliziertem Verlauf zeigte einen Zusammenhang im Muster der Erythrozyteninvasion mit den virulenten *P. falciparum* Erregern, die alle Erythrozyten penetrieren können, im Gegensatz zu den avirulenten Parasiten, die nur eine Subpopulation von roten Blutkörperchen befallen konnten.

Die ungeschlechtliche Vermehrung (**Schizontenzerfall**) in den Erythrozyten verläuft bei *P. falciparum* im Gegensatz zu den anderen Erregerspezies nicht

synchron (Miller et al. 2002). Es erfolgt demnach keine schubweise Freisetzung von Merozoiten und Entzündungsmediatoren, sondern ein Prozess kontinuierlicher Merozoitenaktivität. Dies erklärt die unregelmäßigen Fieberschübe bei der Malaria tropica im Vergleich zu der klassischen Malaria tertiana und quartana (Friese et al. 2003), wo aufgrund der synchronen erythrozytären Vermehrung typische zwei-, bzw. dreitägige Intervalle mit Fieberschüben erfolgen. Mit der Freisetzung der Merozoiten aus den Erythrozyten kommt es hierbei zur Ausschüttung pyrogener Substanzen, gemeinsam mit prodromalen Symptomen wird die Malariaerkrankung klinisch manifest (Wellems et al. 2001; Miller et al. 2002). Die Schwere der Erkrankung und das Auftreten von Komplikationen verhält sich im Wesentlichen direkt proportional zur Parasitämie, es wurden jedoch schon Ausnahmen beschrieben (WHO 2000).

3.3 Krankheitsbild

Das klinische Bild der Malaria wurde bereits in Schriften alter Kulturen Asiens und Nordafrikas erwähnt und von Hippokrates ca. 400 Jahre vor Christus im Detail beschrieben (Wernsdorfer et al. 1969).

3.3.1 Inkubation

Die Inkubationszeit der Malaria tropica kann ein bis vier Wochen betragen, meist dauert die Inkubation zwischen zehn und zwölf Tagen. Die Malaria quartana bricht nach 20 bis 50 Tagen aus, die Malaria tertiana meist nach ca. zwölf bis 15 Tagen - der Ausbruch kann bei der Tertiana sogar erst nach einem Jahr erfolgen (Löscher et al. 2003; Wernsdorfer et al. 1969). Das Ende der Inkubationszeit und die klinische Manifestation der Krankheit wird durch die Merozoitenausschüttung nach vollständiger Blutschizogonie markiert, nachdem die **Präpetenzzeit** (die Zeitspanne zwischen Sporozoiteninokkulation in den Menschen und der beginnenden Blutschizogonie) durchlaufen wurde (Wernsdorfer et al. 1969).

Malariaform	M. tropica	M. tertiana		M. quartana
Erreger	P. falciparum	P. vivax	P. ovale	P. malariae
Mittlere Inkubationszeit in Tagen	10-12 (auch länger)	12-14 (bis 1 Jahr)	14-15 (bis 1 Jahr)	20-50 (auch länger)

Abb. 4: Inkubationszeiten unterschiedlicher Malariaformen

(in Anlehnung an: Löscher et al. 2003; Wernsdorfer et al. 1969)

3.3.2 Klinisches Bild, Pathogenese und Komplikationen

Klinisch präsentiert sich eine Malariainfektion in ihren ersten Symptomen häufig wie ein grippaler Infekt, der ein bis zwei Wochen nach dem Mückenstich auftritt (Löscher et al. 2003). Im Anfangsstadium imitiert die Malaria die Generalisationsphase einer viralen oder bakteriellen Allgemeinerkrankung und kann klinisch nicht von einer solchen unterschieden werden (Eichenlaub et al. 1979). Der Patient empfindet Fiebergefühl, Abgeschlagenheit und fühlt sich in seinem Allgemeinzustand reduziert. Zudem leidet eine an Malaria erkrankte Person an Gelenk- und Kopfschmerzen, Übelkeit oder fieberhaften Durchfällen. Erbrechen, trockener Husten, Ikterus und sogar kardiopulmonale und zerebrale Symptome können auftreten (Löscher et al. 2003; Falisevac 1974; Winstanley 1998). Man spricht hierbei von dem sogenannten **ersten Malariaanfall**, der zehn bis zwölf Stunden anhalten kann und dem zunächst jegliche typische Periodizität fehlt (Wernsdorfer et al. 1969). Bei Tropenrückkehrern nach Europa wird eine bestehende Malariierkrankung häufig als grippaler Infekt, Reisediarrhoe oder als akute respiratorische Infektion fehldiagnostiziert (Löscher et al. 2003).

Durch die immunologische Auseinandersetzung des Wirtsorganismus mit den Malariaantigenen wird der **erythrozytäre Schizogoniezyklus** allmählich **synchronisiert**, was die periodisch auftretenden Malariaanfalle mit Fieber erklärt (Eichenlaub et al. 1979). Die **Malaria tertiana** ist durch charakteristische Fieberschübe gekennzeichnet, die alle 48 Stunden mit Schüttelfrost und Schweißausbruch auftreten (Löscher et al. 2003). Sie stellt die mildeste Form der Erkrankung dar, kann möglicherweise asymptomatisch

bleiben und unter Umständen selbst erlöschen, es besteht jedoch Rezidivneigung (Miller et al. 2002). Faye et al. berichten 1998, dass selbst maximale Parasitämie durch Plasmodium ovale bei Infizierten selten einen klinischen Malariaanfall auszulösen vermag. Das Auftreten von Spätrezidiven kann noch nach Jahren erfolgen (Löscher et al. 2003).

Bei der **Malaria quartana** treten Fieberanstiege alle 72 Stunden auf. Bei schwerem Verlauf kann sie eine Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom nach sich ziehen. Ferner sind das mögliche Auftreten von schwerer Anämie und Milzruptur zu erwähnen. Die Quartana ist die hartnäckigste der Malariaformen (Löscher et al. 2003; Winstanley 1998).

Bei der Mehrzahl der heutzutage auftretenden Malariafälle handelt es sich um die **Malaria tropica**, der lebensbedrohlichsten Form der Erkrankung (Steffen et al. 1992). Hier tritt eine tageweise ansteigende charakteristische Fieberkurve, das klassische klinische Leitsymptom bei der Malariadiagnostik, nicht auf (Winstanley 1998; Löscher et al. 2003). Es herrscht eine ständige subfebrile Körpertemperatur (Miller et al. 2002), die febrilen Phasen sind hier unregelmäßig, manchmal auch kontinuierlich (Löscher et al. 2003), und können bis über 40 Grad Celsius ansteigen (Friese et al. 2003). Diese Form der Erkrankung kann komplikationsreich verlaufen. Am häufigsten entwickelt sich hier eine zerebrale Malaria (Wurster et al. 1972; Zeigler 1974), akutes Nierenversagen (Ehrlich 1979) oder eine respiratorische Insuffizienz, die eine Malaria tropica schwer verlaufen lassen (Löscher et al. 2003). Dies geschieht meist durch Superinfektion in hochendemischen Gebieten, eine Rezidivneigung besteht allerdings nicht (Miller et al. 2002). Die durch Komplikationen bedingten akuten Symptome stehen bei der klinischen Untersuchung zumeist im Vordergrund und können den behandelnden Arzt bei der Diagnosestellung irreführen, zumal der Patient noch fieberfrei sein kann und eine Malariaerkrankung als nicht nahe liegend erscheint (Löscher et al. 2003).

Charakteristischerweise sind nach einigen Tagen Milz und Leber vergrößert. Das infizierte Individuum entwickelt eine normozytäre Anämie mit ausgeprägter Thrombozytopenie (Miller et al. 2002; Falisevac 1974), die durch die Hämolyse der parasitierten Erythrozyten und der Hemmung der Knochenmarkfunktion verursacht wird (Friese et al. 2003). Bei einer Blutuntersuchung stellen sich Laborparameter verändert dar: Meist liegt eine Laktatdehydrogenase (LDH) - Erhöhung und ein erniedrigter Haptoglobinspiegel vor, eine Reduzierung des Hämoglobins erfolgt meist verzögert, das Bestehen einer Leukozytose weist auf eine Sekundärinfektion hin (Löscher et al. 2003).

Kreislaufstörungen bis hin zum kardiovaskulären Schock, tachykarde Arrhythmien, thorakale Schmerzen, Bewusstseinstörung, Dyspnoe, Hypoglykämie, Azidose, Nierenversagen, Hämoglobinurie, Niereninsuffizienz, generalisierte Krämpfe, sowie deliriöse Zustände und weitere neurologische Ausfälle (Status epilepticus, Nystagmus horizontalis) zählen zu den **Manifestationen eines schweren Verlaufes** der Erkrankung (Miller et al. 2002; Ziegler et al. 2002). In endemischen Gebieten mit häufiger Reinfektion treten Ödeme und Aszites auf. In bis zu zehn Prozent der Fälle sind pulmonale Komplikationen wie sekundäre Pneumonien, Lungenödeme oder das Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) anzutreffen. Sekundäre Pneumonien werden durch Aspiration und bakterielle Translokation in Folge einer verminderten Splanchnikusdurchblutung begünstigt. Ein akutes Nierenversagen tritt bei etwa 60% der schweren Malaria tropica Fälle auf (Wellems et al. 2001; Lamparter et al. 2001; Schwake et al. 2001; WHO 2000; Bruneel et al. 1997; Eiam-Ong et al. 1998).

Kriterien	
bei unkomplizierter <i>M. tropica</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unregelmäßige febrile Phasen ▪ Hepato-/Splenomegalie ▪ Normozytäre Anämie ▪ Erhöhter LDH-Spiegel
bei komplizierter <i>M. tropica</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zerebrale Malaria ▪ Kardiovaskulärer Schock ▪ Niereninsuffizienz ▪ Hämoglobinurie ▪ Generalisierte Krämpfe ▪ Azidose → ARDS ▪ Hypoglykämie ▪ Lungenödem

Abb. 5: Klinisches Bild *Malaria tropica*

(in Anlehnung an: Ziegler et al. 2002; Löscher et al. 2003; Wellems et al. 2001; Lamparter et al. 2001; Schwake et al. 2001; Taylor et al. 1993; Bruneel et al. 1997)

In den letzten zehn Jahren wurden viele Fortschritte im Verständnis pathogener Mechanismen der *Malaria tropica* gemacht. Man hat erkannt, dass die Malaria eine Erkrankung ist, die mehrere Gewebe und Organe belastet, auch wenn die häufigsten Fälle mit dem Befall eines spezifischen Organs einhergehen: dem Gehirn.

Murphy et al. (2001) berichten, dass im Afrika südlich der Sahara jährlich 575000 Kinder unter fünf Jahren von der **zerebralen Malaria** betroffen sind, 110000 versterben daran. Die metabolische Azidose steht als Hauptsymptom über den klassischen klinischen Symptomen der zerebralen Malaria und der bei schwerer Malaria auftretenden Anämie (Marsh et al. 1995). Die metabolische Azidose, meist eine Laktat-Azidose, ist die erste wichtige Determinante zum Überleben und führt zum meist nicht diagnostizierten Atemnotssyndrom (ARDS = adult respiratory distress syndrome) (Taylor et al. 1993). Zur Laktatazidose kommt es durch eine gesteigerte Laktatproduktion der Parasiten und eine eingeschränkte Leberleistung des Erkrankten, in Kombination mit anderen Faktoren wird der Sauerstofftransport in das Gewebe vermindert.

Mit *P. falciparum* infizierte Erythrozyten sequestrieren, lagern sich in kleinen Blutgefäßen ab und verursachen so ein Durchblutungshindernis in Endstromgebieten. Außerdem besteht ein Zusammenhang zu einer verminderten Verformungsfähigkeit gesunder Erythrozyten bei bestehender Malaria (Schumacher 1979). An Malaria erkrankte Personen sind oft hypovolämisch und dehydriert (English et al. 1996), was wiederum die mikrovaskuläre Obstruktion durch verminderten Blutdruck verstärkt.

Eine lineare Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und pathogenem Prozess besteht nicht. Die schwere Anämie entsteht nicht nur durch akute Hämolyse nicht infizierter Erythrozyten und Dyserythropoese, sondern auch durch Interaktionen von Malariaparasiten mit anderen parasitären Infektionen und Mangelernährung – ein Befall nichtletaler Erreger bei einem an schwerer Malaria erkranktem Kind kann ein Mortalitätsfaktor sein (Wellems et al. 2001; Miller et al. 2002).

Bei der zerebralen Form der Malaria befindet sich der Patient in einem **Koma-Stadium**, das auf verschiedenen Wegen erreicht wird – oft ist das Koma nicht Ausdruck eines zerebralen Problems, sondern eines übermäßigen metabolischen Stresses – das Bewusstsein kann nach Therapie der Azidose erstaunlich schnell wiedererlangt werden (Wellems et al. 2001; Miller et al. 2002). Andere Kinder leiden während des Komas an einem status epilepticus und können mit antikonvulsiver Therapie behandelt werden (Crawley 1996).

Bei der zerebralen Malaria obstruieren die parasitierten Erythrozyten, wie bereits beschrieben, Blutgefäße im Gehirn. Hierbei treten Hirnödeme, Schwellungen der Hirnhäute und –gefäße und Blutungen auf, was unbehandelt rasch zum Tode des Patienten führt (Miller et al. 2002). Nach Ausheilen einer schweren *Malaria tropica* mit Organversagen können Schädigungen verbleiben, wie z.B. neurologische Ausfälle (Löscher et al. 2003).

Stich et al. (2003) erkannten im Rahmen einer retrospektiven Krankenaktenanalyse, dass ein höheres **Lebensalter als Risikofaktor** für einen schweren Verlauf der Malariaerkrankung zu werten ist. Innerhalb der untersuchten Patientengruppe (130 Personen) mit schwerem Verlauf der Malaria war die Altersverteilung signifikant zum erhöhten Lebensalter verschoben ($p=0,016$, Mann-Whitney-U-Test). Personen über 60 Jahre sind demnach stärker gefährdet, nach einer Malariainfektion einen komplikationsreichen Verlauf mit zerebraler Beteiligung, respiratorischer Insuffizienz, Anämie, Hyperparasitämie und Nierenversagen zu erleiden.

Als eine weitere wichtige Komplikation der Falciparum-Malaria sei die **gastrointestinale (algide) Malaria** erwähnt. Darmspasmen, blutiges Erbrechen, Oligurie und Kreislaufkollaps lassen sie der Cholera ähnlich erscheinen. Zumal sich die algide Malaria klinisch mit akutem Abdomen und Kreislaufstörungen präsentieren kann, muss ein Ileus ausgeschlossen werden. Außerdem ist der Patientenstuhl blutig und kann eine Ruhrerkrankung vortäuschen (Wernsdorfer et al. 1969).

Starr berichtet 2000, dass bei **Kleinkindern und Säuglingen** eine Malaria häufiger anzutreffen ist, als bei Erwachsenen. Dieses Phänomen gilt auch für schwangere Frauen, worauf im Laufe der Arbeit noch eingegangen werden soll. Bei den kleinen Patienten verläuft eine Malariainfektion meist atypisch. Es treten uncharakteristische Fieberschübe, Krämpfe und Durchfälle auf (Wernsdorfer et al. 1969). Bei Kindern werden oft keine typischen Malariaanfalle beobachtet, da sich die Fähigkeit zur Anfalls-Synchronisation im Laufe des Lebens im Wirtsorganismus entwickelt (Eichenlaub et al. 1979).

Das sogenannte **Schwarzwasserfieber** ist eine selten gewordene Sonderform der durch *P. falciparum* verursachten Malaria, die bei Patienten auftritt, die vorher im Laufe ihres Lebens mit Chinin behandelt wurden. Die Patienten leiden unter kontinuierlichem Fieber, Haut und Skleren sind ikterisch verfärbt

und es besteht eine Oligo-, bzw. Anurie. Wird Harn abgegeben, so enthält er freies Hämoglobin, Gallenfarbstoffe und Bilirubin, was den Urin dunkel färbt und dem Krankheitsbild seinen Namen verleiht (Wernsdorfer et al. 1969; Adams et al. 1966; Maegraith 1944; Maegraith 1948; Jackson et al. 1962). Gyr et al. stellten 1974 in der Literatur einen Fall von Schwarzwasserfieber dar, der mit dramatischem Hämoglobinabfall im Plasma (9,7g% Hb), erhöhtem freien Hämoglobin im Serum (214mg%) und im Urin (15mg%) einherging.

Todesfälle treten fast ausschließlich bei der Malaria tropica auf (Löscher et al. 2003). Je nach Lebensalter und Immunität beträgt die **Letalität** bei unbehandelter Malaria tropica ein bis 20% (Mühlberger et al 2003; Löscher et al 2003), bei nicht-immunen Personen ist also von einer Rate von 20% auszugehen (Löscher et al. 2003). Bei einer unkomplizierten Malaria tropica ist die Letalität sehr gering (Adams et al. 1966), diese nimmt jedoch beim Auftreten von Komplikationen rasch zu. Smitskamp et al. (1971) berichten über zehn Todesfälle unter 140 Patienten mit Malaria tropica, alle zehn Patienten wiesen eine zerebrale Verlaufsform auf.

3.3.3 Differentialdiagnostik

Zur Differentialdiagnostik der jeweiligen Malariaformen sei angemerkt: Die Erkrankungen Influenza, Hepatitis, Meningitis, Sepsis, Typhus, Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis (FSME), Gastroenteritis, Virales Hämorrhagisches Fieber, erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS = acquired immunodeficiency syndrome) und Harnwegsentzündung müssen gegenüber der Malaria ausgeschlossen werden (National Department of Health, Pretoria 2002). Wernsdorfer et al. beschrieben 1969 septische Fieber als primäre Differentialdiagnosen. Diese fielen durch Temperaturspitzen in den späten Nachmittagsstunden oder frühen Abendstunden auf, während Fieberanfälle bei der Falciparum-Malaria sich meistens in den Morgenstunden ereignen. Bei septischen Fiebern ist eine Leukozytose, bei der Malaria eine Leukozytopenie festzustellen.

Auch an Alkoholintoxikation, Tetanus oder Epilepsie muss gedacht werden, wenn ein Patient mit Symptomatik einer zerebralen Malaria vorstellig ist. Auch nach Diagnosesicherung der Malaria müssen bei Tropenrückkehrern neben der Malaria bestehende Infektionen wie Typhus, Amöben- und Bazillenruhr und Kala Azar ausgeschlossen werden (Wernsdorfer et al. 1969).

3.3.4 Immunität

In endemischen Gebieten mit hoher Malariatransmission werden die Menschen über Jahre hinweg immer wieder infiziert, was zur schrittweisen Entwicklung einer **erworbenen Teilimmunität** gegen die Krankheit führt. Nur durch eine jahrelange, ununterbrochene Exposition gegenüber Malariaerregern können Erwachsene einen teilimmunen Gesundheitsstatus entwickeln (Hahn et al. 1999; Wagner 1986). Zunächst wird die Toleranz des menschlichen Körpers gegenüber dem Parasiten und seinen Stoffwechselprodukten erhöht, akute Anfallstadien klingen ab. Später werden Infektionen durch eine parasitozide Wirkung eliminiert (Wernsdorfer et al. 1969). Die kurzzeitige Immunität ist sowohl humoral, als auch zellulär bedingt (Hahn et al. 1999). Die zelluläre Immunantwort beruht auf T (Thymus) – Lymphozytenaktivität (Brown 1978). Die humorale Immunantwort ist nicht an das Komplementsystem gebunden. Die Antikörper sind vor allem als Immunglobulin G (IgG) (Cohen et al. 1961) und Immunglobulin M (IgM) nachweisbar (Cohen et al. 1970) und sind gegenüber Merozoiten aktiv (Cohen et al. 1961; Diggs et al. 1975). Ein bis zwei Wochen nach Infektion sind die höchsten Antikörperspiegel der IgM und IgG-Klassen im Blut nachweisbar, welche nach erfolgreicher Therapie wieder abfallen. IgM verschwindet rasch aus dem Patientenblut nach Ausheilung der Infektion. Nach langwierigem Krankheitsverlauf sind die IgG-Antikörper hingegen noch Jahre später im Blut anzutreffen, was allerdings keinen zuverlässigen Hinweis auf eine noch ausreichende Immunität liefert (Werner 1993). Dass es sich hierbei um eine spezifische Immunität handelt, konnte ein entscheidender Versuch zeigen: Hierbei wurden Antikörper der Gruppe IgG von teilimmunen Erwachsenen auf akut erkrankte Kinder übertragen und eine Besserung des

Krankheitszustandes konnte bewirkt werden (Wagner 1986). Die gesund wirkenden Patienten haben eine unterschwellige Parasitämie, erkranken jedoch nicht oder erleiden einen weniger dramatischen klinischen Verlauf. Diese Teilimmunität ist nicht permanent, sie bildet sich bei längerem Aufenthalt in nichtendemischen Gebieten unter Wegfall ständiger Reinfektion zurück (Miller et al. 2002). Die erworbene Teilimmunität einer Person ist demnach an eine regelmäßige und persistierende Blutinfektion durch Plasmodien gebunden (Cox 1977). Noch Jahre nach Verlassen eines hochendemischen Gebietes kann bei diesen teilimmunen Personen Malaria tropica auftreten oder eine asymptomatische Parasitämie vorliegen (Löscher et al. 2003). Die Teilimmunität geht auch während einer Gravidität verloren, da die natürlichen Abwehrmechanismen schwangerer Frauen vermindert sind. Neugeborene haben eine maternale passive Immunität für die ersten drei bis sechs Lebensmonate, in diesem Zeitraum sind schwere Erkrankungsfälle selten (Wagner 1986). Bis kleine Kinder die Teilimmunität erworben haben, bleiben sie hoch gefährdet, viele drei bis fünf jährige versterben an der zerebralen Malaria oder anderen Komplikationen (Taylor-Robinson 2002; Wagner 1986; Wellems et al. 2001; Miller et al. 2002).

Echte **natürliche Immunität** ist selten anzutreffen. Eine Ausnahme ist die rassische Immunität der negroiden Bevölkerung gegen *P. vivax* (Wernsdorfer et al. 1969).

3.3.5 Interaktion mit anderen Erkrankungen

Ein besonderes Augenmerk gilt der **Interaktion zwischen Malaria und HIV-Infektion** (HIV = human immunodeficiency virus), obwohl die meisten weltweiten Studien keine signifikante biologische Relation bestätigen konnten (Muller et al. 1990). Die Frage der gegenseitigen Beeinflussung von AIDS und Malaria bleibt offen, die Überlebenszeit von AIDS-Patienten ist in endemischen Teilen Afrikas jedenfalls um ein Mehrfaches geringer als in Industriestaaten, die Malaria kann hierfür als letale Infektion mitverantwortlich sein (Lang 1993).

Jüngst ging aus Studien hervor, dass eine Relation zwischen den beiden Erkrankungen vor allem bei Schwangeren besteht und auch die **diaplazentare Übertragung** der Malaria bei HIV-positiven Patientinnen eine mögliche Rolle bei der Verbreitung der HIV-Infektion spielt (Ladner et al. 2002). Im Folgenden wird darauf noch eingegangen.

Die vor allem in Südostasien anzutreffende **Sichelzellanämie** verleiht heterozygoten Trägern interessanterweise einen gewissen Vorteil bei einer Malariainfektion – es entwickeln sich keine schweren Krankheitsverläufe. Dem liegt eine Membranveränderung der Erythrozyten zu Grunde, die diese gegenüber den Parasiten widerstandsfähiger macht. Hahn et al. (1999) sprechen auch von unwirtlichen Bedingungen für Parasiten bei Patienten mit Hämoglobinopathien, da pH-Wert und Sauerstoffbeladung in den Erythrozyten vermindert sind. Außerdem ist die Erythrozytensequestrierung erhöht. Bei der Sichelzellenanämie liegt eine Hämoglobinabnormalität vor, der Hämoglobintyp A (HbA) wird durch den Hämoglobintyp S (HbS) teilweise ersetzt (Aluoch 1997; Chotivanich et al. 2002). Wernsdorfer et al. (1969) sprechen von einer mangelnden Verwertbarkeit des HbS durch die Parasiten. Es besteht bei diesen Patienten also keine echte Immunität.

Die Hämoglobinopathie wird dominant vererbt, bei heterozygoten Trägern wird die Krankheit nur in größeren Höhen durch palisadenartiges Aneinanderlegen der Erythrozyten und Hypoxie auffällig und bleibt ansonsten asymptomatisch. In homozygoter Ausprägung ist die Erkrankung klinisch manifest. Diskutiert wird ein noch größerer bestehender Schutz vor einer Malariainfektion bei homozygoten HbS-Trägern (Aluoch 1997; Chotivanich et al. 2002).

3.4 Diagnostik

Bei der Malariainfektion sind eine schnelle und sichere Diagnosestellung essentiell für die Beherrschung der Erkrankung. Im folgenden Kapitel werden Möglichkeiten der klinischen und laborunterstützten Untersuchung vorgestellt.

3.4.1 Ärztliche Untersuchung

Die Anamnese, mit besonderem Augenmerk auf Fernreisen, und der klinische Befund stellen die ersten Untersuchungsmaßnahmen des behandelnden Arztes dar.

Der Allgemeinzustand einer an Malaria erkrankten Person ist zumeist reduziert. Fieberhafte Erkrankungen während oder nach Aufenthalt in endemischen Gebieten sind bis zum Beweis des Gegenteils als malariaverdächtig einzustufen. Unwichtig ist hierbei der Fiebertyp, da bei der Malaria tropica kein klassisches febriles Muster durchlaufen wird (Löscher et al. 2003; Winstanley 1998).

Klinisch sind die Patienten tachykard und hypovolämisch, oft liegt eine periphere und zentrale Zyanose vor, Schleimhäute sind trocken. Leber und Milz sind vergrößert tastbar. Bei weit fortgeschrittener Malaria kann der Patient mit zunehmender Agitiertheit schnell delirant werden. Schnappatmung und horizontaler Nystagmus deuten auf eine respiratorische Globalinsuffizienz hin (Schwake et al. 2001). Bei Verdacht auf eine Malariainfektion müssen unverzüglich weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine Erkrankung früh erkennen, bzw. ausschließen zu können.

3.4.2 Erregernachweis

Neben klinischen Befunden stützt sich die Diagnose der Malaria vor allem auf den **hämatologischen Erregernachweis**, der mit unterschiedlichen Methoden erbracht werden kann.

Diagnostiziert wird die Malaria mikroskopisch mit einem **Blutausstrich**, der nach Pappenheim gefärbt wird. Im Blutausstrich sind früh mikroskopisch Ringformen der Erythrozyten erkennbar, später auch Geschlechtsformen (Halbmonde) der Erreger. Hier kann eine Bestimmung der Spezies und eine quantitative Analyse durchgeführt werden (Backmund et al. 1999, Bain et al. 1997). Da bei Infektionen mit Plasmodium vivax oft eine sehr geringe

Parasitämie vorliegt, ist der Blutausstrich hier nicht sehr verlässlich (Friese et al. 2003).

Eine weitere Methode stellt der sogenannte **Dicke Tropfen** nach Schilling dar, der mit einem luftgetrockneten, nach Giemsa gefärbten und mit EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) antikoagulierten Blutstropfen hergestellt wird. Hier werden die Plasmodien um das Sechs- bis Zehnfache angereichert und als bläuliche Parasitenkörper in typischer Ringform zwischen zerstörten Erythrozyten erkannt und nachgewiesen, die Spezies kann hier nicht bestimmt werden. (Bain et al. 1997, Backmund et al. 1999). Bereits eine geringe Parasitendichte läßt den Nachweis der Infektion mit Hilfe des Dicken Tropfens zu, zur Artdifferenzierung soll nach Wernsdorfer et al. (1969) auf den Blutausstrich zurückgegriffen werden.

Da bei beginnender Malariaerkrankung die Parasitämie noch sehr gering ist, kann der mikroskopische Nachweis falsch negativ ausfallen (Löscher et al. 2003). Deshalb soll bei Verdacht auf eine Malariainfektion drei Tage lang alle acht Stunden sowohl ein Blutausstrich als auch ein Dicker Tropfen angefertigt werden, bis eine Infektion ausgeschlossen, bzw. bestätigt werden kann (Backmund et al. 1999, Powell 1977). Die Blutprobe muss nicht im febrilen, sondern kann auch im fieberfreien Intervall entnommen werden, da spezielle Anreicherungstechniken in Labors angewandt werden (Friese et al. 2003). Herbeizuführen ist eine Speziesdifferenzierung und eine Quantifizierung als Maß für die vorliegende Parasitämie (ausgedrückt als Prozentsatz befallener Erythrozyten oder als Zahl der Parasiten pro Mikroliter Blut) (Löscher et al. 2003). Zur Qualitätssicherung sollten die Präparate von zwei verschiedenen Experten unabhängig voneinander untersucht werden (Reilly 1997).

Ree et al. gaben 1976 die Empfehlung, dass das Patientenblut möglichst sofort, ohne es mit Antikoagulantien zu versetzen, mikroskopisch untersucht werden sollte. Sei dies nicht möglich, soll nach Venenpunktion das Blut mit EDTA antikoaguliert werden und innerhalb einer Stunde untersucht werden,

wobei auf keinen Fall länger als 3 Stunden abgewartet werden dürfe. Ree et al. (1976) stützen sich hierbei auf geführte Untersuchungen mit Patientenblut, welches mit Heparin, Natriumoxalat oder EDTA versetzt wurde. Bereits 30 Minuten nach Zugabe der beiden erstgenannten Antikoagulantien setzte eine Zerstörung der Parasiten ein, was die Identifizierung der Spezies oder sogar die Diagnose der Malariainfektion unmöglich macht. Bei der Verwendung von EDTA sei dieses Phänomen weniger stark ausgeprägt (Ree et al. 1976).

Der Blutausstrich und der Dicke Tropfen sind nach wie vor bewährte und zeitgemäße Methoden und gelten als Goldstandard in der Malariadiagnostik (Löscher et al. 2003).

Todorovic et al. berichteten bereits 1968 über eine Versuchsreihe mit der **serologischen Agglutinationsmethode** (TLA = tube latex agglutination), die als vielversprechend und zur Diagnostik der humanen Malaria als geeignet galt. Dem Verfahren liegt die Agglutination zwischen parasitären Antigenen und Latexpartikeln mit charakteristischem Sedimentmuster im Untersuchungsgefäß zugrunde.

Jüngst wurden sogenannte **Schnelltests** zur **Notfall-Selbsttherapie** entwickelt, mit denen im Blut zirkulierende Parasitenantigene (histidinhaltiges Protein 2 oder parasitäre Lactatdehydrogenase) durch Agglutination nach Zugabe von spezifischen Antikörpern nachgewiesen und spezifische Erregernachweise bei bestehender Malariainfektion durchgeführt werden können (Löscher et al. 2001; Löscher et al. 2003). Diese liefern wichtige Zusatzinformationen zur Identifikation von Plasmodien, dürfen den mikroskopischen Nachweis jedoch nicht ersetzen. Schnelltests eignen sich nicht als Kontrollnachweis nach therapierter Malaria, hier läuft der Untersuchende Gefahr, falsch positive Ergebnisse zu erhalten (Löscher et al. 2003; National Department of Health, Pretoria 2002; Markwalder 1998).

Zu nennen ist in diesem Zusammenhang der **OptiMAL-Test** (von der Firma „Flow“), welcher zwischen Plasmodium falciparum et vivax differenziert. Hier wird die parasitäre Lactatdehydrogenase (pLDH) nachgewiesen. Die Sensitivität von OptiMAL ist im Vergleich zum mikroskopischen Nachweis gegenüber P. falciparum 94% und 88% gegenüber P. vivax. Die Spezifität beträgt 100% bzw. 99% (Friese et al. 2003; Löscher et al. 2001). Studien konnten zeigen, dass die Sensitivität des OptiMAL-Tests im Nachweis von Plasmodium vivax höher sei als im Nachweis von Plasmodium falciparum (Ferro et al. 2002).

Ein weiterer Test ist der **MalaQuick** (von der Firma „ICT Diagnostics“), der einen Antigennachweis nach dem Prinzip eines ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) erlaubt und P. falciparum mit großer Zuverlässigkeit nachweist (Friese et al. 2003; Löscher et al. 2001; Kaur et al. 2000). Malaquick ist, wie auch der nachfolgend vorgestellte Test, in der Lage, das histidinhaltige Protein 2 (HRP2) nach dem Prinzip der Immunchromatographie nachzuweisen (Löscher et al. 2001). Das grundsätzliche Prinzip des **HRP2-Nachweises** basiert auf der Zugabe von malariaantigenhaltigem Blut in ein Medium, welches Antikörper enthält, die an kolloidales Gold gebunden sind. Neu gebildete Antigen-Antikörper-Komplexe wandern einen Teststreifen entlang und werden von immobilen Antikörpern gebunden und sichtbar gemacht (Tjitra et al. 1999; Garcia et al. 1996). Tjitra et al. (2001) geben zu Bedenken, dass mit Hilfe des HRP2-Nachweises der Therapieerfolg nach einer durchgeführten Chloroquintherapie nicht zuverlässig beurteilt werden kann.

Mit dem **Parasight F** – Schnelltest (von der Firma „Becton-Dickinson“) vermag auch ein ungeübter Anwender einen Nachweis von P. falciparum mit hoher Sensitivität und Spezifität durchzuführen. Der Parasight-F Test gilt als der bekannteste und umfanglichst erprobteste Schnellnachweis. Diese Methode kann auch als Hilfe bei Mischinfektionen zum Einsatz kommen (Friese et al. 2001; Löscher et al. 2001).

Chiodini (1998) und Craig et al. (1997) sprechen bei der Anwendung der beiden zuletzt genannten Schnelltests von vergleichbaren Ergebnissen wie beim Dicken Tropfen.

Wichtig bei jeglicher Art von Schnelldiagnostik ist die korrekte Handhabung, die eine gewisse Übung erfordert. Derzeit kann davon ausgegangen werden, dass noch unverhältnismäßig viele Fehler bei der Diagnostik mit Schnelltests gemacht werden. Löscher et al. konnten 2001 nach einer Testreihe eine hohe Rate (14,1%) von falsch negativen Befunden beschreiben. Nur 68% einer in Kenia an Malaria erkrankten europäischen Touristengruppe von 98 Personen war in der Lage, den Schnelltest (in diesem Falle Malaquick) korrekt durchzuführen. Zudem konnte nur eine von elf Personen eine korrekte Selbstdiagnose stellen (Jelinek et al. 2000). Craig et al. (1997) stufen hingegen Parsight-F und Malaquick bei korrekter Handhabung in einem Labor als ein Testmedium ein, das eine Malariainfektion zuverlässig nachweisen, bzw. ausschließen kann. Iqbal et al. (2003) beschrieben hingegen nach Durchführung einer Untersuchungsreihe mit dem OptiMAL zwar eine niedrige Rate falsch positiver Befunde (1-2%), jedoch auch eine hohe Rate falsch negativer Befunde (22% bei *Plasmodium falciparum*, 39% bei *Plasmodium vivax*).

Als sinnvoll gilt der Einsatz dieser Methode, wenn sich ein Reisender in endemische Gebiete fernab ärztlicher Betreuung begibt und sich für eine sogenannte **Stand-by-Medikation** und gegen eine Chemoprophylaxe entscheidet (Backmund et al. 1999). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt die Mitnahme von Antimalariamitteln zur notfallmäßigen Selbstbehandlung den Reisenden, die sich voraussichtlich in Verbreitungsgebieten der Malaria aufhalten und eine adäquate medizinische Versorgung binnen 24 Stunden nicht erreichen können (WHO Geneva 2001). Hier bietet ein Schnelltest Hilfe zur Selbstdiagnose und indiziert dem Laien

die Notwendigkeit der Einnahme der Stand-by-Medikation (Bain et al. 1997; Moody et al. 1990).

Unterstützend zum Blutaussstrich und Dicken Tropfen kann auch eine sogenannte QBC (quantity buffy coat) – Nachweismethode zur Anwendung kommen: ein **mikroskopischer Immunfluoreszenztest** bei dem die Blutprobe mit dem fluoreszierenden Acridin orange versetzt wird. Die Plasmodien können fluoreszierend im Lichtmikroskop erkannt werden (Bain et al. 1997, Moody et al. 1990). Eine Identifikation der Plasmodienspezies ist jedoch nicht möglich (Reilly et al. 1997).

Die Polymerasekettenreaktion-Technik (**PCR** = Polymerase chain reaction) (Snounou et al. 1993), mit der geringe Parasitenmengen unter 10 pro 10 µl erfasst werden können (Rubio et al. 2000), oder der PCR-basierte ELISA-Test (ELISA = enzyme-linked immunosorbent assays) gelten als neue Methoden in der Malariadiagnostik (Laoboonchai et al. 2001). Für die Routineuntersuchung steht dieses Verfahren in Deutschland nicht zur Verfügung (Reisinger et al. 2001). Die PCR-Technik kann gerade im Nachweis der plazentaren Malaria sinnvoll eingesetzt werden (Mockenhaupt et al. 2002). Hierauf wird im Laufe der Arbeit eingegangen. Weitere Methoden befinden sich in der Entwicklung, die Bemühungen gelten dem Nachweis parasitärer Lactatdehydrogenase (Reilly et al. 1997).

Die schnelle und korrekte Diagnose im Falle einer Malaria tropica ist für den Patienten unter Umständen lebensrettend. Die Letalitätsrate von 2,5 bis 5% bei 1000 nach Deutschland importierten Malariafällen pro Jahr ist auf Versäumnisse bei der Diagnose zurückzuführen (Nothdurft 2000). Der Nachweis einer Malariainfektion ist nach dem seit 2001 geltenden Infektionsschutzgesetz nichtnamentlich meldepflichtig. Verpflichtet hierzu ist das nachweisführende Labor und der behandelnde Arzt (Löscher et al. 2003; Schöneberg et al. 2005).

3.5 Therapie

Bereits im 15. Jahrhundert wurden zufällig Chemotherapeutika durch den Menschen entdeckt. Der Zeitraum bis 1900 n. Chr. wird als chemotherapeutische Vorperiode bezeichnet. In dieser Epoche lernte man beispielsweise das Quecksilber, die Chinarinde oder die Ipecacuanhawurzel kennen und sie als Heilmittel einzusetzen (Klein 1966).

In der sogenannten **Frühperiode der Chemotherapeutika**, die die ersten drei Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts umfasst, betrieb man eine systematische und methodische Suche nach Substanzen, die in der Heilkunde von Nutzen sein könnten. Protozoenerkrankungen wurden hierbei thematisch bevorzugt, man entwickelte ein Testsystem, das sich auf Tierversuche stützte. Der Serologe Paul Ehrlich beschrieb zum ersten Mal die antiparasitäre Wirkung von Chemotherapeutika und nahm eine direkte Beeinflussung des Parasiten durch den jeweils untersuchten Stoff an. Nachdem Forschungsarbeiten zur Bekämpfung der Syphilis im Kaninchenversuch erfolgreich waren und das Chemotherapeutikum Salvarsan 1910 durch Ehrlich bereitgestellt werden konnte, traf die Wissenschaft bei der Entwicklung antiparasitärer Chemotherapeutika gegen die Malaria jedoch auf unerwartete Hindernisse, da kein Versuchstier mit einem humanpathogenen Malariaerreger infiziert werden konnte. Schließlich wertete man eine Versuchsreihe mit Vogel malaria als Vertreter, als sogenanntes chemotherapeutisches Analogon, aus und konnte 1926 die antiparasitäre Wirkung von Chinin und Plasmochin zeigen. In diesem Zusammenhang seien die Herren Giemsa und Roehl erwähnt, denen diese Entdeckung gelang. Später konnte auch bewiesen werden, dass Chinin in der Schizogoniephase des Erregers wirksam ist, während Plasmochin als Gametenmittel wirkt. Als ersten synthetischen Wirkstoff gegen die Malaria konnte Walter Kikuth im Tierversuch mit Reisfinken eine Acridinverbindung entdecken, die 1932 unter dem Handelsnamen Atebrin[®] weltbekannt wurde (Klein 1966). Zwei Jahre später entwickelte Kikuth im Auftrag der Firma

Bayer das Resochin[®], welches ein Chinolinabkömmling (Chloroquin) ist und ein Schizogonie-Homologon darstellt (Klein 1966; Wagner 1986).

Man hat bisher also Antimalariamittel entwickeln können, die in der Phase der Blutschizogonie und im Geschlechtszyklus des Parasiten wirksam sind. Weitere Bemühungen galten der Herausarbeitung eines dritten Angriffsmodus – gewebeschizogoner Formen im Leberzyklus. Im Versuch am Kanarienvogel konnte Kikuth während des zweiten Weltkrieges das Endochin[®] entwickeln, welches eine spezifische Wirkung auf Gewebsformen des Malariaparasiten im Vogelwirt habe. Leider erwies sich das Mittel am Menschen als nutzlos (Klein 1966). Bis heute konnte die chemotherapeutische Lücke, ein wirksames Mittel gegen Sporozoiten, nicht geschlossen werden (Klein 1966; Kaiser et al. 2002). Man bezeichnet das gegen Blutstadien des Erregers gerichtete Vorgehen als **Suppressionstherapie** (Kaiser et al. 2002).

Durch Entwicklungen im Bereich der Gentechnik, durch die Nutzung von monoklonalen Antikörpern als Werkzeuge und durch Fortschritte bei der Züchtung von Malariaerregern zur Antigenuntersuchung, konnten in den letzten Jahrzehnten Wissenschaftler im Bereich der Entwicklung neuer Chemotherapeutika große Fortschritte erzielen (Wagner 1986). Resistenzentwicklungen machen neue Therapieansätze unumgänglich, das Auffinden kostengünstiger Substanzen wäre wünschenswert (Kaiser et al. 2002).

Nachdem 2003 das Genom von *P. falciparum* vollständig sequenziert werden konnte, stehen der Arzneimittelforschung neue Zielstrukturen und chemotherapeutische Angriffspunkte zur Verfügung. Man spricht hierbei von **molekularem Targeting** (Kaiser 2000) – parasitäre Zielstrukturen der Zukunft sieht man im Polyaminstoffwechsel, in der Isoprenoidbiogenese und in der Hemmung der Fettsäurebiosynthese (Kaiser et al. 2002).

Müller et al. (2001) verfolgen jedoch den Ansatz, Antimetaboliten als Chemotherapeutikum gegen den parasitären Polyaminstoffwechsel einzusetzen, skeptisch, zumal noch keine Strukturen bekannt sind, die ausschließlich im Plasmodium und nicht im Menschen vorhanden sind. Zukunftsträchtig scheint der chemotherapeutische Ansatz im Bereich der Isoprenoidgenese (Jomaa et al. 1999). Das Antibiotikum Fosmidomycin vermag parasitäre Zielstrukturen anzugreifen, die im humanen Genom nicht vorhanden sind. Das Verfahren unterliegt der klinischen Prüfung (Jomaa 1999; Kaiser et al. 2002). Im Bereich der parasitären Fettsäurebiosynthese konnten Surolia et al. (2001) in einer Versuchsreihe Triclosan als wirksam vorstellen – Triclosan wirkt spezifisch enzymhemmend und gilt als wenig kritisierte, vielversprechende Ansatz in der Findung neuer Zielstrukturen (Beeson et al. 2001; McMurray et al. 1998; Heath et al. 1998).

Ein anderer Ansatz in der Malariatherapie ist die Eisenchelation. Sie stellt einen Eingriff in den parasitären Stoffwechsel mittels Eisenentzug dar. Atkinson et al. (1991) beschreiben die wachstumshemmende Wirkung von Desferrioxamin auf *P. falciparum*. Diverse Eisen(III)-chelatorenpräparate wurden im therapeutischen Einsatz bei unkomplizierter und komplizierter Malaria als wirksam erkannt. Wünschenswert ist das Erlangen weiterer Information bezüglich des Eisenmetabolismus des Parasiten und die Gewinnung spezifischer komplexbildender Präparate (Mabeza et al. 1999).

3.5.1 Chemotherapeutika

Im Laufe der Jahrzehnte wurden viele verschiedene Malarizide entwickelt und industriell weltweit vermarktet. Je nach Erkrankungstyp und Resistenzbildung der Plasmodien gegenüber Antimalariamitteln müssen unterschiedliche Präparate ausgewählt werden. Im Folgenden soll eine Übersicht gegen Malaria wirksamer Chemotherapeutika gegeben werden.

Wirkstoffgruppe	Substanz	Handelsname	Angriffstyp
Chinoline	Chinin	Quinimax [®]	Blutschizontizid
	Chloroquin	Resochin [®] , Aralen [®] , Lagaquin [®] , Nivaquine [®]	
	Amodiaquin	Camoquin [®]	
	Mefloquin	Lariam [®] , Mephaquin [®]	
	Primaquin	Primaquin [®]	Gewebe- schizontizid Gametozid Sporontozid
	Halofantrin	Halfan [®]	Blutschizontizid
	Lumefantrin	mit Artemether: Riamet [®]	
Artemisine	Artemether Arteether Artesunat Dihydroartemisin		Blutschizontizid
Antibiotika	Tetrazyklin	Doxycyclin [®] , Vibramycin [®]	
	Clindamycin	Sobelin [®]	
	Fosmidomycin		
Andere Wirkstoffe	Pyrimethamin	Daraprim [®]	Blutschizontizid gewebe- schizontizid
		mit Dapson: Maloprim [®]	
	Sulfadoxin	mit Pyrimethamin: Fansidar [®]	
		mit Pyrimethamin und Mefloquin: Fansimef [®]	
	Proguanil	Paludrin [®]	
Atovaquon	mit Proguanil: Malarone [®]	Blutschizontizid	

Abb. 6: Übersicht Malarizide

(in Anlehnung an: Wagner 1986)

3.5.1.1 Gruppe der Chinoline und ähnliche Verbindungen

Chinin wird als „Mutter“ aller Malariamittel bezeichnet (Ridley 2002). Meshnick et al. (2001) belegen, dass die Substanz bereits im 17. Jahrhundert gegen Malaria eingesetzt wurde. Chinin war ein bislang unentdeckter, jedoch aktiver Bestandteil der Cinchonawurzel und wurde aus Peru nach Europa eingeführt. Nach 300 Jahren stellt das Chinin immer noch ein Maß dar, an dem sich neue Therapeutika messen müssen (Markwalder et al. 1998). In Deutschland ist Chinin unter dem Namen Quinimax[®] im Handel erhältlich. Chinin gilt heute noch als die am schnellsten schizontizid wirkende Substanz. Looareesuwan et al. empfehlen 1992 die **Kombination** von Chinin mit

Tetrazyklin, zumal in Brasilien, Südostasien und Afrika vereinzelt eine verminderte Sensitivität von *P. falciparum* gegenüber Chinin festgestellt werden konnte (Pukrittayakamee et al. 1994; Jelinek et al. 1995; Zalis et al. 1998). Vaillant et al. (1997) konnten in einer Studie mit 256 Kindern aus dem afrikanischen Gabon Erfolge in der **Kombination** von Chinin **mit Clindamycin** zeigen. Angewendet wurde die Kombination drei Tage lang, die Autoren attestieren eine gute Verträglichkeit und eine Efficacy von über 97% am zwanzigsten Tag und empfehlen die Kombination Chinin/Clindamycin als mögliche Alternative zur Chloroquintherapie.

Als Nebenwirkungen können bei geringen Chininkonzentrationen Cinchonismus (Tinnitus, Schwindel, Schwerhörigkeit) und bitterer Geschmack auftreten. Bei hoher Dosis können akute Hypoglykämie als Folge einer Stimulation der Insulinsekretion (White et al. 1983), Sehstörungen und Kardiotoxizität beobachtet werden (Bethell et al. 1996; Bonington et al. 1996). Umständlichkeiten bei der Herstellung von Chinin führten zur Entwicklung vollsynthetischer 4-Aminochinoline (Meshnick et al. 2001).

Chloroquin gilt als Meilenstein in der Malariatherapie und wurde 1963 in den Vereinigten Staaten von Amerika im Vergleich mit 16000 neu synthetisierten Stoffen nach wie vor für das beste Antimalariamittel erklärt. Bis in die späten Achtziger Jahre galt Chloroquin als das am häufigsten eingesetzte Präparat bei einer Malariainfektion (Wagner 1986).

Chloroquin ist ein 4-Aminochinolin und ist im Handel zum Beispiel unter den Namen Resochin[®], Nivaquine[®], Lagaquin[®], Weimerquin[®], Chlorochin[®] oder Aralen[®] erhältlich. Es wirkt blutschizontizid. Zur Wirkungsweise von Chloroquin konnten bis heute nur Hypothesen aufgestellt werden. Der biologische Effekt von Chloroquin erscheint im intraerythrozytären Parasitenstadium während des aktiven Katabolismus von Hämoglobin durch das Plasmodium am stärksten (Slater 1993). Dies hat lysosomale

Schädigungen zur Folge (Langreth et al. 1978). Picot et al. (1997) schildern eine Fragmentation der parasitären Desoxyribonucleinsäure (DNA). Ridley (2002) spricht von einer Reaktion der Substanz mit der Hämkomponente im parasitierten Erythrozyten. Das Präparat wird meist oral verabreicht, selten auch parenteral (Wagner 1986; Lang 1993).

Bei kurzer therapeutischer Anwendung bewirkt Chloroquin selten relevante Nebenwirkungen. Mögliche auftretende transiente Akkomodationsstörungen und Corneatrübung bilden sich nach Absetzen der Substanz zurück (Luzzi et al. 1993). Als eine Nebenwirkung wurde die Retinopathie gelegentlich beschrieben, die aber erst nach einer kumulativen Dosis von 100g, also einer durchgehenden Malariaprophylaxe nach 6 Jahren, auftritt (Weinke et al. 1997). Durch Akkumulation von Chloroquin in Melanozyten kann bei dunkelhäutigen Menschen ein Pruritus auftreten (Markwalder et al. 1998).

Chloroquin erschien zunächst bei den Plasmodien keine **Resistenentwicklung** hervorzurufen (Wagner 1986). 1975 traten jedoch erste Fälle von Chloroquin-Resistenz in Thailand und Südamerika auf (Payne 1987), später kamen in Indien, im östlichen Asien und in großen Teilen Afrikas Plasmodienstämme vor, die nicht mit Chloroquin erfolgreich behandelt werden konnten (Kean 1979). Der Mechanismus dieser gegen den Wirkstoff gerichteten Resistenz konnte noch nicht ergründet werden. Man nimmt jedoch an, dass dieser Entwicklung eine molekulare Veränderung der Zielstrukturen des Chloroquins zugrunde liegt (Bray et al. 1992).

Bis heute ist die Situation der Resistenzbildung gegenüber Chloroquin südlich der Sahara besonders ernst zu nehmen, da hier vornehmlich *P. falciparum*, der virulenteste Erreger der Malaria, vertreten ist (Wagner 1986). Bisher sind lediglich Resistenzen bei *Plasmodium falciparum* aufgetreten, eine eingeschränkte Wirksamkeit von Chloroquin gegenüber den drei weiteren humanpathogenen Erregern *Plasmodium vivax*, *malariae* und *ovale* konnte bis

auf wenige kasuistische Ausnahmen nicht festgestellt werden (Weinke et al. 1997).

Chloroquin bleibt trotz Resistenzentwicklungen eines der wichtigsten Mittel zur Therapie und Prophylaxe (Wagner 1986), und ist aufgrund seines niedrigen Preises insbesondere in Afrika nach wie vor das am häufigsten zum Einsatz kommende Primärtherapeutikum (White 1996).

Amodiaquin, im Handel als Camoquin[®] erhältlich, gehört auch in die Gruppe der 4-Aminochinoline und verhält sich dem Chloroquin sehr ähnlich. Dies gilt sowohl für die Wirksamkeit als auch die Resistenzentwicklung (Lang 1993; Wagner 1986). Durch das gehäufte Auftreten von Agranulozytose und Hepatitiden als Nebenwirkung wird seit Mitte der Achtziger Jahre Amodiaquin eingeschränkt eingesetzt. Betroffen waren hier Erwachsene, die das Mittel prophylaktisch einnahmen (Ridley 2002; Nefitel et al. 1986; Hatton et al. 1986).

Mefloquin, unter dem Handelsnamen Lariam[®] oder Mephaquin[®] erhältlich, ist ein Chinolinmethanolderivat und wirkt suppressiv blutschizontizid. Entwickelt wurde die Substanz im Rahmen eines Forschungsprogrammes der amerikanischen Armee bezüglich der Malariabekämpfung zu Zeiten des Vietnamkrieges im letzten Jahrhundert (Croft et al. 2000). Lariam[®] steht nur in peroraler Form zur Verfügung. Es wurde 1971 erstmals synthetisiert und gilt als hochwirksam gegenüber chloroquinresistenten Plasmodienstämmen. 1992 konnte Mefloquin eine Effektivität von 93% im tropischen Afrika, einem Hochresistenzgebiet, attestiert werden (Steffen et al. 1992; Wagner 1986; Markwalder et al. 1998). Palmer et al. (1993) und Nosten et al. (1994) empfehlen Mefloquin als das Mittel der Wahl bei multi-resistenter Falciparum-Malaria, eingesetzt als Monopräparat oder in Kombination mit einem Artemisinpräparat.

Als Nebenwirkungen können Schwindel und Übelkeit auftreten. Für Personen mit neuropsychiatrischer Vorerkrankung ist Mefloquin nicht geeignet, da in Einzelfällen schwere Nebenwirkungen wie Psychosen und Krampfanfälle beschrieben wurden (Häufigkeit bei therapeutischer Einnahme 1:1000, bei prophylaktischer Einnahme 1:10000) (Weinke et al. 1991; Weinke et al. 1997; Schlagenhauf 1996; Bern et al. 1992). Bernard et al. berichteten 1987 sogar über eine eventuell durch Mefloquin induzierte toxische Enzephalopathie. In Studien konnte in acht bis zwölf Prozent der untersuchten Fälle eine leichte negative Beeinflussung des psychischen Wohlbefindens der Probanden bei prophylaktischer Anwendung von Mefloquin gezeigt werden (Barrett et al. 1996; Schlagenhauf et al. 1996). Die Übelkeit als Nebenwirkung stellt vor allem bei Kindern ein Problem dar, zumal die Wirksamkeit von Mefloquin stark herabgesetzt ist, wenn sich der Patient innerhalb einer Stunde nach Einnahme der Substanz übergeben muss (Luxemburger et al. 1998). Slutsker et al. (1990) und Tin et al. (1982) zeigen Studien, in denen 19 bis 35% der Kleinkinder innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme des Präparates erbrechen mussten. Dieselbe Nebenwirkung konnten Luxemburger et al. (1996) mit 417 Kindern im Alter zwischen drei Monaten und fünf Jahren feststellen.

Primaquin ist gegenüber Leberhypnozoiten wirksam, welche für Rückfälle bei der Malaria tertiana verantwortlich sein können. Demnach ist der Einsatz von Primaquin nur bei der Behandlung von Malariarückfällen sinnvoll (Weinke et al. 1997) und gilt in diesem Zusammenhang als die einzig wirksame Substanz, um Plasmodium vivax radikal zu eliminieren. Meist erfolgt bei der Erstinfektion eine Kombination mit Chloroquin, um das Ausbilden von Überlebensformen in den Hypnozoiten, die spätere Rückfälle verursachen können, von vorn herein zu verhindern (Markwalder et al. 1998).

Da Primaquin gegen erythrozytäre Plasmodienstadien nur in hohen Dosen wirksam ist, ist die Substanz zur Reiseprophylaxe nicht geeignet. Bei

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) - Mangel kann bei Anwendung eine Hämolyse auftreten (Weinke et al. 1997; Baird et al. 1995).

Nach ersten klinischen Studien mit dem Malarizid **Halofantrin** (Halfan[®]), einem Phenanthren-Methanol-Derivat (Holzer 1990), beschrieben Weinke et al (1993) eine dem Mefloquin vergleichbare Wirksamkeit, jedoch ohne auftretende neuropsychiatrische Nebeneffekte. Wenig später traten Tachyarrhythmien als Folge einer Verlängerung der QT-Zeit im Elektrokardiogramm (EKG) bei der Anwendung von Halofantrin auf. Dieser kardiale Nebeneffekt wird durch eine kombinierte oder vorausgehende Einnahme von Mefloquin verstärkt. Demzufolge sind sowohl eine Kombination dieser Präparate, als auch das Vorbestehen einer kardialen Arrhythmie als absolute Kontraindikationen anzusehen (Nosten et al. 1993; Hatz 1994; Nosten et al. 1995; Weinke et al. 1992). Markwalder et al. (1998) beschreiben weiterhin eine vorhergehende Prophylaxe mit Mefloquin und das Bestehen einer Schwangerschaft als Kontraindikationen zum Einsatz von Halofantrin.

Lumefantrine ist ein Arylaminoalkohol (Kaiser et al. 2002) und in Verbindung mit Artemether als Riamet[®] im Handel beziehbar, das Präparat wird im Folgenden beschrieben.

3.5.1.2 Artemisine

1972 wurde in China aus Rohextrakten des Korbblütlers *Artemisia annua* (einjähriger Beifuß) **Artemisin**, auch Qinghaosu genannt, gewonnen (Laughlin 1994; Pandey et al. 1999). Aus der Gruppe der Artemisine konnten malarizide Derivate entwickelt werden (Markwalder et al. 1998), die bis heute als die am raschesten auf erythrozytäre Stadien der Plasmodien einwirkenden Substanzen gelten. Artemisin-Derivate sind gegenüber einem breiten Spektrum verschiedener intraerythrozytärer Reifungsstadien der Plasmodien aktiv, was ihnen einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen malariziden Chemotherapeutika verleiht (White 1992). Meshnick et al. (1996) definieren

Artemisine als Endoperoxide, die vermutlich im aktivierten Zustand Proteine alkylieren können und somit ein Parasitenwachstum hemmen. Artemisine gelten für den Menschen als sehr gut verträglich und weisen keine relevanten Nebenwirkungen auf (White 1994; Markwalder et al. 1998), obwohl im Tierversuch irreversible Hirnstammläsionen hervorgerufen wurden (Brewer et al. 1994; Genovese et al. 1993; Petras et al. 1997). Artemisine stellen eine Therapiereserve zur Behandlung resistenter Falciparum-Malaria dar (Markwalder et al. 1998; Olliaro et al. 2001). Bisher sind Garner 2004 zu Folge keine Resistenzentwicklungen bei den Artemisinen bekannt.

Dihydroartemisin, Artemether, Artesunate und **Arteether** sind die bei Malariaerkrankungen zum Einsatz kommenden Artemisinderivate (Markwalder et al. 1998; Kaiser et al. 2002). Werden Artemisine monotherapeutisch eingesetzt, sollte die Einnahme fünf Tage lang konsequent eingehalten werden, um das Rezidivrisiko möglichst niedrig zu halten (Mordmüller et al. 1998). Die International Artemisin Study Group (2004) empfiehlt sogar eine siebentägige Therapiedauer.

Hien et al. (1993) empfiehlt den kombinierten Einsatz der Substanz mit anderen Malariamitteln, da bei einer Monotherapie mit Artemisinen eine hohe Rekrudeszenzrate beobachtet wird (Looareesuwan et al. 1992; Karbwang et al. 1992; Weinke et al. 1997). In Kombination mit einem anderen Malariamittel sei eine Therapiedauer von drei Tagen ausreichend (International Artemisin Study Group 2004). Bunnag et al. (1996) empfehlen Mefloquin als Mittel der Wahl zur Kombinationstherapie mit Artemisinen. Co-artemether, eine Kombination aus Arthemether und Benflumethol, einem Fluoromethanol, wird als am besten dokumentiert und vielversprechend beschrieben (Nosten 1994; Nosten et al. 1994). Hierzu konnten von Seidlein et al. (1997) und Hatz et al. (1998) in Studien mit afrikanischen Kindern bei einer Behandlung mit vier Dosen in 48 Stunden beeindruckende Heilungsraten bis zu 95% erreichen. In mehreren randomisierten Studien in Afrika und Asien mit insgesamt ca. 6000

Patienten zeigt die International Artemisin Study Group (2004), dass eine Kombinationstherapie mit Artesunate eine Verdoppelung der Erregereradikation und eine um 80% verminderte Parasitenresistenzrate bei den Patienten bewirkte. Luxemburger et al. (1998) hingegen berichten von zwei Fällen, in denen die an Malaria tropica erkrankte Patienten kaum auf Artesunate ansprachen.

Obwohl Artemisinderivate eine schnelle Reduktion der Parasitämie bewirken, sind sie bei schwerem Krankheitsverlauf dem Chinin in ihrer Wirkung bezüglich der Überlebensrate unterlegen (Markwalder et al. 1998). Van Hensbroek et al. (1996) und Tran et al. (1996) erkannten in einem Fall zerebraler Malaria bei der Verwendung von Arteether im Vergleich zu Chinin eine verlängerte Komadauer.

3.5.1.3 Andere Antimalariapräparate

Seit 1970 ist die kausalprophylaktische und gegen Plasmodien gerichtete, blutschizontoide Wirksamkeit von **Tetrazyklinen** (Doxycyclin[®], Vibramycin[®]) bekannt, zum alleinigen Einsatz bei einer Malariainfektion sind sie jedoch aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes nicht geeignet. Sinnvoll ist eine Kombination mit Chinin im Einsatz gegen multiresistente Stämme von Plasmodium falciparum (Clyde et al. 1971; Bunnag et al. 1996; Weinke et al. 1997). Sich auf eine Studie mit teilimmunen Personen beziehend, sprechen Watanasook et al. 1989 von einem nur durch Doxycyclin erreichten Schutz in 80 bis 90% der untersuchten Patientenfälle.

1962 erkannte man die Wirksamkeit von **Clindamycin** gegen Malariaplasmodien, welches ähnlich den Tetrazyklinen kombiniert angewendet wurde, jedoch im Vergleich zu diesen auch bei Kindern unter acht Jahren ohne altersspezifische Nebenwirkungen eingesetzt werden konnte (Kremsner 1990; Kremsner et al. 1995). Kremsner et al. zeigten 1993 die gute, wenn auch langsame Wirksamkeit von Clindamycin gegenüber P. falciparum.

Pyrimethamin wird seit langem in Verbindung mit Sulfadoxin in Kombination verwendet, da die Substanzen synergistisch wirken (Mordmüller et al. 1998). Das bekannteste Präparat ist Fansidar[®] und wird im Verlauf dieses Kapitels beschrieben. In Kombination mit Dapson ist Pyrimethamin unter dem Namen Maloprim[®] als Präparat verfügbar. Als Monopräparat ist Pyrimethamin als Daraprim[®] im Handel erhältlich, wird jedoch seit Auftreten von weltweiten Resistenzen in den Vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts nicht mehr im alleinigen Einsatz verwendet (Holzer 1990).

Atovaquon, ein zuvor bereits mit Erfolg gegen Toxoplasmose und *Pneumocystis carinii* eingesetztes Chemotherapeutikum, erwies sich als schizontizid wirksam gegenüber Malariaplasmodien. Es handelt sich um ein Hydroxynaphtochinon mit breitem antiparasitären Spektrum (Hudson et al. 1985). Srivastava et al. (1997) gehen davon aus, dass Atovaquon selektiv das Potential der Mitochondrienmembran von Protozoen beeinflusst und somit hemmend in die Atmungskette eingreift. Im alleinigen Einsatz der Substanz ist eine hohe Rekrudenzrate zu erwarten, der kombinierte Einsatz mit Proguanil konnte sich in mehreren kontrollierten Studien erfolgreich behaupten (Looareesuwan et al. 1996; Radloff et al. 1996). Ein Kombinationspräparat mit Proguanil ist unter dem Namen Malarone[®] auf dem Markt erhältlich (Markwalder et al. 1998; Blanchard et al. 1994).

Das **Proguanil** ist als Monopräparat seit 1945 mit dem Namen Paludrin[®] im Handel erhältlich (Markwalder et al. 1998) und wirkt gegenüber Gewebe- und Blutformen der Parasiten. Die Substanz ist ein Biguanid, die die Dihydrofolsäurereductase auf seiten des Plasmodium hemmt (Holzer 1990). Weinke et al. halten 1997 die alleinige Gabe von Proguanil zur Therapie oder Prophylaxe für nicht mehr empfehlenswert. Markwalder et al. (1998) sprechen von einer resistenzbedingten Herabsetzung der Wirksamkeit der Substanz als Monopräparat. Stattdessen soll das Monopräparat Paludrin[®] lediglich noch eine Chemoprophylaxe mit Chloroquin ergänzen. Einer Studie in Papua-Neuguinea zur Folge beschreiben Henderson et al. 1986 die Kombination

jedoch als unzuverlässig: 15 von 120 englischen Soldaten erkrankten während ihres Auslandsaufenthaltes trotz Durchführen einer Chemoprophylaxe. Vereinzelt wurde von Mundulzerationen und Haarausfall als Nebeneffekt berichtet (Daniels 1986; Hanson et al. 1989; Burchard 2000).

Fosmidomycin, eine ursprünglich in den Siebziger Jahren von japanischen Pharmaunternehmen als Unkrautvernichtungsmittel und Antibiotikum entwickelte Substanz, stellt ein neues Mittel zur Malariabekämpfung mit neuem Wirkungsmechanismus dar (Borrmann et al. 2004). Fosmidomycin greift in einen enzymkatalysierten, für das *P. falciparum* spezifischen Stoffwechselprozess – die Isoprenoidsynthese – ein. Inhibiert wird hierbei das Enzym 1-Desoxy-D-xylulose 5-phosphatase (DOXP)-reductoisomerase (Wiesner et al. 2003). Missinou et al. (2002) sprechen auch von einer gegen die Entwicklung multiresistenter Plasmodienstämme gerichteten Wirkung in vitro. In einer klinischen Studie mit 27 Patienten in Gabun mit unkomplizierter Malaria erwies sich Fosmidomycin bei einer Dosierung von 1,2g drei mal täglich und einer Therapiedauer von vier bis fünf Tagen als hochwirksam – die Heilungsrate lag zwischen 88 und 89% (Missinou et al. 2002). Eine in mehreren Studien bei monotherapeutischer Anwendung beobachtete hohe Rekrudescenzrate veranlasste Wissenschaftler, die Erforschung von **Kombinationspräparaten** zu verstärken (Wiesner et al. 2003). Borrmann et al. (2004) untersuchten mit Hilfe von kontrollierten Studien mit afrikanischen Schulkindern die gesteigerte Wirksamkeit von Fosmidomycin kombiniert mit **Clindamycin** im Vergleich zum alleinigen Einsatz von Fosmidomycin. Beide Therapien führten zur völligen Elimination der asexuellen Erreger, jedoch konnten die Plasmodien unter Anwendung des Kombinationspräparates schon nach 18 Stunden nicht mehr im Blut nachgewiesen werden – völlige Erregerfreiheit trat bei alleinigem Einsatz von Fosmidomycin im Vergleich erst nach 25 Stunden ein.

3.5.1.4 Kombinationspräparate

Weit verbreitet ist der kombinierte Einsatz von Chemotherapeutika, um Wirkungslücken schließen zu können oder vorliegende Resistenzen einzelner Monopräparate ausgleichen zu können.

Substanzen	Präparat
Atovaquon+Proguanil	Malarone [®] , Malarone Junior [®]
Sulfadoxin+Pyrimethamin	Fansidar [®]
Pyrimethamin+Dapson	Maloprim [®]
Sulfadoxin+Pyrimethamin+ Mefloquin	Fansimef [®]
Artemether+Lumefantrin	Riamet [®]

Abb. 7: Übersicht Kombinationspräparate

(in Anlehnung an: Markwalder et al. 1998)

Das Kombinationspräparat **Malarone[®]** (Atovaquon + Proguanil), seit 2003 auch in kindgerechter Dosierung als **Malarone Junior[®]** auf dem Markt, ist geeignet zur Therapie unkomplizierter Malaria tropica und ist auch einsetzbar gegen mefloquin- und multiresistente Plasmodienstämme. Die Wirksamkeit der Kombination Malarone[®] ist allerdings im Vergleich zu der der einzelnen Monopräparate als geringer einzuschätzen. Die Indikation für Malarone[®] stellt sich heute bei multiresistenter, im Speziellen bei mefloquinresistenter Malaria tropica mit unkompliziertem Verlauf (Markwalder et al. 1998; Hogg et al. 2000). Radloff et al. schätzen 1996 die Wirkstoffkombination Atovaquon und Proguanil nach Auswertung von Patientenstudien in Gabun als hochwirksam im Kampf gegen unkomplizierte Malaria ein.

Fansidar[®] ist ein Kombinationspräparat aus Sulfadoxin und Pyrimethamin, welches den Folsäuremetabolismus von *P. falciparum* blockiert. Durch zunehmende Resistenzentwicklung und das Auftreten zum Teil schwerer oder letaler Nebenwirkungen (Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme) verliert Fansidar[®] zunehmend an Bedeutung und wird von Holzer 1990 als nicht mehr empfehlenswert beschrieben. Die Inzidenz schwerer

Nebenwirkungen wird bei prophylaktischer Anwendung mit 1:10000 beschrieben (Markwalder et al. 1998; Steffen et al. 1986; Miller et al. 1986). Keuter et al. (1992) und Müller et al. (1996) konnten dennoch in Studien den erfolgreichen Einsatz von Fansidar[®] in Gebieten mit Chloroquinresistenzen nachweisen. Bojang et al. sprechen 1998 sogar von Fansidar[®] als Alternativpräparat der 1. Wahl zu Chloroquin in der Behandlung unkomplizierter Malariafälle, noch effizienter sei der kombinierte Einsatz mit Chloroquin.

Auch die Wirkstoffkombination Pyrimethamin/Dapson (**Maloprim**[®]) wird in der Literatur nicht mehr empfohlen, die Halbwertszeiten der beiden Substanzen sind sehr unterschiedlich. Bei zweimal wöchentlicher Verabreichung von Maloprim wurden Fälle beschrieben, die eine Agranulozytose entwickelten. Die Fälle wiesen eine Mortalitätsrate von 50% bei einer Häufigkeit von 1:2000 bis 1:5000 auf (Hutchinson et al. 1986).

Die Kombination von Mefloquin, Pyrimethamin und Sulfadoxin (MPS), unter dem Namen **Fansimef**[®] bekannt, wurde entwickelt, da sie eine verzögerte Resistenzentwicklung zeigte. In Resistenzgebieten gegen Fansidar[®] (Sulfadoxin-Pyrimethamin) ist jedoch die gültige Empfehlung zur Eindosis-Therapie von Fansimef[®] (1500mg Sulfadoxin, 75mg Pyrimethamin, 750mg Mefloquin) als unzuverlässig anzusehen (Markwalder et al. 1998).

Riamet[®] ist der Handelsname der Medikamentenkombination Artemether/Lumefantrin und wird vor allem bei unkomplizierten Fällen der Malaria tropica angewendet. Hinsichtlich der Fiebersenkung und der Parasitenelimination bei Patienten ist Riamet[®] anderen Malariamitteln überlegen, bekannte Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen und abdominelle Schmerzen (Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group 2001; Lefevre et al. 2001). Wichmann (2002) bezeichnet das Präparat insgesamt als gut verträglich. Herzerkrankungen und Schwangerschaft stellen

Kontraindikationen zur Verabreichung dieses Präparates dar, ebenfalls sollte Riamet® nicht in Kombination mit Substanzen angewendet werden, die das Cytochrom CYP2D6 hemmen, wie z.B. Erythromycin oder Cimetidin. Riamet® wird hauptsächlich gegen mefloquinresistente Plasmodienstämme eingesetzt, welche vor allem in Thailand, Kambodscha, Vietnam und Myanmar anzutreffen sind (Löscher et al. 2003).

3.5.2 Adjuvante Behandlungen

Um eine Verbesserung der Mikrozirkulation in einem an Malaria erkrankten Organismus zu erzielen, konnten zahlreiche supportive Massnahmen evaluiert werden.

Zur Behandlung einer meist in Verbindung mit einer Falciparum-Malaria auftretenden Hyperglykämie sollte **Somatostatin** zum Einsatz kommen, häufig wird eine Hyperglykämie durch den Einsatz von Chinin zusätzlich erhöht (White et al. 1983; Phillips et al. 1993).

Bei Eintreten eines Schockzustandes beim behandelten Patienten empfehlen Day et al. (1996) den bevorzugten Einsatz von **Dopamin** gegenüber dem Adrenalin, zumal die Verabreichung von Adrenalin mit einem erhöhten Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, einhergeht.

Um die Entwicklung eines ARDS rechtzeitig zu verhindern, darf die Indikation zur **breiten antibiotischen Abdeckung** großzügig gestellt werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit sich abzeichnender respiratorischer Insuffizienz und persistierend erhöhten Entzündungsparametern (WHO 1990; Gachot et al. 1995).

Obwohl nicht ausreichend prospektive kontrollierte Studien zum allgemeinen Nutzen einer **Austauschtransfusion (AT)** bei an Malaria erkrankten Patienten vorliegen, kann aufgrund einzelner Fallberichte ein positiver Effekt dieser Maßnahme vermutet werden. Yarrish et al. berichten 1982 von einer Patientin,

die mit einer Austauschtransfusion erfolgreich unterstützend behandelt werden konnte. Die Indikation zur AT sollte rechtzeitig bei Krankheitsfällen mit schlechter Prognose oder sehr hoher Parasitämie (>15%) gestellt werden (Meier et al. 1995; Burchard et al. 1997; Looareesuwan et al. 1990; Cook 1991; Philips et al. 1990). Hoontrakoon et al. empfehlen 1998 den Einsatz der AT möglichst frühzeitig bei kompliziertem Verlauf einer Falciparum-Malaria. In Patientenstudien in Südthailand konnten selbige Autoren einen Rückgang der Mortalitätsrate um 20% nach Einsatz der AT als adjuvante Maßnahme zu einer Chinintherapie beschreiben.

Durch den frühzeitigen Einsatz der **Plasmapherese** können pathogenetische Kettenreaktionen durchbrochen, Schädigungen im Wirtsorganismus somit verhindert und zirkulierende Immunkomplexe und Antigene eliminiert werden (Gurland et al. 1983; Sieberth et al. 1983). Bambauer et al. (1985) berichtet von einer 40jährigen Patientin mit schwerer Malaria tropica, bei der nach mehrmaliger Anwendung der Plasmapherese kombiniert mit Hämodialyse innerhalb weniger Tage eine Normalisierung der Nierenfunktion eintrat und Sekundärfolgen der Malariaerkrankung verhindert werden konnten. Selbiger Autor empfiehlt demnach den Einsatz des therapeutischen Plasmaaustausches in Verbindung mit einer Hämodialyse und Anti-Malariamitteln bei schwer verlaufenden Malariafällen mit ungünstiger Prognose. Bei der Methode der **Erythrozytapherese** werden lediglich rote Blutkörperchen ausgetauscht – Macallan et al. (2000) erkennen Vorteile gegenüber der AT in der hämodynamischen Stabilität, der kürzeren Dauer der Anwendung und dem Verbleib von Gerinnungsfaktoren im Patientenblut. Die Elektrozytapherese wird als wertvolle Maßnahme adjuvant zu einer Chemotherapie beschrieben.

3.5.3 Wahl der Therapie

Da der Verlauf einer Malariaerkrankung initial schwer zu prognostizieren ist, sollte die Indikation zur stationären Betreuung des Patienten großzügig gestellt werden, um unter medizinischer Aufsicht einen sich eventuell

abzeichnenden komplizierten Verlauf frühzeitig zu erkennen. Dies gilt vor allem für die Falciparum-Malaria.

Bei der Wahl der jeweiligen pharmakologischen Substanz müssen neben einer Abschätzung einer Resistenzwahrscheinlichkeit des Erregers Unverträglichkeiten, medikamentöse Interaktionen, die vorgängig eingenommene Chemoprophylaxe, sowie der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden (Markwalder et al. 1998).

3.5.3.1 Therapie unkomplizierter Malaria tropica

Mefloquin ist, in Anbetracht der Tatsache, dass die meisten nach Europa importierten Malariafälle aus Hochresistenzgebieten gegen Chloroquin stammen, ein Standardpräparat zur Therapie unkomplizierter Malaria tropica in Europa. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg wird initial eine Dosis von 750 mg angewendet, welche sich in zwei folgenden 6-Stunden-Intervallen um jeweils 250 mg reduziert (Markwalder et al. 1998; Backmund et al. 1999).

Geht man bei der Erkrankung von nichtresistenten Plasmodienstämmen gegenüber Chloroquin oder ähnlichen Verbindungen aus, so können sowohl Kinder als auch Erwachsene mit **Chininhydrochlorid** drei mal täglich 10 mg/kg Körpergewicht für zehn Tage behandelt werden (Backmund et al. 1999). Kofoed et al. (1997; 2002) führten Studien mit an Falciparum-Malaria erkrankten Kindern in Guinea-Bissau durch, verglichen Therapieerfolge bei einmaliger und zweimaliger Medikamentengabe pro Tag und empfehlen schlussfolgernd bei unkompliziertem Verlauf der Erkrankung einmal täglich sieben Tage lang die Dosis von 15 mg/kg KG zu verabreichen.

Malarone[®] eignet sich zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica und soll an drei aufeinander folgenden Tagen mittels vier Filmtabletten als Einzeldosis eingenommen werden – eine Tablette setzt sich aus 250 mg

Atovaquon und 150 mg Proguanilhydrochlorid zusammen (Backmund et al. 1999).

Löscher et al. (2003) empfehlen **Riamet**[®] neben Mefloquin und Malarone[®] als Mittel der Wahl bei unkomplizierter Malariatherapie. Eine Tablette setzt sich aus 80 mg Artemether und 480 mg Lumefantrin zusammen, die Initialdosis beträgt vier Tabletten, nach acht Stunden wird diese Dosis wiederholt, an den zwei folgenden Tagen werden dem Patienten zweimal täglich je vier Tabletten verabreicht. Das Malarizid hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen und bildet gemeinsam mit Malarone[®] im Jahre 2003 den Gesamtanteil von 35% an in Deutschland eingesetzten Medikamenten bei importierter *M. tropica* (Schöneberg et al. 2005).

Fansimef[®] stellt eine Alternative zur Therapie unkomplizierter Malaria in Epidemiegebieten mit geringem Resistenzrisiko (z.B. Westafrika) dar. Das Medikament setzt sich pro Tablette wie folgt zusammen: 250 mg Mefloquin, 500 mg Sulfadoxin, 25 mg Pyrimethamin. Bei Personen mit mehr als 45 kg Körpergewicht gilt die Einnahme einer Einmaldosis von drei Tabletten als empfehlenswert (Markwalder et al. 1998).

Ebenso dosiert wird das Kombinationspräparat **Fansidar**[®] (500 mg Sulfadoxin, 25 mg Pyrimethamin pro Tablette) (Markwalder et al. 1998). Backmund et al. (1999) geben an, dass das Kombinationspräparat lediglich noch in Afrika angewendet wird und wegen des Risikos schwerwiegender Nebeneffekte nicht als empfehlenswert gilt (Markwalder et al. 1998).

Wiesner et al. (2003) und Missinou et al. (2002) stufen **Fosmidomycin kombiniert mit Clindamycin** als hochwirksame Möglichkeit zur Therapie unkomplizierter Fälle ein – die Dosierung wird mit 30 mg/kg Körpergewicht Fosmidomycin und 5 mg/kg Körpergewicht Clindamycin zweimal täglich für die Dauer von fünf Tagen angegeben.

Markwalder et al. (1998) empfehlen **Halofantrin** als Alternativmedikation in einer Dosis von initial 500 mg anzuwenden und nach zwei folgenden Sechsstunden-Intervallen die Dosis zu wiederholen. Nach einer Woche soll die gesamte Therapie noch mal durchgeführt werden. Backmund et al. (1999) geben die Dosis von Halofantrin für Kinder mit drei mal 8 mg/kg Körpergewicht in sechsstündigem Abstand an.

In der Regel wird **Chloroquin** allein wegen der häufigen Resistenzen in Deutschland nicht mehr therapeutisch eingesetzt, da es als zu unsicher gilt (Backmund et al. 1999).

Medikament (alternativ)	Dosis	Applikation	Dauer
Chininhydrochlorid	3 x 10 mg/kg KG/d Kinder: 3 x 10 mg/kg KG/d	oral	7-10 Tage
Atovaquon/Proguanil (Malarone [®])	1000/600 mg/d Kinder < 40 kg KG: 11-20 kg: 250/150 mg/d 21-30 kg: 500/300 mg/d 31-40 kg: 750/450 mg/d	oral	3 Tage
Mefloquin (Lariam [®])	750 mg, nach 8h 500 mg, bei > 60 kg KG nach weiteren 8h 250 mg Kinder: ab 3. Lebensmonat und > 5kg: 25 mg/kg KG	oral	1 Woche
Artemether/Lumefantrin (Riamet [®])	80 mg/480 mg (4Tabl.) initial, nach 8h 4 Tabl., je 4 Tabl. an Tag 2 +3	oral	3 Tage
Halofantrin	3 x 500 mg alle 6h Kinder: 3 x 8 mg/kg KG alle 6h	oral	Am 1. Und 8. Tag

Abb. 8: Therapie unkomplizierter Malaria tropica

(in Anlehnung an: Backmund et al. 1999)

Meist ist bei unkompliziertem Verlauf der Erkrankung eine Hospitalisierung des Patienten für 24 Stunden zur Überwachung meist ausreichend (Mordmüller et al. 1998).

3.5.3.2 *Therapie schwerer Malaria tropica*

Bei Vorliegen beeinträchtigter Vitalfunktionen, reduziertem Allgemeinzustand, einer hohen Parasitämie ($> 2\%$), schwerer Anämie, Niereninsuffizienz, Hämoglobinurie, Hypoglykämie, Ikterus und anderen Symptomen einer schweren Malaria tropica, ist eine stationäre Aufnahme und Überwachung des Patienten und der Therapie obligat (Markwalder et al. 1998). Wichtig ist die Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes des Patienten, zumal durch Infusionsapplikation die Entwicklung eines irreversiblen Lungenödems eine der häufigsten iatrogenen Komplikationen darstellt. Der zentrale Venendruck des Patienten muss unterhalb 5 mm Hg liegen (Warrell et al. 1990).

Zur Therapie der schweren Verlaufsform der Malaria tropica ist **Chinin** schon seit langer Zeit das Mittel der ersten Wahl (Weinke et al. 1997), auch Markwalder et al. (1998) empfehlen den Einsatz von Chinin bei schweren Verläufen der Erkrankung oder bei auftretenden Parasitämien von über 2%. Bei stationär betreuten Patienten mit einem schweren Verlauf der Erkrankung hat sich die intravenöse (i.v.) Applikation von Chinin über vier Stunden in Form einer Infusion (0,9% NaCl, 5% Glucose) bewährt. Man geht bei Chinin von einer Halbwertszeit von 16 Stunden aus. Die Dosisanpassung erfolgt individuell am Patienten – eine Serumkonzentration des Chinins von 8 bis 15 mg/l gilt als verträgliche und wirksame Behandlungsdosis. Anders ausgedrückt bekommt der Patient initial eine sogenannte „loading dose“ von 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht, danach drei mal täglich 10 mg/kg Körpergewicht für sieben bis zehn Tage. Diese für einen gesunden Menschen toxische Dosis ist bei an Malaria erkrankten Patienten durch die Bindung des Chinins an ein Akutphasenprotein (alpha-1-saures Glykoprotein) tolerabel, da der freie Serumanteil des Chinins dadurch verringert wird. White (1992) empfiehlt die Reduktion der Chinindosis ab dem zweiten Behandlungstag bei schweren Verlaufsformen der Falciparum-Malaria und bei nicht eintretender Besserung um 30-50%. Sukantson et al. (1996) hingegen sprechen sich nach einer thailändischen Studie deutlich gegen eine Reduktion aus. Eine

Dosisanpassung bei auftretenden Komplikationen, wie akuter renaler Insuffizienz oder Hämodialyse, sei nicht notwendig (Sharma et al. 1989; Franke et al. 1987), da eine Ausscheidung des Chinins überwiegend hepatisch erfolge. Da nach Besserung des Krankheitszustandes ein erhöhter Serumspiegel des freien Chinins bei gleichbleibendem Gesamtserumspiegel vorzufinden ist, sei der Gesamtspiegel als Dosierungsparameter möglicherweise ungenau – Markwalder et al. (1998) weisen auf die Möglichkeit der Bestimmung der freien Chininspiegel im Patientenserum als Leitwert zur Dosisbestimmung hin, Sukantson et al. (1996) und White et al. (1983) schlagen eine Beurteilung des Elektrokardiogramms (EKG) bezüglich einer verlängerten Q-Tc-Zeit zur Dosiskorrektur vor.

Fleischer et al. (1995) empfehlen nach Eintreten klinischer Besserung des Patienten die rasche Umstellung auf orale Medikamentengabe. Als Alternative zur intravenösen Medikamentenapplikation beschreiben Westman et al. (1994) die rektale Gabe – hierzu können Artemisinin, Artemether, Chinin und Chloroquin zum Einsatz kommen.

Liegt eine Resistenz gegenüber Chinin vor, so empfehlen Markwalder et al. (1998) den zusätzlichen Einsatz von Doxycyclin (2 x 100mg/d) oder Clindamycin (3 x 300 mg/d) als Kurzinfusion, Backmund et al. (1999) geben die i.v. Dosis mit 100 mg/d für die Dauer von zehn Tagen an.

Als Alternative zum Chinin steht für die Therapie schwerer Falciparum-Malaria das **Chinidin**, ein Stereoisomer des Chinin, zur Verfügung. Allerdings ist die Fähigkeit zur Plasmaeiweißbindung gegenüber dem Chinin verringert und die Kardiotoxizität dadurch erhöht (White 1996). Markwalder et al. (1998) empfehlen den Einsatz von Chinidin nur bei mangelnder Verfügbarkeit von Chinin. Die anzustrebende therapeutische Konzentration liegt bei 4-8 mg/l (White 1996).

Whitty et al. (2005) befürworten die rektale Anwendung von Artemether als Alternativmedikation zu Chinin: Efficacy des Medikamentes und Genesungszeit der Patienten seien beim Einsatz von intravenös verabreichten Chinin und rektalem Artemether vergleichbar. Die Autoren empfehlen den Einsatz kombiniert mit einem zweiten Mittel, um Resistenzbildungen zu vermeiden. Vorteilhaft an der Behandlung mit Artemether-Suppositorien ist der schnelle Einsatz unter Feldbedingungen, wenn eine parenterale Versorgung mit Malariziden oder eine orale Gabe nicht möglich sind.

Medikament	Dosis	Applikationsart	Dauer
Chininhydrochlorid	15-20 mg/kg KG	in 250 ml 5%iger Glucoselösung	Sofort als Loading dose
	3 x 10-15 mg/kg KG	in jeweils 250 ml 5%iger Glucoselösung	Dann Alle 8h über 10 Tage
plus eventuell Doxycyclin	100 mg/d	i.v.	10 Tage

Abb. 9: Therapie komplizierter Malaria tropica

(in Anlehnung an: Backmund et al 1999)

Trotz unveränderter Zahlen importierter Fälle der M. tropica nach Deutschland wurde die Todesfallrate durch fachgerechte Behandlung deutlich gesenkt. Dennoch sei die Therapie bei einem Viertel der Patienten zu spät eingeleitet worden, Schöneberg et al. (2005) bezeichnen diese Verzögerung als nicht tolerabel.

3.5.3.3 Therapie der Malaria tertiana et quartana

Malaria tertiana und Malaria quartana sind nach wie vor mit **Chloroquin** zu beherrschen. Bei Patienten bis 90 kg Körpergewicht werden initial 600 mg Chloroquin-Base eingesetzt, nach 6, 24 und 48 Stunden, oder nach 12, 24 und 36 Stunden bekommt der Patient 300 mg der Substanz verabreicht. Bei diesen Erkrankungsformen liegt noch keine Resistenzproblematik vor (Markwalder et al. 1998; Weinke et al. 1997), es wurden jedoch in der Literatur Fälle einer

Resistenzentwicklung von *Plasmodium vivax* gegenüber Chloroquin beschrieben (Rieckmann et al. 1989; Arias et al. 1989) – in diesem Fall kann auf ein Mefloquinpräparat zurückgegriffen werden. Zur vollständigen Erradikation des Leberreservoirs wird **Primaquin** mit einer Dosis von 15 mg/d für zwei Wochen verabreicht, für Personen aus Südostasien und Ozeanien verdoppelt sich die benötigte Menge (Collins et al. 1996), Kinder erhalten eine umgerechnete Dosis von 0,25 bis 0,3 mg/kg/d (Markwalder et al. 1998). Gogtay et al. (1998) und Roy et al. (1977) wendeten hingegen eine nur fünf Tage dauernde Primaquintherapie in Studien an und sprechen von einer Efficacy von nahezu 90%.

Fansidar wird im Vergleich zu Chloroquin gegenüber *P. vivax* als weniger gut wirksam beschrieben (Laing 1968).

In der Regel kann eine alleinige Infektion mit *P. vivax*, *P. ovale* oder *P. malariae* ambulant behandelt werden (Markwalder et al. 1998).

3.6 Prophylaxe

Für Reisende in Gebiete, in denen Malariaerkrankungen bekannt sind, besteht die Möglichkeit, das Risiko einer Erkrankung durch Expositionsprophylaxe gegenüber Mücken und durch Einnahme einer Chemoprophylaxe deutlich zu senken. Dies gilt vor allem auch für Personen mit ungenügendem Immunschutz, wie z.B. **Schwangere** und Kinder. Ein 100%iger Schutz kann nicht erzielt werden. Bradley et al. (1995) und Burchard (2000) berücksichtigen bei der individuellen Entscheidung zur Chemoprophylaxe folgende Punkte:

- Einschätzung des Erkrankungsrisikos je nach Reiseland, Exposition und Reiseverhalten
- Effektivität einer Chemoprophylaxe angesichts der lokalen Resistenzsituation
- Risiken und Nebenwirkungen einer Chemoprophylaxe
- Einschätzung der Compliance der Reisende

Bei Reisen in entlegene tropische Gebiete, in denen keine medizinische Hilfe erreicht werden kann, empfiehlt sich die Mitnahme eines Reservemittels zur notfallmäßigen Selbsttherapie (Nothdurft et al. 1995; Schlagenhauf et al. 1994).

3.6.1 Prevention

Um einer Malariainfektion vorzubeugen, kann direkt gegen die Mücken als Vektoren vorgegangen werden oder auf einen Expositionsschutz gegenüber den Insekten zurückgegriffen werden.

3.6.1.1 Vektorenkontrolle

Ein Ziel im Kampf gegen die Ausbreitung der Malariainfektion ist die Elimination, bzw. Bestandsdezimierung des Überträgers (Vektor) *Anopheles gambiae*. Durch Trockenlegung von natürlichen Brutplätzen, Aufklärungsarbeit in der Öffentlichkeit und Entwicklung eines Hygienesystems konnte die Malaria weitestgehend von der nördlichen Erdhalbkugel verbannt werden. In tropischen und subtropischen Regionen stellen z.B. Reisfelder natürliche Ressourcen für das Insekt dar, die aus wirtschaftlichen Gründen nicht eliminiert werden können. Hier bietet der gezielte Einsatz von **Insektiziden** eine Möglichkeit zur Senkung der Übertragungsrate von Malaria (Certa 1991).

Das wahrscheinlich weltweit bekannteste und wirkungsvollste Insektizid **Dichlordiphenyltrichloräthan (DDT)** galt erst als sehr vielversprechendes Wundermittel gegen Anophelen. Schnell entwickelten diese jedoch Resistenzen, was ein langfristiges Überdauern der Malaria bedeutet. Ein beispielsweise 1969 in Brasilien großflächig durchgeführtes Sprühprogramm mit DDT reduzierte zunächst die Übertragungsrate und die durchschnittliche Parasitämie in der Bevölkerung dramatisch, sechs Jahre später wurden jedoch gegenüber DDT resistente *Anopheles*stämme in selbigen Regionen angetroffen (Certa 1991). Das Insektizid kam von ca. 1950 bis 1970 als Sprühmittel in Haushalten in endemischen Gebieten zur Anwendung und stellte eine

wertvolle Waffe im Kampf gegen die Anophelesmücke dar (Greenwood et al. 2002).

Auch negative Nebeneffekte auf die Umwelt und die menschliche Gesundheit wurden bekannt: DDT hat nach jahrzehntelanger, unkontrollierter Anwendung im vergangenen Jahrhundert Schäden in der Wildbahn angerichtet (Greenwood et al. 2002). Im Umland von Rio de Janeiro, Brasilien, hat sich als Folge der Verwendung von DDT die Artenvarianz bei heimischen Vögeln deutlich reduziert (Certa 1991).

Das Insektizid reichert sich zudem im menschlichen Fettgewebe an – man geht davon aus, dass es auf der Erde keinen DDT-freien Organismus mehr gibt. Die Präsenz und Persistenz des DDT und seiner Metabolite wird als großes Problem der öffentlichen Gesundheit angesehen, die Kanzerogenität ist experimentell bewiesen. Heute ist das DDT in den meisten Ländern der Welt verboten, lediglich in wenigen Staaten wird das Insektizid noch für den Export produziert und kommt in einigen wenigen Entwicklungsländern noch zum Einsatz (Turusov et al. 2002).

Die Entwicklung eines effizienten Pestizides gegen die *Anopheles gambiae* ohne die negativen Nebeneffekte des DDT, verbunden mit alternativen Malariabekämpfungsmitteln, soll in Zukunft ein globales Verbot der Anwendung von DDT erwirken (Turusov et al. 2002).

Ein anderer Ansatz zur Vektorenkontrolle der Malariaerkrankung liegt in der **Sterilisation** männlicher Anophelesmännchen (SIT = Sterile Insect Technique), die zu fortpflanzungsfähigen Männchen in Paarungskonkurrenz treten sollen. Experten bei der Internationalen Atomenergiebehörde (IAEA) konnten diese Technik, die in Kürze im Kampf gegen die Malaria zum Einsatz kommen soll, entwickeln. Im Labor gezüchtete, männliche Anopheles-Mücken sollen radioaktiv mit Kobalt-60 bestrahlt und im sterilen Zustand in die freie Wildbahn ausgesetzt werden (Benedict et al. 2003; Alphey 2002).

Der hohe Bedarf an Zuchtexemplaren, die Wettbewerbsfähigkeit der sterilen Männchen gegenüber wilden Konkurrenten, die kurze Hochzeitsphase der Weibchen und die immensen Projektkosten stellen momentan noch zu überwindende Hürden dar, die im Laufe der nächsten fünf Jahre gemeistert werden müssen (Benedict et al. 2003). Die SIT konnte in Sansibar und El Salvador schon erfolgreich gegen die Tsetsefliege, Überträger der Schlafkrankheit (Trypanosomose) vorgehen (Vreysen 2001). Weitere Anstrengungen gelten der Entwicklung Mücken-DNA-rekombinanter Werkzeuge, um auf genetischer Ebene auf die Fortpflanzung der *Anopheles gambiae* Einfluß nehmen zu können (Benedict et al. 2003).

Aktuelle Bemühungen zielen auf die genetische Manipulation des Überträgers *Anopheles* – Ziel ist die Intervention der Plasmodienentwicklung bereits im Vektorenorganismus durch gestärkte Immunabwehr seitens der Mücke und gezielte Abwehrmechanismen (Catteruccia et al. 2000).

3.6.1.2 Expositionsprophylaxe

Allgemeine Empfehlungen gelten der Befolgung bestimmter Verhaltensregeln, um das Risiko, von einer Malariamücke gestochen zu werden, möglichst gering zu halten: Reisende sollten sich während der Dämmerung in mückenfreien Räumen aufhalten. Die Kleidung sollte möglichst hautbedeckend gewählt werden, gerade lange Hosen und Strümpfe gelten als wichtig, zumal die Insekten laut einer südafrikanischen Studie zu 90% die unteren Extremitäten befallen (Krejci 2003; Magill 2002).

Auf freie Hautareale sollten mückenabweisende Mittel, sogenannte **Repellentien**, appliziert werden: Diethyl-3-methyl-benzamid (**DEET**), im in Deutschland bekannten Autan[®] enthalten, gilt als gängiges und gegen Anophelen wirksames Abwehrgens, obwohl der Schutzeffekt bisher noch nicht ausreichend durch Studien überzeugend und belegend demonstriert werden konnte (Rowland et al. 2004). Für die kurzzeitige Anwendung bei

Reisenden wird der Einsatz von chemischen Repellentien uneingeschränkt empfohlen, bei Säuglingen können allerdings Schleimhautreizungen und bronchopulmonale Irritationen auftreten (Burchard 2000). In Pakistan und Afghanistan wurden Studien mit einer mit Repellentien versetzten Körperseife (Mosbar[®]: 20% DEET, 5% Permethrin) durchgeführt. Die Seife wurde von den Studienteilnehmern gerne angenommen und wurde als gut verträglich beschrieben. Rowland et al. (2004) berichten von einem Rückgang der Malariafälle um 43% innerhalb der Studiengruppe in westafghanischen Dörfern.

Badolo et al. beschreiben 2004 eine Vergleichsstudie der Substanzen DEET und **KBR 3023** (1-piperidinecarboxylic acid, 2-(2-hydroxyethyl)-, 1-methylpropylester), auch Picaridin genannt oder unter dem Handelsnamen Bayrepel[®] bekannt, und konnten letztgenanntes Agens schlussfolgernd als vielversprechende Alternative zu DEET bewerten: Die untersuchten Mittel wiesen bei gleicher Dosierung eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber westafrikanischen Stämmen der *Anopheles gambiae* auf.

Das auf Eukalyptus basierende Mückenmittel **PMD** (P-menthan-3,8-diol, Mosiguard towellettes[®]) (Barasa et al. 2002) wird von Trigg 1996 in einer Studie in Tansania für dem DEET in Efficacy und Wirkungsdauer als gleichwertig beschrieben. Der Autor berichtet von einer Wirkungsdauer beider Substanzen bis zu acht Stunden. In einer in Südafrika durchgeführten Studie wurde ein Vergleich der drei Repellentien DEET, PMD und Bio-Skincare[®] (**BSC**, enthält Kokosnuss-, Raps- und Jojobaöl und Vitamin E) angestellt – alle drei Mittel konnten für die ersten vier bis fünf Stunden nach Anwendung als hochwirksam beschrieben werden, die Wirksamkeit von PMD und DEET konnte sogar noch nach sechs Stunden mit über 90% angegeben werden (Govere et al. 2000). In einer in Bolivien durchgeführten Studie, die Wirksamkeit verschiedener Repellentien gegenüber dem lokal häufig auftretenden Überträger *Anopheles darlingi* untersuchend, bewerten die

Autoren Moore et al. (2002) nur DEET als signifikant wirkungsvoll – auf essentiellen Ölen oder Eukalyptus basierende Mittel liefern vorgestellter Studie zur Folge keinen ausreichenden Schutz. Pflanzenextrakte wie Citronella-, Lavendel- und Geranienöl gelten als nur schwach wirksam.

Vielversprechende Ergebnisse aus Studien zur Mückenabwehr in Siedlungen in Westkenia werden von Seyoum et al. 2003 erläutert: Die gegen Anophelen **repellent wirkenden Pflanzen** *Ocimum americanum*, *Lantana camara* und *Lippia ukambensis* wurden als Topfpflanzen in Haushalten auf ihre Wirksamkeit getestet, außerdem wurden Blätter und Samen der Pflanzen *Corymbia citriodora*, *Ocimum kilimandscharicum* und *Ocimum suave* erhitzt und die Wirksamkeit der thermalen Expulsion untersucht. Die Autoren bewerten die beschriebenen Methoden als kostengünstige Möglichkeit, Haushalten in endemischen Gebieten einen zusätzlichen Schutz zu verschaffen (Seyoum et al. 2002; Seyoum et al. 2003; Wilcox et al. 2000).

Eine auch von Ländern der dritten Welt zu finanzierende und als wirksam erkannte Methode der Kontaktkontrolle zwischen Vektor und Mensch ist die Verwendung von **Bettnetzen**. Mit Insektiziden behandelte Bettnetze (ITN= insecticide treated nets) und Vorhänge bieten Schutz in fast allen epidemiologischen Situationen. In Vietnam konnte die Malariamorbidität unter anderem durch den Gebrauch von Bettnetzen reduziert werden (Greenwood et al. 2002). Lengeler (2000) beschreibt in einer Studie eine Schutzefficacy von 17% bei mit Insektiziden behandelten Bettnetzen im Vergleich zur Verwendung nicht imprägnierter, bzw. überhaupt keiner Netze. Für das relative Risiko der Kindersterblichkeit wurde bei Verwendung eines behandelten Bettnetzes im Vergleich zur Verwendung unbehandelten Materials ein Wert von 0,77 ermittelt (Lengeler 2000).

Pyrethroid (Deltamethrin, Bifenthrin) und **Permethrin** kommen hierbei als Insektizide zum Einsatz (Bradley et al. 1986). Es wurden Methoden zur

Einbringung der Substanzen in das Netzgewebe entwickelt, bei denen eine erneute Materialbehandlung zu einem späteren Zeitpunkt nicht nötig sein soll (Lengeler 2000) (z.B. das mit 2%igem Permethrin imprägnierte Olyset Net der Firma Sumika Life Tech Co., Osaka, Japan), dennoch weisen gewaschene Netze eine niedrigere Schutzrate auf, wie in einer über drei Jahre geführten Studie an der Elfenbeinküste gezeigt werden konnte (N'Guessan et al. 2001).

In den Neunziger Jahren wurden einige Studien in Gebieten südlich der Sahara mit mit Pyrethroid behandelten Bettnetzen beschrieben, die eine signifikant niedrigere Übertragungsrate der Malaria demonstrieren konnten. In diesem Zusammenhang wurden jedoch auch Zweifel laut, ob sich die Aggressivität der sich dennoch im Haus befindlichen Mücken als Reaktion auf die beginnende Wirkung des für sie tödlichen Agens verstärken kann. Eine Veränderung im Stechzyklus konnte jedoch nicht belegt werden, vielmehr eine Reduktion der Stechrates um 50% (Zoulani et al. 1994). Die Mosquitos sollen Fluchtverhalten an den Tag legen, einige verhungern während der Nacht in eingeschlossenen Räumen (N'Guessan et al. 2001).

Mit Insektiziden behandelte Bettnetze reduzieren, in der Literatur viel beschrieben, in jedem Fall die Kindermorbidität und -mortalität durch Malaria in hohem Maße – ein Problem stellt jedoch die Resistenzentwicklung der Mückenstämme gegenüber Pyrethroid in West- und Südafrika dar (Lengeler 2000). Guillet et al. schlagen 2001 das Aufbringen von zwei verschiedenen Substanzen auf die Bettnetze vor – Pyrethroid (Deltamethrin 25mg/m²) und Carbamat (Carbosulfan 300mg/m²), um dennoch resistente Anophelen abwehren zu können.

3.6.2 Chemoprophylaxe

2001 hat die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) ihre Empfehlungen hinsichtlich der Chemoprophylaxe grundsätzlich überdacht und geändert (Schöneberg et al. 2005) – es gilt, das Malariarisiko gegenüber Nebenwirkungen der Prophylaktika abzuwägen. Eine

medikamentöse Prophylaxe wird danach nur mehr in solchen Endemiegebieten vorgeschlagen, in denen das Erkrankungsrisiko über 0,3% pro Monat liegt – für Reisen in Gebiete mit niedrigem oder mittlerem Infektionsrisiko wird eine Chemoprophylaxe nicht mehr für unbedingt notwendig gehalten, sondern eine konsequente Expositionsprophylaxe und die Standby-Strategie empfohlen (Schöneberg et al. 2005). Die DTG empfiehlt dringend die Verabreichung einer Chemoprophylaxe in folgenden Hochrisikoregionen: Afrikanische Länder südlich der Sahara, Papua-Neuguinea, die Salomonen, Indonesien östlich von Bali, Indien nördlich der Linie Madras-Goa, südliches Nepal (Tertai), Bangladesh, Brasilien mit Rondônia, Roraima und Amapá (Krejci 2003).

Reisende in endemische Gebiete sollten sich bei bekannt hohem Erkrankungsrisiko nicht der Gefahr einer Infektion aussetzen: nach Auswertung der Meldedaten in Deutschland von 1993 bis 2003 haben 30 bis 40% der Reisenden, die eine Infektion importiert haben, keine oder eine falsche Chemoprophylaxe durchgeführt. In Hochendemiegebieten sollte folglich ein sorgfältig ausgewähltes Präparat in prophylaktisch wirksamer Dosis eingenommen werden. Unterschiedliche Ausbreitungen von Resistenzen erschweren hierbei die korrekte Auswahl. Bei Unsicherheiten bezüglich des ausreichenden Schutzes durch ein Chemotherapeutikum empfiehlt es sich, ein weiteres Präparat zur Notfallmedikation mitzuführen (Schöneberg et al. 2005).

Verschiedene handelsübliche Präparate eignen sich für die Chemoprophylaxe:

Die Kombination von Atovaquon/Proguanil (**Malarone**[®]) gilt in unseren Breitengraden heute als gängiges und zuverlässiges Mittel zur Malariaprophylaxe, seit 2003 ist mit **Malarone Junior**[®] auch eine Darreichungsform in kindgerechter Dosierung verfügbar (Krejci 2003). 1998 sprechen Mordmüller et al. noch von einem vielversprechenden Ansatz in besagter Kombination. Die tägliche Einnahme empfiehlt sich zu einer

Milchproduktmahlzeit, die Anwendung sollte eine Dauer von 28 Tagen nicht überschreiten (Hogh et al. 2000; Overbosch et al. 2001). Van der Berg et al. berichten 1999 von einer 97%igen Erfolgsrate einer Studie in Südafrika zur prophylaktischen Einnahme der Kombination Atovaquon/Proguanil. Lell et al. (1998) empfehlen den Einsatz der Substanz bei Kindern, zumal sie in einer Studie mit 320 Kindern im hyperendemischen Gabun eine Erfolgsrate von 100% mit der Wirkstoffkombination als Chemoprophylaktikum feststellen konnten.

Mefloquin wird von Krejci (2003) als gleichrangig mit Malarone[®] empfohlen. Mefloquin war 1985 das erste Prophylaktikum, das von europäischen Reisenden bezogen werden konnte (Croft et al. 2000). Mefloquin gilt als effektives Prophylaktikum und wird von Gherardin (1999) als Mittel der ersten Wahl bezeichnet, jedoch sollten Nebenwirkungen und bestehende Kontraindikationen berücksichtigt werden (Boudreau et al. 1993; Croft et al. 1997): Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese sollten das Medikament nicht verabreicht bekommen. Das gleiche gilt für Personen, die eine eventuell als Nebenwirkung auftretende Einschränkung der Wahrnehmungsfähigkeit (z.B. Piloten, Taucher) keinesfalls erfahren dürfen (Boudreau et al. 1993; Phillips et al. 1996). Auch Croft et al. (2000) äußern Bedenken bezüglich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen. Lysack et al. berichten 1998 von einem Patientenfall, bei dem ohne das Vorbestehen psychischer Erkrankung schwere Halluzinationen, Paranoia und Suizid tendenz beobachtet wurden, welche sich nach Absetzen des Prophylaktikums und Umstellung auf Chloroquin noch verstärkten. Ernste neuropsychiatrische Nebeneffekte bei Kleinkindern sind in der Literatur nicht beschrieben (Starr 2000).

Baird et al. (1995) und Weiss et al. (1995) sehen **Primaquin** als prophylaktisch wirkungsvolle Option der Chemosuppression – Studien konnten optimale Verträglichkeit und gute Protektion der gegenüber Leberstadien der Plasmodien aktiven Substanz zeigen.

Doxycyclin wird aufgrund der bekannten UV-Sensibilisierung in Deutschland nicht zur Prophylaxe eingesetzt, in den Vereinigten Staaten von Amerika wird die Substanz jedoch mit einer Dosierung von 100 mg täglich zur Prophylaxe empfohlen (Weinke et al. 1997), die Einnahme soll ab Abreisetag bis vier Wochen nach Rückkehr erfolgen (Wichmann 2002). In den letzten Jahren wurde Doxycyclin auch in Australien als Mittel zur Chemoprophylaxe zugelassen, auch die WHO nahm die Substanz in ihre Empfehlungen auf. Internationalen Richtlinien folgend kann Doxycyclin im Vergleich zu Malarone[®] und Mefloquin als gleichwertig wirkungsvoll betrachtet werden (Sektion Antiparasitäre Chemotherapie, AG Malaria 2003).

Nachdem 1991 in London die Idee geboren wurde, in holoendemischen Gebieten wohnhaften Kindern prophylaktischen Langzeitschutz zu gewährleisten (Greenwood 1991), beschrieben Lemnge et al. 1997 **Maloprim**[®] als sinnvolle Möglichkeit. Hierzu berufen die Autoren sich auf Ergebnisse, die sie in einer Kohortenstudie mit Kindern aus Tansania erheben konnten: Die Schutzefficacy betrug 39%, der Effekt der Suppression asexueller Parasitämie und reduzierte Erregerdichte im Patientenblut wurden beobachtet. Lyimo et al. konnten bei einer entsprechenden Studie 1991 ähnliche Ergebnisse vorweisen.

Für Kurzreisen wird **Chloroquin** nach wie vor als Prophylaktikum eingesetzt, vorsichtig sollte allerdings die Indikation zur Langzeitanwendung (LTMP = long-term malaria prophylaxis) der Substanz gestellt werden. Bei langfristiger Einnahme von Chloroquin sind bleibende visuelle Störungen bis hin zur Erblindung als Nebenwirkungen bekannt: es tritt eine Premaculopathie (mit reversibler Einschränkung der Sehfähigkeit) oder sogar eine echte Retinopathie (mit irreversibler Störung der Sehfähigkeit im zentralen Gesichtsfeld) auf (Sassani et al. 1983; Magulike et al. 1993). Hobbs et al. berichteten bereits 1959 von in Verbindung mit Chloroquintherapie auftretenden Retinopathien (CR = Chloroquin retinopathy). Um das Risiko einer derartigen Entwicklung klein zu halten, empfehlen Bertagnolio et al..

(2001) eine kumulative Dosis von 140 g nicht zu überschreiten, berichten aber auch von einem Patientenfall, der nach 8 Jahren LTMP mit Chloroquin bereits mit einer kumulativen Dosis von 125 g eine Retinopathie entwickelte (Bertagnolio et al. 2001). Weinke et al. (1997) sprechen von einer Grenzdosis von 100g.

Medikament	Prophylaxe	Einnahme
Chloroquin (Resochin [®])	300 mg/Woche; >75 kg: 450 mg/Woche Kinder: 5 mg/kg KG	1 Woche vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet
Mefloquin (Lariam [®])	250 mg/Woche als ED Kinder ab dem 3. Lebensmonat und > 5 kg: 5 mg/kg/Woche	
Proguanil (Paludrine [®]) in Kombination mit Chloroquin	2 x 100 mg/d Kinder: 3 mg/kg KG/d	Zeitgleich mit Chloroquin
Atoquanon/ Proguanil (Malarone [®]) (Malarone Junior [®])	Ab 1-2 Tage vor Reisebeginn 1 Tabl.(250 mg/100 mg) 11-20 kg KG: 1 Tabl. (62,5 mg/ 25 mg) tägl. 21-30 kg KG: 1 x 2 Tabl. Tägl. 31-40 kg KG: 1 x 3 Tabl. Tägl.	täglich bis 7 Tage nach Reiseende; ab 1-2 Tage vor Reisebeginn bis 7 Tage nach Reisenende

Abb. 10: Dosierungen Chemoprophylaxe

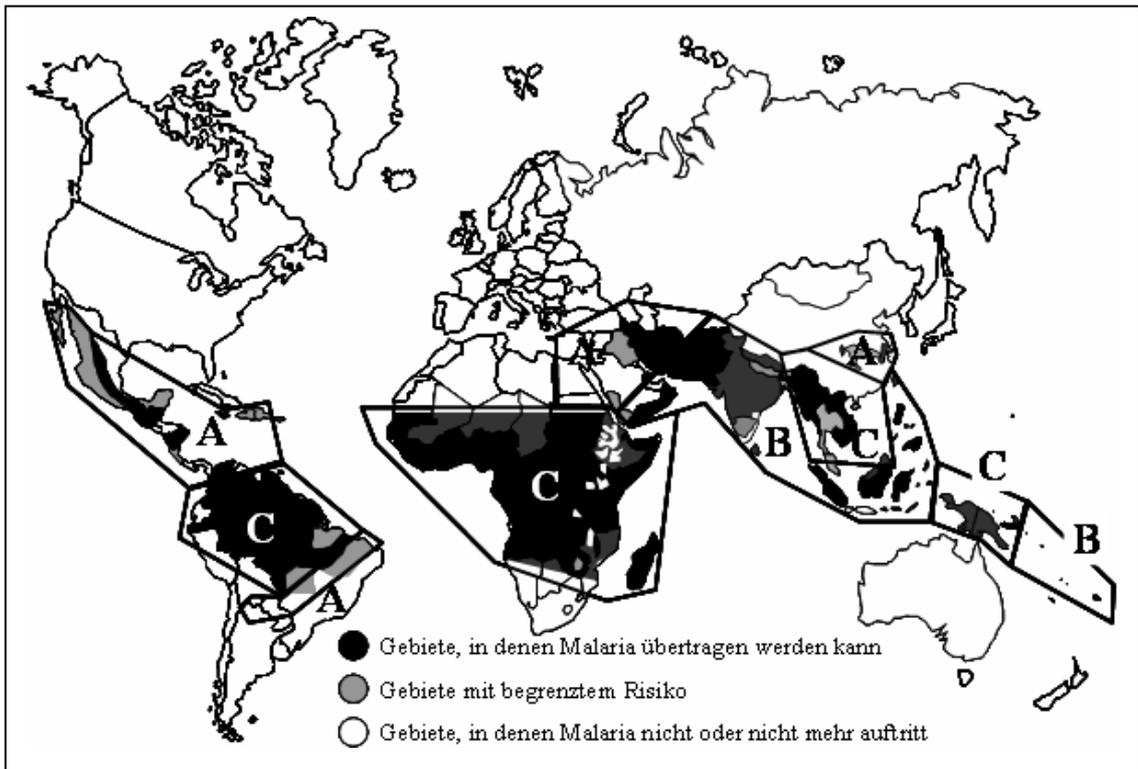
(in Anlehnung an: Weinke et al. 1997; Backmund et al. 1999; Hogh et al. 2000; Overbosch et al. 2001; Wichmann 2002)

Halofantrin ist nicht zur Chemoprophylaxe geeignet, der Einsatz beschränkt sich auf die Therapie der Erkrankung (Weinke et al. 1997).

Artemisin-derivate sind für den Einsatz in der Malariaphylaxe nicht geeignet – in Deutschland gibt es keine zugelassenen Präparate (Weinke et al. 1997).

Die Anwendung von **Fansidar[®]** ist in der Chemoprophylaxe aufgrund der oben beschriebenen Nebenwirkungen als nicht mehr empfehlenswert anzusehen (Markwalder et al. 1998).

Je nach Ausbreitungsgrad von bestehenden Resistenzen der Plasmodien gegenüber verschiedenen Medikamenten, erstellte die WHO 1997 eine Einteilung in Resistenzonen A bis C (Backmund et al. 1999), welche aus der Abbildung 11 ersichtlich ist.



Zone	Resistenzrisiko
A	keine Chloroquinresistenz von <i>P. falciparum</i> (z.B. Mittelamerika)
B	mäßige Chloroquinresistenz von <i>P.falciparum</i> (z.B. indischer Subkontinent)
C	ausgeprägte Chloroquinresistenz von <i>P.falciparum</i> (z.B. tropisches Afrika)

Abb. 11: Darstellung Resistenzonen A, B und C von *P. falciparum* gegenüber Chloroquin

(in Anlehnung an Weinke et al 1997; Backmund et al. 1999)

Im Jahre 2001 wurden von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) neue Richtlinien zur Chemoprophylaxe erarbeitet. In Abbildung 12 sind die regionalen Einsatzgebiete der unterschiedlichen Präparate dargestellt.

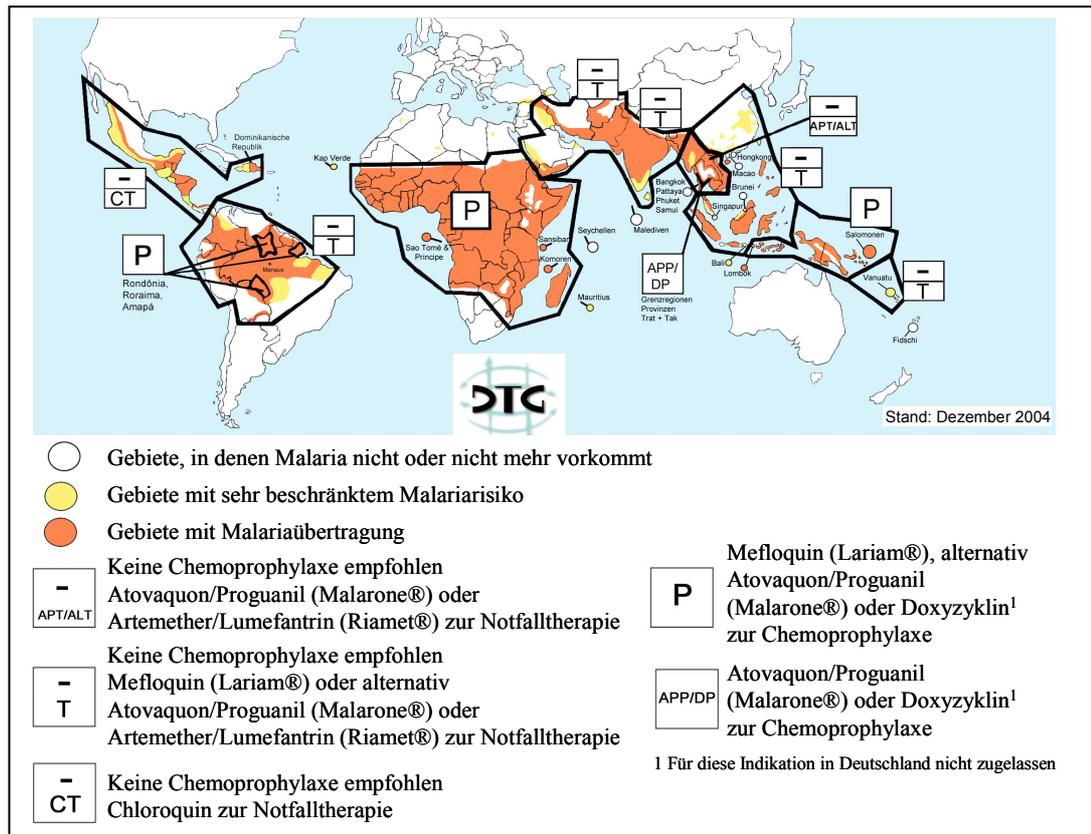


Abb. 12: Aktuelle Empfehlungen zur Malariaprophylaxe der DTG
(in Anlehnung an Wichmann 2002; www.dtg.org)

3.6.3 Standby-Therapie

Unter Standby-Therapie versteht man die Mitnahme chemotherapeutisch wirksamer Medikamente in ein Reiseland mit niedrigem Infektionsrisiko ohne die vorgängige Einnahme einer Chemoprophylaxe. Auch Kurzreisende in endemische Gebiete sollen eine Standby-Medikation mit sich führen. Im Notfall ist die bereits oben aufgeführte therapeutische Dosis einzunehmen (Backmund et al. 1999).

Im Rahmen einer Notfall-Selbsttherapie können **Artemisinderivate** zur Anwendung kommen. **Malarone®** oder **Riamet®** kommen für Reisende in Gebiete mit Vorkommen mefloquinresistenter Plasmodienstämme in Frage (Markwalder et al. 1998) und als Mitnahme in die Resistenzonen B und C nach WHO-Einteilung (Backmund et al. 1999). Zu diesen Gebieten zählen Myanmar, Kambodscha, Thailand und Vietnam (Krejci 2003). **Mefloquin**

kann in der Resistenzzone B angewendet werden. **Chinin** wird in der Literatur als Substanz beschrieben, die nur in Ausnahmefällen zur Standby-medikation herangezogen werden sollte (Backmund et al. 1999). **Chloroquin** (Resochin[®]) kann lediglich in Gebieten Zentralamerikas, mit Ausnahme Panamas, als Notfalltherapeutikum verwendet werden (Krejci 2003), ist jedoch bei Malaria tertiana und quartana das Mittel der ersten Wahl. Nach Ausschluss des Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangels sollte bei Patienten mit Malaria tertiana im Anschluss zur Elimination der Leberstadien **Primaquin** verabreicht werden (Backmund et al. 1999).

3.6.4 Immunprophylaxe

Die Ausbreitung der Malaria und steigende Resistenzentwicklungen der Parasiten und übertragender Mücken gegenüber Medikamenten lässt den dringenden Bedarf an **Impfstoffen** gegen die tödliche Erkrankung erkennen. Zumal Personen auf natürlichem Wege eine komplette oder partielle Immunität entwickeln können, gehen Forscher davon aus, dass die erfolgreiche Anwendung einer Impfung prinzipiell möglich sein sollte (Certa 1991). Bemühungen gelten der Bereitstellung eines Vakzins, welches gegen jene Entwicklungsstadien der Plasmodien gerichtet ist, die dem Immunsystem des Wirtes direkt ausgesetzt sind: **Sporozoiten**, **asexuelle Blutstadien** und **Gametozyten** (Wagner 1986). Der Impfstoff soll spezifische parasitäre Antigene in verletzbaren Phasen des Lebenszyklus der Plasmodien angreifen (Ballou et al. 2002). Certa bewertet 1991 Oberflächenproteine der Sporozoiten und Blutstadien-Parasiten als die vielversprechendsten Antigenkandidaten. Auch Taylor et al. (2004) sprechen von dem Potential, Antikörpern gegenüber Leberstadien-Parasiten und Sporozoiten zu entwickeln. Probleme bei der Entwicklung entsprechender Impfstoffe ergeben sich durch ein polymorphes Parasitengenom und das Auffinden sehr vieler spezifischer Gensequenzen innerhalb der Plasmodienpopulation (Certa 1991).

Zumal so noch kein ausreichender Schutz gewährleistet werden kann, bzw. nur kleine Subpopulationen der Plasmodien erreicht werden, weist selbiger Autor

darauf hin, dass dringend **neue molekulare Zielstrukturen** identifiziert werden müssen, um einen umfassend wirksamen Impfcocktail zur Bekämpfung der Malaria bereitstellen zu können (Certa 1991). Es gilt, invariable Epitope auf der Oberfläche von Sporozoiten und Merozoiten als Zielstruktur zunächst zu erkennen und dementsprechende gentechnisch hergestellte rekombinate Antigene für ein weltweites Impfprogramm bereitzustellen (Gentz et al. 1988). Technische Fortschritte im Bereich der Zellfusionstechnik und der Gentechnik und Verbesserungen im Bereich der in-vitro Kultivierung unterstützen auf diesem Gebiet tätige Forscher (Wagner 1986). Certa schätzt 1991 die Situation in der Immunprophylaxe als nicht sehr fortgeschritten ein, es sei noch ein weiter Weg. Jüngst gelang Heidelberger Wissenschaftlern ein Durchbruch im Bereich der Entwicklung wirksamer Malariavakzine: Entwickelt wurde ein Impfstoff auf der Basis eines genetisch manipulierten Plasmodiums, welcher gegenüber Leberstadien wirksam ist. Der gentechnischen Variante des Erregers fehlt das Gen UIS3, welches Sporozoiten (Leberstadien) zur Weiterentwicklung in Trophozoiten (Blutstadien) benötigen. Mit dieser neuen Methode wird die Weiterentwicklung zum tödlichen Erreger somit verhindert. Nachdem das Vakzin in der ersten Phase im Mäuseversuch erfolgreich war, halten die Autoren es für möglich, einen entsprechenden Impfstoff für den Menschen bereitzustellen (Müller et al. 2005). Eine weitere neue Entwicklung im Bereich von Impfstoffen wurde von Alonso et al. (2004) mit 2022 sudanesischen Kleinkindern im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt. Grundlage ist ein neuer Vakzintyp, der durch Kombination von zwei Oberflächenantigenen des *P. falciparum* mit einem herkömmlichen Hepatitis B-Impfstoff entstanden ist. Van de Perre et al. (2004) sehen großes Entwicklungspotential in diesem Ansatz – das Produkt wäre nach erfolgreicher Testung frühestens 2010 auf dem Markt verfügbar.

Neben den Anstrengungen, antiparasitäre Immunität durch Impfung mit einem spezifischen, invariablen parasitären Antigen zu erlangen, nennen Shofield et

al. 2002 ein weiteres Vorgehen zum Angriff neuer Zielstrukturen: die anti-toxische Impfung gegen das parasitäre Endotoxin **Glykosylphosphatidylinositol (GPI)** (McConville et al. 1993; Taylor-Robinson 2001). Shofield et al. (2002) gehen davon aus, dass ein nichttoxisches GPI-Oligosaccharid gekoppelt an ein Trägerprotein immunogenetisch wirkt und dem Wirt bedeutenden Schutz verleiht. Ergebnisse hierzu wurden im Mäuseversuch erbracht, Shofield et al. (2002) erklärt die Methode der synthetischen Herstellung von *P. falciparum* GPI für durchführbar und anwendbar.

Nachdem das Genom von *P. falciparum* 2003 erfolgreich sequenziert wurde, steht die Tür zur Entdeckung neuer Zielstrukturen für Malarizide offen und ist auch für die Entwicklung von Impfstoffen hochinteressant (Kaiser et al. 2002).

Wichmann (2002) stellt nach wie vor die Chemo- und Expositionsprophylaxe als wichtigste Maßnahmen zur Prevention einer Malariaerkrankung heraus, zumal ein Impfstoff in den nächsten Jahren noch nicht bereitgestellt werden kann.

4. Malaria in der Schwangerschaft

Weltweit gilt die Malaria als eine bedrohliche Infektionskrankheit. Ein besonderes Problem liegt in der Infektion der schwangeren Frau – ein Thema, das weltweit für Interesse und Forschungseifer sorgt.

Jede Malariaform stellt für Schwangere und die Frucht ein bedeutendes Risiko dar – insbesondere die Malaria tropica ist als gefährlich anzusehen (Ebrahim 1996). Schon vor langer Zeit erkannte man die Effekte der Malaria auf die Gesundheit von Mutter und Kind (D'Alessandro et al. 1999). Wickarmsuriya berichtet 1937 von der Malariaepidemie auf Sri Lanka, die 1934 und 1935 vorherrschte. Er berichtet von einer sich virulent entwickelnden Parasitämie, die in den meisten Fällen zu maternalem Tod, Frühgeburten, Totgeburten oder Aborten führte. Auch eine intrauterine Infektion sei nicht selten beobachtet worden. Die negative Beeinflussung, die eine Malaria tropica auf den Schwangerschaftsverlauf und –ausgang hat, ist mittlerweile wissenschaftlich belegt (Kochar et al. 1998). Erhöhte Prädisposition der schwangeren Frau gegenüber der Infektion, das Erleiden eines intensiveren Krankheitsverlaufes, der scheinbare Verlust einer erworbenen Immunität der Frau und bedrohliche Auswirkungen der Infektion auf den Fetus (Nahlen 2000) lassen die Gefahr erkennen, die eine Malariainfektion für eine Mutter und ihr ungeborenes Kind darstellt. Eine Malariaerkrankung während einer Schwangerschaft ist mitverantwortlich für eine erhöhte Erwachsenenmortalität und –morbidity in Übertragungsregionen der Malaria (White et al. 1986). Zu beobachtende immunologische und pathologische Prozesse konnten in ihrem vollen Umfang noch nicht zufrieden stellend geklärt werden.

4.1 Prädisposition und Infektion der Schwangeren

Schwangere Frauen gelten in Endemiegebieten als Risikogruppe für Malariainfektionen und sind im Vergleich zu Nichtschwangeren als gefährdeter anzusehen, an einer Malaria infiziert zu werden. Diverse Studien, die in hyperendemischen Gebieten durchgeführt wurden, machen auf die

erhöhte Prävalenz einer Malariainfektion bei schwangeren Patientinnen gegenüber Nichtschwangeren aufmerksam. Vor allem sind Frauen betroffen, die keine erworbene Teilimmunität aufweisen (Kochar et al. 1998). Außerdem erleiden die graviden Patientinnen häufiger einen schweren, komplikationsreichen Verlauf (Walton 1949; Bruce-Chwatt 1952; McGregor et al. 1952; Bray et al. 1979; Prasad et al. 1990; Diagne et al. 1997). Kochar et al. beschreiben 1998, dass Komplikationen wie Anämie, Leber- und Nierenversagen bei Schwangeren innerhalb einer untersuchten Gruppe häufiger auftreten (20%) als bei nichtschwangeren Patientinnen (4,1%). Schwangere Malariapatientinnen weisen eine weitaus höhere Parasitämie auf als nichtschwangere Betroffene (Brabin 1991). McGregor legt 1984 Ergebnisse vor, die in einer über 15 Jahre angelegten Studie (1961 – 1975) in Gambia erhoben wurden: Die Studie zeigt deutlich eine signifikant häufiger auftretende Parasitämie bei Schwangeren als bei Nichtschwangeren (siehe Abbildung 13).

Status	Anzahl untersuchter Fälle	Anzahl Fälle mit Parasitämie	Prävalenz in %
nicht schwanger	2265	586	25,9
schwanger	532	169	31,8
P<0,01			

Abb. 13: Malariaparasitämie bei Frauen von 15 - 45 Jahre (Jährliche Untersuchung Keneba Village, Gambia 1961 - 1975)

(nach: McGregor 1984)

D'Allesandro et al. (1999) sind der Meinung, dass das Verstehen aller pathophysiologischer Mechanismen, die für die erhöhte Vulnerabilität schwangerer Frauen gegenüber einer Malariaerkrankung verantwortlich sind, von höchster Wichtigkeit ist.

Schwangere sind also grundsätzlich einem höheren Risiko ausgesetzt, mit Malaria infiziert zu werden, als Frauen, die kein Kind erwarten (Mayengue et

al. 2004). Mehr als 50% der afrikanischen Frauen erkrankten an Malaria während einer Schwangerschaft (Ladner et al. 2002). Nahlen (2000) bezeichnet schwangere Frauen als die Gruppe mit dem höchsten Infektionsrisiko unter Erwachsenen. Innerhalb der Gruppe der Schwangeren nehmen diverse Faktoren Einfluss auf Inzidenz, Ausprägung und Effekt der Malariaerkrankung:

Ein wichtiger Punkt ist der Grad der **Endemie**. Frauen, die in Gebieten mit niedriger Transmissionsrate leben, sind einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt als Schwangere, die in hochendemischen Gebieten heimisch sind. Auch die Konsequenzen der Infektion in schwachendemischen Regionen verlaufen schwerer (McGregor 1984).

Interessanterweise hat die **Parität** der Betroffenen in hochendemischen Gebieten auf Inzidenz und Komplikationsrisiko einer Malariainfektion Einfluss: Es ist maßgeblich, ob es sich um Frauen handelt, die ihr erstes Kind erwarten (Primigravidae), oder ob bereits Schwangerschaften durchlaufen wurden (Multigravidae) (Reisinger et al. 2001; Menendez 1995).

McGregor berichtet 1984, dass die Parität in Gebieten mit niedriger Transmissionsrate der Malaria kaum Einfluss auf die Inzidenz der Erkrankung nimmt – hier seien Frauen jeglicher Parität gleichermaßen hochgefährdet. In hochendemischen Gebieten hingegen ist eine erstmals schwangere Frau am meisten gefährdet, mit Malaria infiziert zu werden.

Dass Primigravidae einem weitaus höheren Infektionsrisiko ausgesetzt sind als multipare Mütter (Granja et al. 1998), wird in der Literatur mehrfach beschrieben. Auch Singh et al. (1999) geben an, dass Primigravidae am häufigsten infiziert werden. Mit zunehmender Parität bilde sich das Infektionsrisiko zurück. Kochar et al. konnten 1998 in einer indischen Studie zeigen, dass 66,66% einer untersuchten Gruppe schwangerer

Malariapatientinnen ihr erstes oder zweites Kind bekamen, 33,33% der Frauen waren multipare Mütter. Auch McGregor (1984) zeigt in einer Studie in Keneba Village, Gambia, dass die Prävalenzrate bei Primigravidae für eine Parasitämie am höchsten ist und mit Zunahme der Parität bedeutend abfällt (siehe Abbildung 14).

Status	Anzahl untersuchter Fälle	Infizierte Fälle in %	Parasitendichte (geometrisch gemittelt)
Primigravidae	75	64,0	332
Parität 1 und 2	136	39,0	120
Parität 3+	321	20,9	63

Abb. 14: Malaria-Parasitenprävalenz und -dichte bei schwangeren Frauen nach Parität (Keneba Village, Gambia)

(nach: McGregor 1984)

Menon zeigt 1972 jedoch in einer Studie mit 22 schwangeren Malariapatientinnen in Malaysia, dass nur drei der 22 Frauen Primigravidae waren. Die übrigen 19 Fälle waren multipare Mütter, von denen drei der Infektion während der Schwangerschaft erlagen.

Nosten et al. berichten 1999, dass durch *P. vivax* verursachte Malariainfektionen häufiger bei Primigravidae als bei multiparen Müttern anzutreffen seien. Die Ursache für dieses Phänomen kann nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Ein Grund für diesen Effekt kann ein erhöhtes Rückfallrisiko nach bereits durchlebter Infektionen sein. In diesem Falle käme es zu einer Reaktivierung von Leberstadienparasiten. Ein anderer Grund kann auch die gesteigerte Empfänglichkeit primigravider Frauen gegenüber neuen Infektionen während der Schwangerschaft darstellen (Nosten et al. 1999).

Ebenso ist der Ausgang der Schwangerschaft beeinflusst von dem unterschiedlichen Infektionsrisiko bei primi- und multiparen Frauen – Malariainfizierte Primigravidae erleiden häufiger einen Abbruch der Schwangerschaft oder andere Komplikationen während des

Schwangerschaftsverlaufes als Frauen, die bereits Kinder zur Welt gebracht haben. Hierauf soll im Laufe des Kapitels noch eingegangen werden (Kochar et al. 1998).

Auch die **Phase der Schwangerschaft** hat maßgeblichen Einfluss auf die Inzidenz einer Malariainfektion. Bray et al. beweisen mit einer Studie in Gambia 1979, dass sich die Empfänglichkeit einer Schwangeren gegenüber einer Malariainfektion im Verlauf ihrer Gestation verändert. Die Autoren stellten, gemessen an der Prävalenz und der Parasitendichte, einen Rückgang der Infektionsrate nach der 24. Schwangerschaftswoche fest. Eine indische Studie von Kochar et al. (1998) zeigt, dass Frauen in der 14. bis 28. Schwangerschaftswoche am empfänglichsten für eine Infektion sind – 51,11% einer untersuchten Gruppe schwangerer Malariapatientinnen erkrankten während dieser Periode. In dem darauf folgenden Schwangerschaftsabschnitt zogen sich 33,3% der Frauen eine Malaria zu. Am geringsten scheint die Empfänglichkeit gegenüber der Infektion in den ersten Wochen der Gestation zu sein: nur 15,55% der Schwangeren wurden vor der 14. Woche infiziert. Auch Nair et al. (1993) und Singh et al. (1995) belegen einen Höhepunkt der Inzidenzrate im zweiten Trimenon. Perlmann et al. (2002) bezeichnet die erste Hälfte der Schwangerschaft als die Phase mit der höchsten Prävalenz gegenüber einer Infektion, einhergehend mit der höchsten Parasitendichte im Patientinnenblut. Menon berichtet 1972 von einer malaysischen Studie mit 22 Schwangeren – nur 5 (22,7%) der Frauen entwickelten eine Malaria zwischen der 8. und 20. Woche, 17 (77,3%) Frauen wurden im letzten Schwangerschaftsabschnitt (ab der 28. Woche) infiziert.

Diagne et al. (2000) beschreiben die Empfänglichkeit einer in einem Endemiegebiet lebenden schwangeren Frau für Malaria als am höchsten während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft und in den ersten beiden Monaten nach der Niederkunft (frühe Postpartumperiode). Das Infektionsrisiko soll hierbei während des gesamten Schwangerschaftsverlaufes

kontinuierlich zunehmen und in der Postpartum-Periode einen Gipfel erreichen, an dem die Empfänglichkeit vier mal so hoch sei, als während der Schwangerschaft. McGregor (1984) versuchte, durch Auswertung von in Gambia erhobenen Studiendaten einen Bezug zwischen Gestationsphase und Infektionsprävalenz auszudrücken. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 aufgeführt. Der Autor kommt wiederum zu dem Schluss, dass Primigravidität maßgeblich die Prävalenz steigert, eine klare Aussage zum Einfluss der Gestationsphase auf das Infektionsrisiko sei aus den Daten nicht zu formulieren.

Parität	Trimester		
	1	2	3
0	55,6	75,8	50,0
1 und 2	33,3	46,1	40,5
3+	25,4	17,5	20,2

Abb. 15: Malariaparasitenraten in Prozent bei schwangeren Frauen nach Parität und Gestationsstadium (Keneba Village, Gambia)

(in Anlehnung an: McGregor 1984)

Singh et al. berichten 1999, dass *P. vivax* Infektionen während der Schwangerschaft am häufigsten im dritten Trimester anzutreffen seien – eine möglich Erklärung für dieses Phänomen können Malariarückfälle während dieses Periode sein.

McGregor berichtet 1984 von der **Einflussnahme des Wohnsitzes innerhalb eines Endemiegebietes** auf die Empfänglichkeit schwangerer Frauen gegenüber Malaria – die Inzidenzrate in urbanen Regionen soll niedriger sein als in ländlichen Bereichen. Der Autor berichtet über eine Studie in Banjul, die mit 6427 Schwangeren in dem Zeitraum zwischen 1966 und 1972 durchgeführt wurde. Die Inzidenzrate von Malaria bei Schwangerschaft wird der Studie zufolge in städtischen Bereichen mit 12,0% angegeben, während in ländlichen Regionen eine Häufigkeit von 27,1% beobachtet wurde (McGregor 1984).

Das **Geschlecht des Kindes** im Mutterleib scheint keinen Effekt auf die Inzidenz einer Malariainfektion während der Schwangerschaft zu haben. McGregor et al. konnten in der Studie in Banjul 1983 keine Evidenz für eine Einflussnahme finden.

Rogerson et al. (2000) stellen einen Bezug zwischen Prävalenz und **Alter der Schwangeren** her. Eine Studie aus Mali ergibt, dass eine Malariaparasitämie bei Teenagern und Primigravidae weitaus häufiger anzutreffen sei als bei älteren Frauen und Multigravidae. Die Prävalenz einer Anämie wird von Ahmed et al. (2002) für Frauen des Alters 14 bis 20 als bedeutend höher beschrieben als bei Frauen zwischen 31 und 45 Jahren. Govere et al. (1999) konnten hingegen in einer Studie mit 1337 Schwangeren in Südafrika eine Relation zwischen maternalem Alter und dem Auftreten von Malaria in der Schwangerschaft nicht bestätigen.

1998 erklären Kochar et al. die **Mechanismen, die eine gesteigerte Empfänglichkeit schwangerer Frauen gegenüber einer Malariainfektion bewirken**, für bisher unerkannt. McGregor (1984) und Vluegels et al. (1989) formulieren die Cortisol-Hypothese, die besagt, dass erhöhte Cortisolwerte im Körper der schwangeren Frau für die erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Malaria verantwortlich ist. Auch Mutabingwa et al. (1993) glauben, dass erhöhte Cortisolwerte eine Rolle spielen. Bouyou-Akotet et al. belebten die Cortisol-Hypothese 2004 neu, nachdem sie hohe Cortisolspiegel im Blut schwangerer mit *P. falciparum* infizierter Frauen in Gabun fanden. Pearson (2001) versteht das Hormon Prolaktin als möglichen einflussnehmenden Faktor in der Pathologie der Malaria, insbesondere bei der Entwicklung einer Anämie. Pearson vermutet 2004, dass die Cortisol-Hypothese und die Prolaktin-Hypothese sich widersprechende Expressionen einer sehr komplexen Pathologie seien.

Mutabingwa et al. (1993) gehen davon aus, dass Faktoren wie eine veränderte Immunfunktion der Milz, eine verringerte zelluläre Immunantwort und die Interaktion von parasitärer Aktivität und der jeweilige Ernährungszustand der Patientin eine bedeutende Rolle spielen. Für die Reduktion der zellulären Immunität in der Plazenta könnte die Synthese immunsuppressiver Faktoren, vornehmlich Östrogene, verantwortlich sein, was, im Gegensatz zur Peripherie, in der Plazenta zu einer erhöhte Sequestration von Parasiten führen kann (Rasheed et al. 1993). Wissenschaftlich belegt scheint auf jeden Fall die transiente Depression der zellulären Immunantwort in der ersten Schwangerschaftshälfte zu sein, was die Frau in einen vulnerablen Zustand versetzt (Perlmann et al. 2002).

Interessanterweise wird in der Literatur von einer **gesteigerten Affinität der Anopheles gambiae zu Schwangeren** berichtet. Lindsay et al. beschreiben 2000, dass schwangere Frauen innerhalb einer Studie doppelt so viele Mücken anziehen wie Nichtschwangere. Die Autoren postulieren physiologische Veränderungen und Verhaltensumstellung der Schwangeren als denkbare Ursachen für das beobachtete Phänomen: Schwangere produzieren ab der 28. Schwangerschaftswoche 21% mehr Expirationsluft als nichtschwangere Frauen. Bestimmte Komponenten in der Ausatemluft des Menschen können von Mosquitos wahrgenommen werden und locken die Insekten zu dem potentiellen Wirt. Auch die Durchblutung der Haut ist bei Schwangeren gesteigert: im Bereich des Abdomen wurden von Lindsay et al. (2000) eine durchschnittliche Erhöhung der Hauttemperatur um 0,7° Celsius gemessen. Auch Hand und Fussflächen sondern vermehrt Wärme ab. Die vermehrte Absonderung flüchtiger Substanzen von der Haut kann von den Mücken detektiert werden und als verstärkte Wirtssignatur wirken. Verhaltensänderungen bei der schwangeren Frau liegen vor allem im häufigeren Harndrang, der ein nächtliches Verlassen des schützendes Bettnetzes zur Folge hat. Lindsay et al. (2000) ermittelten, dass Schwangere

nachts zweimal das Bett verlassen, im Gegensatz zu Nichtschwangeren, die höchstens einmal während der Nacht urinieren müssen.

In einer Studie in Manaus, Brasilien kann gezeigt werden, dass vor allem Mücken, die *P. falciparum* übertragen, eine gesteigerte Affinität zu Schwangeren haben. In Brasilien stehen die Inzidenzraten von Falciparum- und Vivax-Malaria zueinander in einem Verhältnis von 1 : 4 bis 1 : 5, je nach Region. In der Studie in Manaus wurde bei Schwangeren ein gesteigertes Ratenverhältnis von 1 : 2,6 festgestellt, was ein gesteigertes Vorkommen der durch *P. falciparum* verursachten Malariaform bedeutet (Martinez-Espinosa et al. 2000). Erklärungsansätze hierfür liegen in den hormonalen und metabolischen Veränderungen im Körper der schwangeren Frau, sowie in der vermehrten Expression plazentarer Adhärenzfaktoren, die für die Entwicklung der *P. falcipari* ideale Bedingungen schaffen (Fried et al. 1996; Fried et al. 1998). Martinez-Espinosa et al. (2000) geben an, dass Anophelen, die von Parasiten befallen sind, möglicherweise stärker von schwangeren Frauen angezogen werden als jene, die nicht Plasmodien übertragen.

4.2 Krankheitsverlauf und Letalität der schwangeren Frau

Ein besonderes Problem stellt die **Malaria tropica während der Schwangerschaft** dar – eine lebensbedrohliche Situation für Mutter und Kind. *P. falciparum* zeigt sich auch in diesem Zusammenhang im Vergleich zu den anderen Malariaerregern (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) als am virulentesten.

Auswirkungen sind eine hohe Parasitämie, häufiger auftretende Komplikationen und eine schwerer verlaufende Erkrankung, die mit Anämie der Mutter, Plazentahypoxie und einer daraus resultierenden Plazentainsuffizienz einhergehen und ein Risiko für den Fetus und den Geburtsverlauf darstellen (Friese et al. 2003; Reisinger et al 2001; Hemmer et al. 2000). Betroffene Frauen weisen perniziöse Symptome auf und leiden häufiger als Nichtschwangere an multiplem Organversagen (Kocher et al. 1998). Schwangere erleiden häufiger einen komplikationsreichen Verlauf als

andere – zerebrale Malaria, schwere Anämie, akutes Nierenversagen, malaria-induzierte Nephrose, intravaskuläre Koagulopathie, Lungenödem (Diro et al. 1982) und in seltenen Fällen Milzruptur (Amin 1979) sind in diesem Zusammenhang zu nennen.

Brabin et al. (2000) bezeichnen das mit Malaria und Schwangerschaft assoziierte Auftreten einer schweren **Anämie** als bedeutende Ursache für mütterliche Mortalität weltweit. Die Entwicklung einer Anämie wird von der WHO (1990) als ein multifaktorieller und komplexer Mechanismus beschrieben, in den sowohl Hämolyse als auch eine fehlerhafte Immunantwort im Knochenmark involviert sind.

In einer indischen Studie erwiesen sich die Primigravidae als die Gruppe Schwangerer, die am wenigsten häufig eine Anämie als Folge einer Malaria entwickeln. Bei an *P. vivax* infizierten schwangeren Frauen und bei nicht an Malaria infizierten Schwangeren ist die Häufigkeit der Entwicklung einer Anämie mit zunehmender Parität erhöht (Singh et al. 1999). Eine Ursache für dieses Phänomen könnte im Auftreten eines Eisenmangels liegen, der im Laufe der Schwangerschaft zunimmt (Isah et al. 1985).

P. falciparum verursacht im Vergleich zu den anderen Malariaerregern die schwerste Form der Anämie, die mit reduziertem Hämoglobinwert einhergehen (Menendez et al. 2000). Kochar et al. (1999) berichten, dass eine schwere Anämie mit einem Hämoglobin (Hb)-wert von unter 5 g/dl bei 20% einer untersuchten Patientinnengruppe von infizierten Schwangeren beobachtet wurde, im Vergleich dazu konnte dieselbe Entwicklung nur bei 4% der nichtschwangeren Patientinnen erkannt werden. In einer kenianischen Studie wiesen 10% der untersuchten schwangeren Frauen eine Anämie mit einem Hb-Wert von unter 7 g/dl auf. Nach erneuter Untersuchung derselben Patientinnengruppe nach fortgeschrittener Gestation (34. bis 36. Woche) konnte eine Anämie bei 17,5% der Frauen diagnostiziert werden (Shulman et

al. 1996). Mockenhaupt et al. (2000) berichten von einer Untersuchung mit 530 ghanesischen Schwangeren, von denen 54% eine Anämie während einer Malariainfektion entwickelten. Der Autor gibt einen mittleren Hb-Wert von unter 11 g/dl innerhalb der Gruppe von Frauen mit Anämie an. Weiterhin wurde eine Verminderung des Ferritinspiegels im Laufe der Schwangerschaft bis hin zur Geburt bei den anämischen Schwangeren festgestellt. Die Prävalenz zur Entwicklung eines Eisenmangels innerhalb der Studie geben Mockenhaupt et al. (2000) mit 5 bis 46% an.

Beck et al. berichten 2001, dass eine Malariaanämie sehr häufig mit der multiplen Infektion von mehreren verschiedenen Falciparumstämmen assoziiert ist. In einer Studie mit 332 Schwangeren aus Ghana konnte eine multiple Infektion bei 68% der Frauen festgestellt werden. Die gemittelte Anzahl der Stämme pro Trägerin wird innerhalb der Studie mit 2,9 angegeben. Beck et al. (2001) ermitteln weiterhin, dass Frauen, die mit vier oder mehr Falciparumstämmen infiziert sind, einem um den Faktor 2,3 erhöhten Risiko ausgesetzt sind, eine Anämie zu entwickeln.

Steketee et al. (2001) bewerten Studien aus endemischen Gebieten, die zwischen 1985 und 2000 durchgeführt wurden und errechnen für die Bevölkerung einen Risikowert (PAR = population attributable risk) für eine malaria-assoziierte Anämie von 3 bis 15%. (Der PAR stellt einen Wert dar, der über Prävalenz- und Risikofaktoren innerhalb einer Bevölkerungsgruppe aussagt.) Shulman et al. berichten 2002, dass innerhalb des Zeitraums zwischen 1994 und 1997 im Kilifi District Hospital in Kenia etwa ein Viertel der Fälle maternalen Todes nach Malariainfektion durch eine Anämie verursacht wurden.

Eine durch *P. vivax* induzierte Anämie ist Nosten et al. (1999) zu Folge milder ausgeprägt als ein durch *P. falciparum* verursachte Blutarmut (siehe Abb. 16).

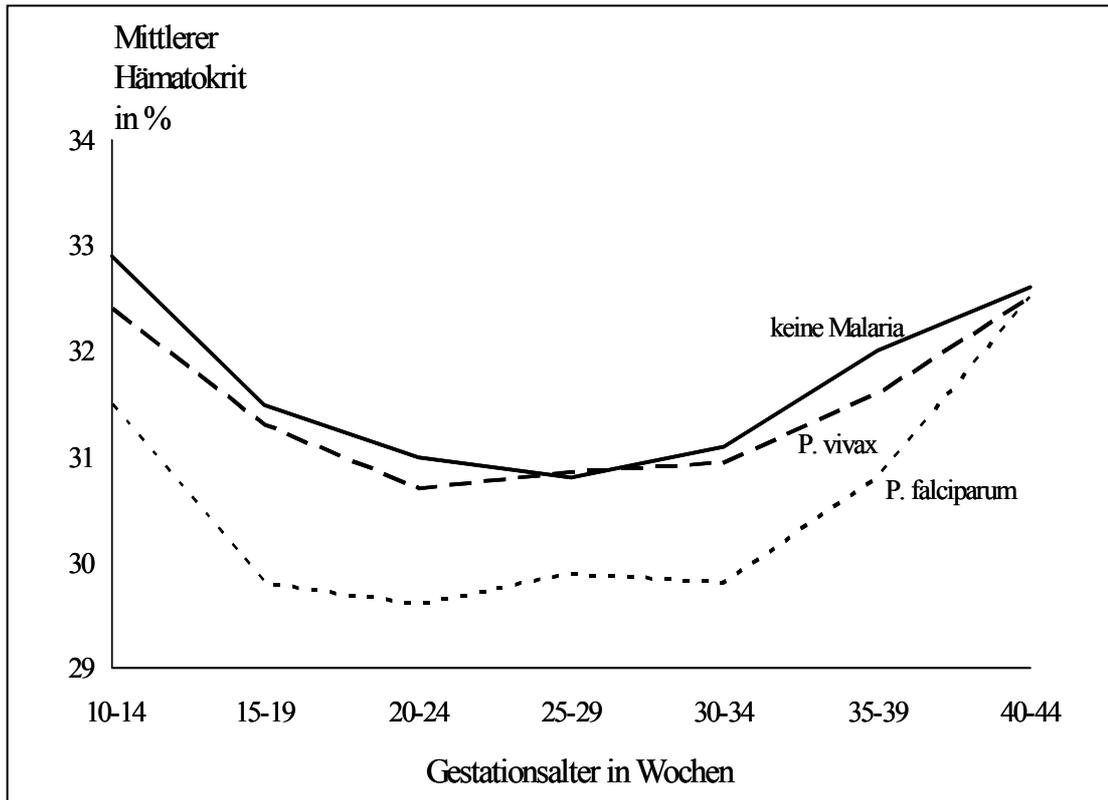


Abb. 16: Mittlerer Hämatokrit bei Schwangeren mit *P. vivax*- , *P. falciparum*- oder ohne Malariainfektion
(in Anlehnung an Nosten et al. 1999)

Diro et al. bezeichnen 1982 eine bei schwangeren Malariapatientinnen auftretende Anämie als sekundär, nämlich als Folge einer massiven Hämolyse bei Schwarzwasserfieber. McGregor (1984) und Gilles et al. (1969) zeigen, dass auch Veränderungen im Hämoglobinwert von der Parität beeinflusst werden. Parasitämie und der Grad des Hämoglobinabfalls sind bei Müttern, die ihr erstes Kind erwarten, gegenüber multiparen Müttern deutlich erhöht.

Shulman (1999) beschreibt, die Malaria würde neben einer HIV-Infektion, einem bestehenden Folsäure- und Eisenmangel oder Hakenwurminfektion oft als Ursache für die Ausbildung einer Anämie während der Schwangerschaft nicht in Betracht gezogen werden. Zu erklären ist diese Vernachlässigung mit der Tatsache, dass sich dem Autor zu Folge in endemischen Gebieten die Malaria meist asymptomatisch verhält und im peripheren Blut mikroskopisch

nicht nachweisbar ist. Singh et al. (1999) beschreiben die Involvierung der Malaria in dem Phänomen Anämie während der Schwangerschaft als fraglich, eine Beurteilung des Zusammenhangs sei in Anbetracht der vielen möglichen Ursachen für die Entstehung einer Anämie schwierig.

Die **zerebrale Malaria** gilt als häufige Komplikation bei Malariaerkrankungen (Murphy et al. 2001; McGregor 1984). Singh et al. (1999) beschreiben in einer indischen Studie Entwicklungen einer zerebralen Malaria bei Malariainfektionen, die mit einer hohen Mortalitätsrate während der Schwangerschaft einhergehen. Kochar et al. (1998) beschreiben die Mortalitätsrate bei schwangeren Patientinnen mit zerebraler Malaria als wesentlich höher (41,17%) als bei nichtschwangeren Frauen mit zerebraler Malaria. Auch die Mortalitätsrate ist bei Schwangeren statistisch gegenüber Nichtschwangeren deutlich höher aufgeführt ($p < 0,05$). Prostaglandine scheinen in der Entwicklung einer zerebralen Malaria involviert zu sein (Rogerson et al. 1999).

Schwangere Frauen sind besonders prädisponiert, im Rahmen einer Malariainfektion eine **Hypoglykämie** zu entwickeln (White et al. 1986). Bei Bestehen einer schweren Falciparum-Malaria ist indischer Literatur zur Folge die Inzidenz einer Hypoglykämie in der Schwangerschaft erhöht (Blutglukose $< 40\text{mg}\%$) (Gopinathan 1987). Nosten et al. (1991) verstehen eine auftretende Hypoglykämie als assoziative Erscheinung zur Malaria, möglich sei auch eine durch Quinin induzierte Hyperinsulinämie als Ursache. Selbige Autoren sind auch der Meinung, dass eine Hypoglykämie nicht nur in Verbindung mit schwerer Malaria tropica auftritt, sondern auch bei mildem Krankheitsverlauf oder als Zufallsbefund zu erkennen ist. Kochar et al. (1998) berichtet, dass dem Phänomen der Hypoglykämie bei schwangeren Malariapatientinnen eine erhöhte Mortalitätsrate zugeordnet wird – 66.67% der untersuchten Patientinnen einer Studie erlagen der Infektion. Mögliche Mechanismen bei der Entstehung einer Hypoglykämie seien ein erhöhter Glucoseverbrauch,

Erschöpfung der Glykogenvorräte, Einsatz von Quinin oder eine ungenügende Fähigkeit zur Gluconeogenese (Looareesuwan et al. 1985; Kochar et al. 1995; Molyneux et al. 1989).

Innerhalb einer indischen Studie (Kochar et al. 1998) erlagen 2 von 45 Schwangeren der Malariainfektion nach Ablauf der Geburt. Grund hierfür war die Entwicklung eines **ARDS-Syndroms**.

In selbiger Studie (Kochar et al. 1998) starb eine Patientin nach Geburt ihres Kindes durch unkontrollierbare Blutungen (**Postpartum Hämorrhagie**) (Kochar et al. 1998).

Malaria während einer Schwangerschaft ist in Endemiegebieten, wie z.B. Asien, eine häufige Ursache für **maternalen Tod** (Wickarmsuriya 1937; Menon 1972; Sholapurkar et al. 1988). Komplikationsreiche Krankheitsverläufe bei Schwangeren werden mit einer hohen Morbidität und Mortalität dieser Patientinnengruppe in Verbindung gebracht (Diro et al. 1982). Craig berichtet 2004, dass jährlich über 2500 Fälle maternalen Todes als Folge einer Malariainfektion während der Schwangerschaft auftreten. Van Geertruyden et al. stellen 2004 nach Auswertung von 117 Studien, die allesamt im Zeitraum zwischen 1948 bis 2002 zum Thema Malaria und maternale Mortalität durchgeführt wurden, dar, dass die Malaria in endemischen Gebieten eine wichtige Determinante mütterlicher Mortalität darstellt. Eine Studie mit 365 indischen Schwangeren wies fünf Fälle maternalen Todes auf (Singh et al. 1999).

1951 beschreibt Van Hung eine 14%ige Letalitätsrate unter schwangeren Frauen mit Malaria in Saigon. Menon berichtet 1972, dass drei von 22 schwangeren Malariapatientinnen der Infektion erlagen – eine zerebrale Malaria scheint ursächlich. Bruce-Chwatt (1977) gibt hingegen eine Mortalitätsrate bei Schwangeren mit Malaria in Laos von nur 0,03% an.

Edington et al. (1969) bezeichnen das Eintreten eines mütterlichen Todes bei in Endemiegebieten heimischen erwachsenen Frauen als vernachlässigbar kleines Risiko. In einer Studie in Gambia wurde für das Auftreten mütterlichen Todes als Folge einer Malariainfektion keine Evidenz gefunden (McGregor 1984).

Kochar et al konnten 1998 in einer Studie in Rajasthan, Indien, mit 45 schwangeren von insgesamt 288 Malariapatientinnen die These erhärten, dass schwangere Frauen häufiger an einer Malariainfektion sterben als nichtschwangere Betroffene: die Mortalitätsrate bei der Gruppe der Schwangeren wurde mit 37,77% angegeben, deutlich höher als die Vergleichsrate bei Nichtschwangeren von 14,81% ($p < 0,01$) (Reisinger et al. 2001). Mehrere indische Studien, Malariaerkrankungen bei Schwangeren betreffend, belegen eine hohe Inzidenz mütterlichen Todes (Sholapurkar et al. 1988; Nair et al. 1993; Singh et al. 1995). Die WHO stuft 1990 die Mortalitätsrate bei Schwangeren in Zusammenhang mit Malaria als zwei- bis zehnmal höher ein, als bei Nichtschwangeren.

Hammerich et al. (2002) zeigen in einer Studie in einem Gebiet mit unregelmäßiger Malariatransmission Ruandas das Auftreten des mütterlichen Todes während einer Epidemie: Während der Epidemie vervierfachten sich die Malariafälle unter Schwangeren, ein Tod der Schwangeren trat fünfmal so häufig auf wie in nichtepidemischen Jahren.

French et al. (2000) stellten als erste eine klare Beziehung zwischen **HIV-Infektion und Malaria** fest: Die Parasitämie nimmt mit Abnahme der T-Helfer-Zellaktivität zu. HIV-positive Schwangere erleiden bei einer Malariainfektion weit häufiger eine plazentare Parasitämie als werdende Mütter, die nicht mit HIV infiziert sind (Steketee et al. 1996; Mount et al. 2004). Zudem fanden Verhoeff et al. (1999) heraus, dass HIV-infizierte Schwangere wesentlich häufiger und schneller eine Malaria-Parasitämie

entwickeln können. Ladner et al. (2002) sprechen von einem um den Faktor 1,7 erhöhten Risiko von HIV-positiven Schwangeren gegenüber HIV-negativen, im 3. Trimenon an einer Malariainfektion zu erkranken. Pearson theoretisiert 2003, dass die gesteigerte Anwesenheit des Hormons Prolaktin eine Erklärung für die einzigartigen pathologischen Bedingungen im Körper schwangerer Frauen mit HIV und einer Malaria-koinfektion darstellen könnte. Van Eijk et al. (2001) demonstrieren in einer Studie in Kenia, dass die Kombination Malaria- und HIV-Infektion einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Anämie darstellt.

Mount et al. (2004) sehen eine Ursache für die erhöhte Empfänglichkeit HIV-positiver Schwangerer in der HIV-induzierten Beeinträchtigung der humoralen Immunität. Daraus resultiert den Autoren zu Folge eine Unterdrückung der lokalen Immunantwort der Plazenta durch eine verminderte Antikörperantwort auf die variablen Oberflächenantigene der parasitierten Erythrozyten. Auf die lokale Immunologie der Plazenta während einer Malariainfektion wird im Kapitel 4.4. Immunität eingegangen. Auch ter Kuile et al. beschreiben 2004 eine erhöhte Prävalenz von Malariaerkrankungen bei HIV-positiven Schwangeren. Ursächlich hierfür sei die durch HIV induzierte Beeinträchtigung der Fähigkeit schwangerer Frauen, die plazentare Parasitämie kontrollieren zu können. Ergebnisse von elf Studien in Afrika zeigen ein erhöhtes Malariarisiko für HIV-positive Schwangere: In Bezug auf die Entwicklung einer peripheren und plazentaren Parasitämie ist das Risiko um den Faktor 1,58, bzw. 1,66 erhöht. Außerdem beschreiben die Autoren das Auftreten höherer Parasitämien, häufigere febrile Erkrankungen, die Entwicklung schwererer Anämien und häufiger auftretende Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf und -ausgang bei HIV-infizierten Frauen im Vergleich zu Nichtinfizierten (et al. Kuile 2004). Die erhöhte Prävalenz HIV-infizierter Schwangerer gegenüber Malaria wird auch von Mwapasa et al. (2004) bestätigt.

Tenenbaum berichtet 2004 über die offene Frage, ob eine Malariainfektion bei HIV-positiven Schwangeren **Einfluss auf das Risiko der Übertragung der HIV-Infektion** nehmen kann. Der Autor beschreibt den Sachverhalt als bisher unbestimmt, die Möglichkeiten einer Relation werden jedoch vermutet. Tenenbaum (2004) spricht von Studien, die einen protektiven Effekt der Malaria in Bezug auf die Übertragung einer HIV-Infektion auf den Fetus vermuten lassen. Im Gegensatz dazu berichtet der Autor auch von Studien, die eine um ein Dreifaches erhöhte Rate der HIV-Transmission bei Malariapatientinnen im Vergleich zu nicht malariainfizierten Schwangeren mit HIV ergaben. Mwapasa et al. (2004) stellen ebenfalls die Vermutung an, dass die bei HIV-positiven Schwangeren anzutreffende erhöhte periphere und placentare Parasitämie das Risiko der HIV-Transmission von der Mutter zum Kind erhöhen könnte.

4.3 Auswirkungen der Malaria auf den Fetus

Neben dem erhöhten Letalitätsrisiko für die Mutter, kann die akute Malariainfektion auch eine Reihe von Effekten auf den Fetus haben. Eine Malariainfektion während der Schwangerschaft erhöht das Risiko eines komplikationsreichen Schwangerschafts- und Geburtsverlaufes (Guyatt et al. 2001; Kochar et al. 1998). Je nach Parität und Immunsituation der Frau, wirkt sich eine Malariainfektion während der Schwangerschaft unterschiedlich schwer aus (Menendez 1995).

Bei einer mit einer Schwangerschaft zusammenhängenden Malariainfektion scheint die Entwicklung einer placentaren Malaria ursächlich für einen komplikationsreichen Verlauf der Erkrankung zu sein. In diesem Zusammenhang kann es zu Frühgeburten, intrauterinem Tod der Frucht, Totgeburten oder dem Abgang der Frucht (Abort) kommen (Nosten et al. 1991; Jones 1950; Reinhardt et al. 1978; Taufä 1978). Steketee et al. (2001) schätzen, dass weltweit jährlich zwischen 75000 und 250000 Feten und Neugeborene an den Folgen einer maternalen Malaria sterben, Craig (2004) spricht sogar von 300000 Fällen.

4.3.1 Plazentare Malaria

Von einer plazentaren Malaria spricht man, wenn die Plazenta von mit Plasmodien infizierten Erythrozyten befallen wird. Die plazentare Infektion erfolgt nicht zwangsläufig bei an Malaria infizierten Schwangeren: eine periphere Parasitämie bei Schwangeren muss nicht mit einer plazentaren Infektion einhergehen (McGregor 1984). Pathomechanismus und Ausdehnung der plazentaren Infektion bieten seit Jahrzehnten Stoff für Diskussionen.

McGregor et al. bezeichnen 1983 die plazentare Malaria als ein relativ häufig vorkommendes Ereignis. Der Autor spricht von einer **Prävalenzrate** von 20 bis 34% innerhalb des tropischen Afrikas, Schwetz et al. haben 1934 sogar eine Rate von 74% in Kongo festgestellt. Bereits im Jahre 1915 legt Clark Auswertungen einer Studie aus der Panamakanalzone vor, aus denen hervorgeht, dass 4,7% der Frauen bei der Niederkunft eine plazentare Malaria aufweisen und dass dieses Phänomen doppelt so oft anzutreffen sei, als eine Parasitämie im peripheren Patientinnenblut. Die Beobachtungen des Autors, dass besonders Frauen in der negroiden Bevölkerung eine schwere plazentare Parasitämie aufweisen, jedoch ohne Beteiligung klinisch auffälligen Fiebers, wurde von Blacklock et al. (1925) bestätigt. Selbige Autoren berichten von plazentarer Malaria – Ergebnisse einer Studie in Sierra Leone, einem Malariaendemiegebiet, gelten bis heute als Standardwerk in der Literatur: Bei 46% der Frauen aus der untersuchten Gruppe wurde eine plazentare Malaria festgestellt, obwohl nur bei 17% der Mütter eine Malariaerkrankung im peripheren Blut nachgewiesen werden konnte. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in 75% der Frühgeburtenfälle eine plazentare Infektion vorlag, im Gegensatz zu einer Rate von nur 41% bei Müttern mit normaler Schwangerschaftsdauer. Nachweise von Erregern in der Nabelschnur sind in allen Fällen negativ angegeben. Im gleichen Jahr zeigen selbige Autoren in einer Studie mit 164 Gebärenden, dass eine plazentare Infektion auch **Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang** übt: Bei Vorliegen einer mit Plasmodien befallenen Plazenta kommen Blacklock et al. zu Folge (1925) Totgeburten

(NND = neonatal death) fünfmal häufiger vor, als bei Malariafällen ohne placentare Beteiligung. Bei 71% der Frühgeburtenfälle und bei 72% der Mütter, die ein totes Kind zur Welt brachten, wurde eine Infektion der Plazenta mit Malariaerregern festgestellt. Ähnliche Ergebnisse stellt Archibald 1958 bereit: Eine nigerianische Studie zeigt im Zusammenhang mit placentarer Malaria eine Verdoppelung der Frühgeburtenrate und eine Reduzierung des Geburtsgewichtes um durchschnittlich 300 g. Studien von Cannon (1958) und McLaren et al. (1962) zu Folge variiert das Verlustgewicht zwischen 55 und 310 g. Eine wesentlich reduzierte Körpergröße wurde bei Neugeborenen mit infizierter Plazenta in Uganda festgestellt (Jelliffe 1968). Trotz offensichtlicher negativer Beeinflussung des Fetus durch eine placentare Malaria, bezeichnet McGregor 1984 den Effekt, den die placentare Malaria auf pathologische Schwangerschaftsverläufe und Torgeburten haben soll, als noch ungeklärt.

Die Entwicklung einer placentaren Malaria geschieht in Verbindung mit einer Entzündung des intervillösen Raums. Mit zunehmender **Parität** vermindern sich nicht nur die Symptome der Infektion bei der Mutter, auch die Inzidenz placentarer Malaria reduziert sich. Vor allem Primigravidae sind also gefährdet, eine placentare Malaria zu entwickeln. Multipare Mütter hingegen sind signifikant weniger häufig betroffen (Maubert et al. 1999). In den Fünfziger Jahren zeigten Studien in Nigeria eine deutlich höhere Prävalenz in Primigravidae als in Multigravidae (Archibald 1956; Spitz 1959; Cannon 1958). Reinhard et al. bestätigen den Sachverhalt mit Ergebnissen einer Studie, die an der Elfenbeinküste durchgeführt wurde. Archibald (1956) erklärt, dass die Parität wiederum Einfluss nimmt auf den Schwangerschaftsausgang bei placentarer Malaria: Säuglinge mit reduziertem Geburtsgewicht unter 2,5kg sind meistens Kinder von Primigravidae.

McGregor zeigt in einer Studie in Gambia, dass die Parasitendichte in der Plazenta bei erstmals schwangeren Frauen höher ist, als bei Frauen, die bereits ein Kind geboren haben. Der Autor beschreibt auch das Phänomen, dass

innerhalb der untersuchten Gruppe sowohl bei den Primi- als auch bei den Multigravidae die Parasitendichte in der Plazenta höher war als die in der Peripherie.

Die Bildung von Antikörpern, die die parasitäre Zytoadhärenz verhindern, trägt zu diesem Schutz der Multigravidae bei (Maubert et al. 1999). Fried et al. (1998) sehen eine mögliche Begründung in der erworbenen Immunität der Mutter gegenüber dem adhäsiven Phänotyp der sequestrierenden Erythrozyten. Diejenigen Phänotypen infizierter Erythrozyten, welche an Hyaluronsäure- und CSA-Rezeptoren, welche im Folgenden beschrieben werden, anbinden können, vermögen es, die Plazenta selektiv zu infizieren, was eine Störung des Ernährungsaustausches zwischen Mutter und Kind verursacht - eine denkbare Ursache für schwere Krankheitsverläufe bei placentarer Malaria (Wahlgren et al. 2000; Watkinson et al. 1983).

Wahlgren et al. (2000) verstehen den **Pathomechanismus der placentaren Infektion** mit infizierten Erythrozyten (IE) als einseitig, lediglich die mütterliche Seite soll von infizierten Erythrozyten erreicht werden. Dieses Phänomen tritt nach Angaben der Autoren selbst bei schweren Infektionen auf, bei denen über 50% der Erythrozyten im mütterlichen Blut befallen sind.

Die infizierten Erythrozyten (IE) akkumulieren auf der maternalen Seite der Plazenta im intervillösen Raum, wo Gasaustausch und Ernährung des Fetus stattfinden (Wahlgren et al. 2000). Durch *P. falciparum* infizierte Erythrozyten bilden Rosetten und akkumulieren innerhalb der Plazenta, während die von *P. vivax* befallenen Erythrozyten lediglich Rosetten bilden (Udomsangpetch et al. 1995). Dem Phänomen der Sequestrierung liegt die bevorzugte Zytoadherenz der parasitierten Erythrozyten gegenüber placentaren Synzytiotrophoblasten zugrunde – **Chondroitinsulfat A (CSA)** gilt als wichtigster und bis Ende der Neunziger Jahre als einziger placentarer Zellrezeptor (Fried et al. 1996; Gysin et al. 1999; Robert et al. 1995; Rogerson et al. 1995). Man geht davon aus, dass mit Plasmodien befallene Erythrozyten

bestimmte variable Oberflächenantigene (VSA = variant surface antigens) präsentieren, die die Adhäsion an plazentare Zellrezeptoren ermöglichen (Khattab et al. 2004). Die VSA sind polymorphe Antigene des Plasmodium falciparum-Erythrozytenmembranproteins 1 (PfEMP1) und werden von den sogenannten var-Genen kodiert (Rowe et al. 2002).

Parasiten, die an Chondroitinsulfat-Rezeptoren anbinden können, stellen Varianten innerhalb der Parasitenpopulation dar, die nur bei schwangeren Frauen anzutreffen sind (Beeson et al. 1999), nicht aber bei Kindern oder Nichtschwangeren (Craig 2004). Fried et al. (1996) stellen fest, dass infizierte Erythrozyten, die bei Nichtschwangeren anzutreffen sind, nicht an CSA binden können – parasitierte Erythrozyten in einer Plazenta jedoch schon.

Beeson et al. beschreiben im Jahre 2000 die **Hyaluronsäure** als einen weiteren plazentaren Rezeptor. Hyaluronsäure ist ein hochmolekulares Glycosaminoglycan (GAG), welches auf der Oberfläche von plazentaren Synzytiotrophoblasten und in der Nabelschnur anzutreffen ist. Die freie GAG-kette ist nicht-kovalent an extrazelluläre und zelluläre Proteine angebunden und stellt mit seiner extrazellulären Lage und großen Oberfläche einen idealen Rezeptor für mikrobielle Einwanderer dar (Wahlgren et al. 2000). Die Anbindung von IE an Hyaluronsäurerezeptoren wird von Beeson et al. (2000) als zehnfach schwächer im Vergleich zu CSA-Rezeptoren angegeben. Da der Blutstrom im intervillösen Raum jedoch nicht stark ist, vermögen parasitierte Erythrozyten auf die Rezeptoren aufzurollen und dort zu verbleiben. In einer Versuchsreihe mit isolierten IE konnten Beeson et al. (2000) zeigen, dass 30% der Erythrozyten gegenüber Hyaluronsäure-rezeptoren hochbindungsfähig waren (>50 IE/mm²). An Chondroitinsulfat A – Rezeptoren konnten vergleichsweise 40% der IE anbinden. Beeson et al. fanden auch Erythrozyten, die sich gegenüber beiden Rezeptoren bindungsfähig zeigten (<50 IE/mm²) und schlussfolgerten, dass diejenigen Erythrozyten, die von Plasmodien

befallen sind, welche an beide Rezeptoren andocken können, bevorzugt in der Plazenta akkumulieren. Die Autoren vermuten die Beteiligung weiterer bisher uncharakterisierter Rezeptoren am Bindungsprozess infizierter Erythrozyten in der Plazenta. Interessant ist die Tatsache, dass die Erythrozyten nicht wie in anderen Organen direkt an der Zellwand sequestrieren, sondern über eine Rezeptorstruktur anbinden. Den exakten pathologischen Mechanismus von *P. falciparum* in der Plazenta beschreiben Wahlgren et al. (2000) als noch nicht bekannt.

Eine mit *P. falciparum* infizierte Plazenta weist Trophoblasten mit verdickter Basalmembran auf, eine mangelhafte Versorgung des Fetus oder eine Frühgeburt können Folgen sein (Yamada et al. 1989). In diesem Zusammenhang wird in der Literatur von plazentaren Mikroinfarkten berichtet (Kochar et al. 1998).

4.3.2 Kongenitale Malaria

Eine direkte diaplazentare oder perinatale Übertragung der Infektion auf den Fetus erfolgt in endemischen Gebieten selten – selbst bei Bestehen schwerer plazentarer Infektion (Bruce-Chwatt 1952; McGregor 1984). Werden jedoch Parasiten im peripheren Blut des Neugeborenen festgestellt, spricht man von kongenitaler Malaria. Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die Existenz einer kongenitalen Malaria noch angezweifelt und debattiert – Covell liefert 1950 mit Hilfe dokumentierter Studien den Beweis für das tatsächliche Vorkommen kongenitaler Malaria. In der weltweiten Literatur sind bis heute nur ca. 300 Fälle kongenitaler Malaria dokumentiert (Viraraghavan et al. 2000), gut ein Sechstel dieser Patientenfälle wurden in den Vereinigten Staaten von Amerika beschrieben (Hubert 1992): Kongenitale Malaria konnte Anfang der Achtziger Jahre bei Flüchtlingskindern aus endemischen Gebieten, die in den Vereinigten Staaten von Amerika zur Welt kamen, festgestellt und untersucht werden (Center for Disease Control 1980; Center for Disease Control 1981).

Die **transplazentare Passage von infizierten Erythrozyten** kann also grundsätzlich auftreten, Parasiten werden in jenen Fällen in der Nabelschnur nachgewiesen (Kochar et al. 1998). Diro et al. (1982) formulieren die Theorie, dass bei Ausbildung einer kongenitalen Malaria ein direkter Blutaustausch zwischen Mutter und Kind stattfinden muss. Durch Mikrotraumata in der Plazenta, z.B. als Folge einer intrauteriner Manipulation oder eines Kaiserschnittes, könnte das Kind direkt mit dem mütterlichen Blut in Kontakt kommen und infiziert werden.

Die **Prävalenz** kongenitaler Malaria wird in der Literatur als niedrig eingestuft (Nair et al. 1993; Kaushik et al. 1992). Diro et al. (1982) bezeichnen die Inzidenzrate kongenitaler Malaria in Anbetracht des Vorliegens schwerer mütterlichen Parasitämien und plazentarer Infektionen sogar als äußerst niedrig. Covell (1950) gibt das Infektionsrisiko für schwangere Frauen, die eine klinisch manifeste Malariainfektion während der Gravidität durchlaufen, mit 1 bis 4% an. Reinhardt et al. (1978) beschreiben eine vergleichsweise hohe Inzidenzrate von 21% bei Frauen innerhalb einer Studie an der Elfenbeinküste. Bialek et al. (1999) sprechen von Schwankungen der vertikalen Übertragungsrate in einem Bereich von 0,1 bis 15%. Frauen, die bis zur Geschlechtsreife unter endemischen Bedingungen aufwachsen, bringen seltener Kinder mit kongenitaler Malaria zur Welt als solche, die im Laufe ihres Lebens in ein endemisches Gebiet einwandern (McGregor 1984).

Kinder mit kongenitaler Malaria sind bei der Geburt asymptomatisch, bzw. vorliegende **Symptome** sind untypisch und einer Malariainfektion schwer zuzuordnen. Angaben in der Literatur zum Krankheitsbild und zum Zeitpunkt des Ausbruchs der kongenitalen Malaria variieren stark: Jones (1950) und Diro et al. (1982) berichten, Fieber, geringe Nahrungsaufnahme und Erbrechen seien deutliche Hinweise auf eine kongenitale Malaria bei den kleinen Patienten. Innerhalb der ersten 48 Lebensstunden sollen in den meisten Fällen die Entwicklung eines Ikterus, einer Zyanose und eines Lungenödems zum Tod des Neugeborenen führen (Jones 1950; Diro et al.

1982). Menon beschreibt 1972 zwei auftretende Fälle kongenitaler Malaria - einmal verursacht durch *P. vivax*, im anderen Fall durch *P. falciparum* - in einer malaysischen Studie: In beide Fällen entwickelten die Kinder Fieber innerhalb der ersten 24 Lebensstunden. Kochar et al. (1998) sprechen von einer sich nach 2 bis 4 Wochen entwickelnden Hepatosplenomegalie, begleitet von Anämie und Fieber. Hubert beschreibt 1992, dass bei vielen betroffenen Kindern erst im Laufe des zweiten Lebensmonats eine Reihe für Malaria unspezifischer Symptome beobachtet werden. Fieber, Anorexie, Lethargie, Anämie, Bilirubinämie, Thrombozytopenie und Splenomegalie bilden Viraraghavan et al. (2000) zu Folge die klassische Symptomreihe einer kongenitalen Malaria. Nach Auswertung von 49 dokumentierten Fällen, zeigt der Autor, dass 100% der Kinder unter Fieber litten und 84% eine Hepatosplenomegalie aufwiesen. Die zeitliche Varianz der ersten klinischen Manifestation der Erkrankung wird mit 0 bis 60 Wochen nach der Geburt angegeben. Viraraghavan et al. (2000) beschreiben, dass jedoch im Durchschnitt 5,5 Wochen postpartum Malariasymptome als auffällig erkannt werden. Berichten von Wagner et al. (1998), Akindele et al. (1993) und Ighanesebhor et al. (1992) zu Folge kann ein Säugling innerhalb der ersten zwölf bis 96 Stunden seines Lebens schwere, sepsisähnliche Symptome entwickeln. Ursächlich scheint hierfür die Fähigkeit der Plasmodien, sich auch in fetalen Erythrozyten vermehren zu können (Wilson et al. 1977). Neben Fieber, Irritabilität, Ikterus und Hepatosplenomegalie beschreiben Bialek et al. (1999) das Auftreten von Diarrhö und Atemstörungen. Mutabingwa et al. (1992) und Wagner et al. (1998) berichten, dass in der Mehrzahl der Fälle kongenitaler Malaria Symptome wie Trinkschwäche, Anämie, Fieber und Splenomegalie erst mehrere Wochen bis Monate postnatal auftreten.

Viraraghavan et al. (2000) berichten von einem Kind einer liberianischen Frau, die ihr Kind unter nichtendemischen Bedingungen in den Vereinigten Staaten von Amerika mit kongenitaler Malaria zur Welt brachte. Die Mutter hatte bisher bereits über 15 Episoden der Infektion in Liberia durchlaufen, zweimal war sie während der Schwangerschaft – im 3. und 5. Gestationsmonat

- infiziert worden. Die kongenitale Malaria wurde auffällig, als das Kind in der 5. Lebenswoche einen Ikterus entwickelte. Auf einem Sonogramm wurde eine deutliche Vergrößerung im Sinne einer Hepatosplenomegalie sichtbar – die Diagnose der kongenitalen Malaria konnte mit Hilfe des hämatologischen Erregernachweises gestellt werden. Die Autoren berichten, eine geringe Parasitämie von 4,4% vorgefunden zu haben und dass das Kind sich in erstaunlich guter Verfassung in Anbetracht der Infektion und des vorherrschenden Ikterus befunden habe.

McGregor (1984) gibt zu Bedenken, dass eine nach zehn Tagen symptomatisch auffallende Malariaerkrankung beim Neugeborenen nicht zwangsläufig der kongenitalen Malaria zuzuordnen sei. Die Infektion kann auch postnatal durch eine frühe Exposition gegenüber plasmodienübertragenden Anophelen erfolgt sein. Um dieser Frage nach postnataler oder kongenitaler Infektion auf den Grund gehen zu können, stellt McGregor in einer Studie in Gambia einen Vergleich an zwischen Prävalenzraten kongenitaler Malaria in trockenen und feuchten Monaten. Die Ergebnisse (siehe Abbildung 17) zeigen eine sich über das Jahr kaum verändernde Inzidenzrate. In trockenen Monaten mit niedriger Transmissionsrate ist das Vorkommen kongenitaler Malaria also ähnlich wie in feuchter Saison mit hoher Anophelenaktivität.

Prävalenz	Trockene Saison (15.Nov. – 15.Mai)	Feuchte Saison (15.Mai – 15. Nov.)
Kongenitale Malaria	416/1574 (26,4%)	532/1926 (27,6%)

Abb. 17: Prävalenz kongenitaler Malaria in Gambia (1966 - 1972)

(in Anlehnung an: McGregor 1983)

Hingegen große Unterschiede in der Prävalenz in Abhängigkeit von der Jahreszeit wurden bei Säuglingen mit einem Lebensalter unter drei Monaten

festgestellt. McGregor (1966) gibt eine 16-fache Inzidenzrate in den feuchten, transmissionsstarken Monaten gegenüber der trockenen Jahreszeit an – eine postnatale Infektion der Kinder scheint evident (siehe Abbildung 18).

Prävalenz	Trockene Saison (15. Nov.-15.Mai)	Feuchte Saison (15.Mai-15.Nov.)
Parasitämie	1/139 (0,7%)	10/88 (11,4%)

Abb. 18: Parasitämie bei Säuglingen unter drei Monaten (Januar 1962 - März 1964)

(in Anlehnung an: McGregor 1984)

McGregor geht aufgrund seiner Studien davon aus, dass die kongenitale Malaria in Gambia auf seltene Vorkommnisse beschränkt ist und die meisten der im frühen Säuglingsalter diagnostizierten Malariafälle als Folge einer postnatalen Infektion erkranken.

McGregor (1984) beschreibt, auch, dass die Wissenschaft noch keinen Einblick gewonnen hat in den Wirkungsmechanismus der Erreger im fetalen Blut im Falle einer kongenitalen Infektion. Denkbar sind die Zerstörung der Erreger ohne pathologische Folgen oder aber ein Überleben der Plasmodien in niedriger Dichte, bis eine immunologische oder biochemische Umgebungsveränderung eine Vermehrung der Erreger innerhalb des Fetus ermöglicht und eine erste klinische Manifestation der Malaria bewirkt. Die Morbidität und Mortalität, die aus kongenitaler Malaria resultieren kann, ist trotz des seltenen Auftretens der Erkrankung als bedeutend anzusehen (Viraraghavan et al. 2000).

4.3.3 Schwangerschaftsverlauf und –ausgang

Die Plazenta scheint also ein ideales Kulturmedium für die Protozoen darzustellen, zugleich scheint der Fetus jedoch durch eine für Plasmodien im Normalfall nicht zu überwindende Schranke geschützt zu sein. In der Mehrzahl der Malariafälle mit placentarem Befall wird davon ausgegangen, dass Effekte auf den Fetus nicht durch einen direkten placentaren

Erregertransfer verursacht werden, sondern auf anderen Mechanismen basieren können: Ein mögliches Erklärungsmodell ist die Auswirkung mütterlichen Fiebers auf die Frucht. Denkbar ist auch die Freisetzung von Toxinen während einer hämolytischen Krise der Mutter, welche die Plazenta passieren können und den Fetus direkt angreifen. Eine weitere Effekursache kann eine funktionelle Ineffizienz der Plazenta sein, die durch schwere Infektion auf der maternalen Seite verursacht wird. Ein mangelhafter Nahrungs- und Sauerstofftransfer von der Mutter zum Fetus ist Folge (Diro et al. 1982).

Die **Parität** hat nicht nur auf das Infektionsrisiko der Schwangeren maßgeblichen Einfluss, sondern auch auf den Ausgang der Schwangerschaft. Kochar et al. beschreiben 1998 in einer Studie in Rajasthan, dass nur 6,25% der infizierten Primigravidae einen normalen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf erleben – vergleichsweise hoch ist hingegen die Rate bei multiparen Frauen mit 34,48%. Komplikationen bei der Schwangerschaft und letale Folgen für das Kind entwickelten sich weitaus häufiger bei den primiparen Frauen als bei den multiparen (siehe Abbildung 19).

Dealtry et al. 2000 setzen eine erfolgreiche Schwangerschaft bei Malariapatientinnen unter anderem in Relation zu der alleinigen Th2-Immunantwort innerhalb des Uterus und der fetoplazentaren Einheit. Diese Einseitigkeit wird von den Autoren als Problem betrachtet, welches zur Ausbildung einer schweren plazentaren Malaria beitragen kann. Eine Bekämpfung der plazentaren Infektion wäre durch eine Th1-Immunantwort besser zu beherrschen (Moore et al. 1999).

Schwangerschaft/ Komplikationen	Primigravidae		Multigravidae	
	Anzahl	Prozentsatz	Anzahl	Prozentsatz
1. Normaler Schwangerschafts- und Geburtsverlauf	1	6,25	10	34,48
2. Komplikationen:				
Frühgeburt	3	18,75	6	20,68
IUD	7	43,75	7	24,13
Totgeburt	3	18,75	3	10,34
Abort	2	12,50	3	10,34

Abb. 19: Schwangerschaftsausgang bei primi- und multiparen Falciparum-Malariapatientinnen (n = 45, Rajasthan, Indien)

(in Anlehnung an: Kochar et al. 1998)

Daten, den spontanen **Abort** als Komplikation bei Falciparum-Malaria beschreibend, stehen Kochar et al. (1998) zu Folge bisher limitiert zur Verfügung. McGregor bezeichnet 1984 die Malaria nicht als signifikanten Faktor bei spontanen Aborten. Diverse indische Studien belegen eine geringe Inzidenz von Aborten bei malariainfizierten Schwangeren (Nair et al. 1993; Kaushik et al. 1992). Singh et al. (1999) stellen in einer indischen Studie mit 365 Schwangeren das Eintreten von drei malaria-assoziierten Aborten fest. Kochar et al. können 1998 in ihrer Studie eine Rate von 11,1% spontaner Abgänge der Frucht bei Malariapatientinnen feststellen. Selbiger Autor stellt die Vermutung an, dass vorangehende Studien keinen ausreichenden Zusammenhang zwischen maternaler Infektion und Abort herstellen konnten und dass außerdem eine bestehende Immunität der Mutter indirekt proportional Einfluss auf das Auftreten von Aborten nimmt. Ein Abort der Frucht tritt Menon (1972) zu Folge am häufigsten auf, wenn eine Plasmodieninfektion in der frühen Schwangerschaftsphase erworben wird. In einer malaysischen Studie mit 22 Schwangeren konnte Menon 1972 zeigen, dass drei der fünf Frauen, die eine Infektion im ersten oder zweiten Trimenon erfuhren, ihr Kind durch einen spontanen Abort verloren. Der Autor vermutet, dass hohes Fieber für Aborte ursächlich sei, Angaben zu genauen Körpertemperaturen unter den untersuchten Patientinnen seiner Studie sind nicht dokumentiert.

Die Induktion einer **intrauterinen Wachstumshemmung** (IUGR = intra uterine growth retardation) durch parasitäre Aktivität kann Ursache für ein vermindertes Geburtsgewicht sein oder einen letalen Ausgang für das Kind zur Folge haben (Kochar et al. 1998). Die Pathomechanismus der mit mütterlicher Malaria in Verbindung stehenden Beeinträchtigung des fetalen Wachstums scheint multifaktoriell zu sein (Nahlen 2000). Menendez (1995) zu Folge trägt sowohl eine durch Malaria verursachte maternale Anämie, sowie die Fähigkeit der Falciparum-Plasmodien, in der Plazenta zu sequestrieren und somit Einfluss auf den transplazentaren Ernährungstransfer zu nehmen, zur Entstehung einer IUGR bei. Moormann et al. (1999) sehen die Auslösung einer intrauterinen Wachstumshemmung in der vermehrten Bildung von TNF α und IL- 8 im Falle einer Malariainfektion.

Im südlich der Sahara gelegenen Afrika kommen jährlich 3,5 Mio. untergewichtige Kinder zur Welt – eine Malariainfektion während der Schwangerschaft gilt als Hauptursache (Nahlen 2000). Die Beziehung zwischen Malaria während der Schwangerschaft und einem daraus resultierenden **reduziertem Geburtsgewicht** (LBW = low birth weight), ist wohlbekannt (Bruce-Chwatt 1952). Murphy et al. (2001) geben an, dass jährlich 62000 bis 363000 Neugeborene in endemischen Gebieten Afrikas an den Folgen eines malaria-induzierten reduzierten Geburtsgewichts sterben. Singh et al. (1999) weisen darauf hin, dass nur Malariainfektion der Plazenta im Speziellen mit LBW assoziiert werden kann. McGregor demonstriert 1983 die Relation zwischen plazentarer Infektion und dem Auftreten eines reduzierten Geburtsgewichtes - den biologischen Mechanismus beschreibt der Autor jedoch als noch nicht umfassend ergründet.

Brabin (1991) definiert ein mit Falciparum-Malaria assoziiertes LBW als ein Geburtsgewicht unter 2500 g. Kochar beschreiben 1998, dass innerhalb einer Studie 87% der malariainfizierten Schwangeren Kinder mit reduziertem Geburtsgewicht unter 2,5 kg zur Welt brachten. Miteinbezogen in diese

Statistik wurden 5 von 31 Schwangerschaften (16%), in denen die Frucht mit einem Gewicht unter 500 g frühzeitig abging. Nur knapp 13% der kleinen Patienten wies ein Geburtsgewicht von über 2500 g auf. Eine indische Studie vergleicht das Geburtsgewicht von 155 Neugeborenen, die eine infizierte Mutter haben, mit dem Geburtsgewicht von 175 Neugeborenen gesunder Mütter: Die Kinder von mit Malaria infizierten Müttern wiesen ein durchschnittlich um 350 g reduziertes Gewicht bei der Geburt auf (Singh et al. 1999). McGregor (1984) zeigt in einer Studie mit schwangeren Malariapatientinnen in Gambia, dass ein stark reduziertes Geburtsgewicht vor allem bei Primigravidae und in Verbindung mit einer hohen plazentaren Parasitendichte zu beobachten ist. Die Defizite im Geburtsgewicht gibt McGregor mit durchschnittlich 170 g an.

Nosten et al. (1999) beschreiben die Effekte auf das Geburtsgewicht durch den Erreger *P. vivax* im Vergleich zu *P. falciparum* als weniger gravierend. Gegenüber gesunden Schwangeren sei das Risiko des Auftretens eines verminderten Geburtsgewichtes bei mit *P. vivax* infizierten Müttern jedoch erhöht. Eine Studie in Thailand ergibt ein um 107 g niedrigeres durchschnittliches Geburtsgewicht bei Kindern infizierter Frauen im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Mütter. Anders als bei durch *P. falciparum* verursachten Malariainfektionen ist bei der Vivax-Malaria eine stärkere Reduktion des Geburtsgewichts bei Multigravidae als bei Primigravidae zu beobachten (Nosten et al. 1999). Bloland et al. (1996) formulieren, dass ein reduziertes Geburtsgewicht die Mortalitätsrate Neugeborener erhöht.

Selbst wenn nach Diagnosestellung einer Malariaerkrankung bei einer Schwangeren die Patientin medizinisch überwacht und die Therapie prompt eingeleitet wird, so ist dennoch ein reduziertes Geburtsgewicht des Neugeborenen festzustellen (Nosten et al. 1991).

Kochar et al. zeigen 1998 in ihrer Studie mit 45 schwangeren Malariapatientinnen, dass 20% der Kinder als **Frühgeburt** zur Welt gebracht werden. In einer malaysischen Studie von Menon (1972) mit 22 schwangeren Malariapatientinnen brachten drei von 17 Frauen, die im letzten Trimenon infiziert wurden, ihr Kind frühzeitig zur Welt.

Der **intrauterine Tod der Frucht** (IUD = intra uterine death) bedeutet eine lebensbedrohliche Situation für die Mutter. In der Studie von Kochar et al. (1998) wird der Tod von 14 der 45 Patientinnen nach Absterben des Fetus im Uterus beschrieben.

Eine **Totgeburt** eines Kindes wurde von Menon 1972 in einer malaysischen Studie mit 22 Schwangeren in fünf von 17 Fällen, die im letzten Schwangerschaftsabschnitt infiziert wurden, festgestellt. Singh et al. (1999) beobachtet in einer indischen Studie mit 365 mit Malaria infizierten Schwangeren das Auftreten von zwei Letalgeburten. Van Geertruyden (2004) stellt eine klare Beziehung her zwischen plazentarer Malariainfektion und dem letalen Schwangerschaftsausgang für das Kind.

Die durch die anderen drei Spezies der Malariaparasiten (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*) verursachten Effekte auf die Frucht werden von Nahlen (2000) als noch unklar beschrieben. Nosten et al. (1999) zu Folge sind Früh-, Totgeburten oder Aborte nicht mit *Malaria tertiana* während der Schwangerschaft in Verbindung zu bringen.

4.4 Immunität

Auch in Gebieten mit hoher Übertragungsrate der Infektion sind schwangere Frauen einem erhöhten Risiko ausgesetzt, wiederum sind hier vor allem Frauen betroffen, die ihr erstes Kind erwarten, da hier offensichtlich ein Immunitätsverlust eintritt (Brabin 1983). Von einem kompletten Verlust der Immunität kann jedoch nicht ausgegangen werden, betroffene Frauen erleiden auch nur selten einen schweren Krankheitsverlauf. Vielmehr kommt es zu

einem Anstieg der Intensität und Häufigkeit der Parasitämie bei der Mutter, was auf eine schwere Infektion der Plazenta hinweist. Für die Mutter besteht das Risiko der Anämie, für das Kind bedeutet eine plazentare Infektion eine intrauterine Wachstumshemmung, welche in reduziertem Geburtsgewicht resultiert (Shulman et al. 1996; McGregor et al. 1983).

Für Primigravidae und für Personen, die nicht unter endemischen Bedingungen eine Teilimmunität erworben haben, wie z.B. Reisende, besteht ein signifikant erhöhtes Risiko, eine Parasitämie zu entwickeln (Kochar et al. 1998; White 1996). Gerade in Gebieten mit unregelmäßiger Malariaübertragung und demnach instabiler Immunsituation der Bevölkerung verursacht die Malaria Graviditätsverluste (Kochar et al. 1998). Die Letalitätsrate innerhalb dieser Gruppe ist erhöht (White 1996), auch eine kongenitale Malaria kann grundsätzlich eintreten (Taufa 1978; Jones 1950). Schwangere aus nicht-teilimmunen Populationen sind also prädisponiert einen besonders schweren Verlauf einer Malariainfektion zu erleiden, welcher bei diesen meist mit Hypoglykämie und Lungenödem einhergeht. Die Hypoglykämie kann auch bei mildem Krankheitsverlauf als Zufallsbefund bei einer Blutuntersuchung festgestellt oder als Zeichen des Krankheitsausbruches erkannt werden (White et al. 1986).

Bei Schwangeren, die unter endemischen Bedingungen leben, ist interessanterweise die Plazenta wesentlich schwerer infiziert – ein Indiz, dass Jones (1950) zu der Vermutung veranlasst, dass die Entwicklung einer Immunität eine Rolle spielen muss. Der Autor versteht die erhöhte Effizienz der plazentaren Schrankenfunktion bei Frauen in Malariagebieten als eine Folge regelmäßiger Infektion der Plazenta unter endemischen Konditionen. Bereits 1915 beschrieb Clark die Plazenta als einen Hafen der Sicherheit für den Fetus. Interessanterweise scheint eine Infektion mit *P. vivax* die Schwangere vor einer Koinfektion mit *P. falciparum* zu schützen (Nosten et al.

1999), eine immunologische Interaktion der beiden Spezies wird diskutiert (Maitland et al. 1997).

4.4.1 Immunologie der Schwangeren bei einer Malariainfektion

Mit Hilfe von in Gambia durchgeführten Feldstudien, einem Gebiet mit beständiger Malariatransmission, kann gezeigt werden, dass der **Immunglobulinspiegel** im Serum schwangerer Frauen grundsätzlich deutlich erniedrigt ist. Hierbei sind sowohl die Anteile von Immunglobulin M (IgM) als auch von Immunglobulin G (IgG) betroffen (McGregor et al. 1970). Die Gestationsphase habe hierbei keinen Einfluss auf IgM, jedoch der IgG-Spiegel wird dem Autor zu Folge gegen Ende der Schwangerschaft zunehmend niedriger um in den letzten zehn Schwangerschaftswochen sein Minimum zu erreichen. Der Serumspiegel des Immunglobulin A (IgA) verhält sich eher konträr: Eine Abnahme des IgA ist während der ersten 30 Wochen der Gravidität zu beobachten, innerhalb der letzten zehn Wochen steigt der Serumspiegel jedoch wieder an. Zumal die gegenüber Malariaparasiten aktiven Antikörper der Immunglobulinklasse G zugeordnet werden, verdient der dramatische Abfall der IgG –Anteile im Patientinnenblut besonderes Interesse. McGregor (1984) bezeichnet die Gründe für die Reduktion als unklar – eine progressive Hämodilution oder ein IgG-Transfer von der Mutter zum Fetus sind als Ursache dieses Phänomens denkbar.

Während der gesunden Schwangerschaft werden die Aktivität der T-Helferzellen (T = Thymus) vom Typ 1 (**Th1**) und entzündliche Immunreaktionen heruntergeregelt, stattdessen übernehmen T-Helferzellen vom Typ 2 (**Th2**) die Abwehr im Körper der Frau (Diouf et al. 2004). Th2-Zytokine wie IL-4, IL-6 und IL-10 sollen schützend für das Kind im Zusammenspiel mit der feto-maternalen Immunologie wirken (Wegmann et al. 1993).

Mehrere Faktoren können außerdem an der **Reduktion der Immunabwehr** während der gesunden Schwangerschaft beteiligt sein: Nicht nur die

Dominanz der Th2-Antwort, auch die vermehrte plazentare Produktion von **Gestagen** und **Progesteron** wird mit einer erfolgreichen Schwangerschaft und fetalem Wachstum assoziiert. Prostaglandine, Östrogene und Progesterone können Funktion und Entwicklung der T-zellen und die Produktion von Zytokinen beeinflussen (Rogerson et al. 1999).

Im Rahmen der gesteigerten Hormonproduktion der Frau ist auch das **Cortison** zu beleuchten: Die immunsuppressive Einflussnahme konnte unter experimentellen Bedingungen gezeigt werden (McGregor 1984; Beer et al. 1978). Auch Rogerson et al. (1999) schreiben der erhöhten Produktion von Corticosteroiden eine ungünstige Wirkung auf den Fetus zu.

Ein speziell nur während der Schwangerschaft anzutreffendes Serumprotein – das **α 2-Glycoprotein** – wird als reduzierender Faktor bei der Immunabwehr der Schwangeren beschrieben. α 2-Glycoprotein vermag die immunologische Umwandlung von Lymphozyten zu hemmen. Stimson belegte 1980 die Aussage zur Lymphozytentransformationsinhibition durch α 2-Glycoprotein sowohl mit Kulturen gemischter Lymphozyten als auch mit phytohämagglutinin-stimulierten Kulturen.

Wie bereits beschrieben werden die Aktivität der Th1-Zellen und entzündliche Immunreaktionen während der gesunden Schwangerschaft reduziert, stattdessen übernehmen Th2-zellen die Abwehr im Körper der Schwangeren. **Im Falle einer Malariaerkrankung während der Schwangerschaft** verursacht die Infektion jedoch eine Verschiebung in der T-Helferzellproduktion von Th2 zu Th1 (Rogerson et al. 1999). Dieses Phänomen wird sowohl für P.vivax-induzierte, sowie für P. falciparum-induzierte Malariaerkrankungen beschrieben (Rogerson et al. 1999; Fried et al. 1998). Folge der vermehrten Produktion der Th1-Zytokine sind ungünstige Schwangerschaftsverläufe bis hin zum Verlust der Frucht (Rogerson et al. 1999; Moormann et al. 1999). Außerdem wird eine vermehrte Produktion von

TNF α und Interferon gamma (**IFN- γ**) induziert (Diouf et al. 2004), Moormann et al. (1999) zeigen in einer malawischen Studie mit 23 an Malaria infizierten und 21 gesunden Schwangeren, dass im Falle einer Malaria die Ausschüttung von IL-1 β , IL-8 und TNF α erhöht ist. IL-6 und der Wachstumsfaktor β 1 (transforming growth factor β 1) werden vermindert zur Expression gebracht. Der Anstieg in der Produktion des TNF α wird dem erhöhten Hemozoin Spiegel in der Plazenta zugeschrieben. Folge sind eine intrauterine Wachstumshemmung (IUGR), das Auftreten einer Frühgeburt stehe jedoch nicht in Relation zu einer gesteigerten Expression von IL-8 und TNF α (Moormann et al. 1999).

Bjorksten (1980) erläutert die Reduktion von Phagozytoseaktivität und chemotaktischer Ansprache der Phagozyten gegenüber Malariaparasiten im Serum schwangerer Frauen. McGregor (1984) bezeichnet den biologischen Mechanismus, der die malariaassoziierte Verringerung der Immunantwort bei Schwangeren bewirken soll, als unklar. Der Autor ist der Ansicht, dass die Exazerbation der Malariaerkrankung im Falle einer Schwangerschaft nicht allein mit dem Umstand einer reduzierten Immunabwehr zu erklären sei.

4.4.2 Verlust oder Entwicklung einer Immunität?

Wie oben beschrieben ist das Eintreten einer Immunsuppression bei Schwangeren grundsätzlich evident. Diese reduzierte Fähigkeit zur Immunabwehr kann ursächlich für die erhöhte Prävalenz Schwangerer gegenüber einer Malariainfektion sein. Lange Zeit verstand man den Mechanismus als eine während der Schwangerschaft auftretende **Depression der erworbenen Immunität**, die mit einer Reaktivierung der Malaria einhergeht (McGregor 1984). Fievet et al. (1997) kommen nach einer Studie mit 33 Schwangeren in Kamerun zu der Ansicht, dass die Veränderungen im Bereich der Malariaimmunität während einer Schwangerschaft eher der allgemeinen Depression zellulären Immunität während der Gravidität zuzuordnen seien.

In der Literatur wird auch die Meinung vertreten, dass ein **Verlust der erworbenen Immunität der mit Malaria infizierten Mutter nicht eintritt**. Dem Standpunkt, dass eine während der Schwangerschaft eintretende Immunosuppression verantwortlich ist für die Aufhebung einer erworbenen Immunität, wird in der Literatur die Tatsache gegenübergestellt, dass schwangere Patientinnen dennoch in beachtlichem Maße die Konsequenzen der Infektion limitieren können. Dies gilt insbesondere für multipare Mütter und Frauen aus endemischen Gebieten (McGregor 1984).

Die in Endemiegebieten bei Schwangeren meist komplikationslos verlaufenden Malariainfektionen, die Abnahme der Empfänglichkeit gegenüber der Infektion mit fortschreitender Parität und die Infektionsresistenz von Neugeborenen in den ersten Lebenswochen stehen dem Konzept einer durch Schwangerschaft induzierten Immunsuppression also konträr gegenüber (McGregor 1984). Die nur niedrige Prävalenzrate der kongenitalen Malaria spricht ebenfalls gegen einen ernsthaften Zusammenbruch einer erworbenen Malariaimmunität (McGregor 1984). Logie et al. (1973) finden außerdem niedrigere IgG-Spiegel im Blut kaukasischer Neugeborener als im Blut gambianischer Kinder.

In der Literatur wird die Hypothese gestärkt, die Plazenta bilde ein stark vaskuläres Organ, das die Parasiten gegenüber extrateriner Immunabwehr abschirmt, so dass diese sich innerhalb der plazentaren Beschränkung ungehindert replizieren können. Der gebotene Schutz ist jedoch nicht von Dauer, zumal die **Anwesenheit von Parasiten in Gefäßen der Plazenta und des Uterus eine lokale Immunantwort induziert**. Diese soll in Form von Antikörpern der Klasse G erfolgen, die gegenüber den Parasitengenen spezifisch wirksam sind (Ricke et al. 2000). Logie et al. berichten 1973, dass bei gebärenden Frauen mit plazentärer Malaria die Plasmakonzentration von IgG deutlich erhöht ist – ein Indiz für die Bewahrung einer gewissen funktionierenden Immunantwort bei schwangeren Frauen.

Eine Malariainfektion während der Schwangerschaft ist, wie bereits beschrieben, charakterisiert durch Akkumulation infizierter Erythrozyten in der Plazenta und Anbindung an CSA. Die Empfänglichkeit gegenüber einer Malaria nimmt mit zunehmender Parität ab. Grund hierfür scheint die Bildung von spezifischen Antikörpern zu sein, die gegenüber den VSA der infizierten Erythrozyten wirksam sind. Hohe Konzentrationen an VSA-spezifischem IgG können also hemmend auf die Parasitenadhäsion an CSA wirken (Ricke et al. 2000; Staalsoe et al. 2001; Rowe et al. 2002; Rowe et al. 2004).

Khattab et al. erläutern 2004 anhand einer Studie mit 151 Schwangeren aus Gabun, dass eine plazentare Infektion auch bei Primigravidae die Bildung funktionaler Antikörper anregt, d.h. gegenüber den spezifischen Oberflächenantigenen (VSA) infizierter Erythrozyten wirksames IgG wird gebildet. Folge ist die Erkennung der parasitierten Erythrozyten in der Plazenta und die Blockade der Rezeptorbindung an CSA (Staalsoe et al. 2001; Khattab et al. 2004; Beeson et al. 2002). Staalsoe et al. berichten 2004 ebenfalls von der spezifischen Erkennung der VSA durch IgG und stellen eine Beziehung her zu einer Resistenz der schwangeren Frau gegenüber einer Malariainfektion. Mit Hilfe einer Studie mit 477 kenianischen Schwangeren können Staalsoe et al. (2004) zeigen, dass die spezifischen Antikörper der IgG-Klasse vor der Entwicklung einer maternalen Anämie und dem Auftreten eines erniedrigten Geburtsgewichts schützen. Die Autoren sehen im Bereich der VSA-erkennenden Antikörper auch Potential für die Entwicklung eines Impfstoffes (Staalsoe et al. 2004; Rowe et al. 2004).

Die Effektivität der lokalen Immunabwehr durch VSA-spezifische Antikörper ist der Hypothese zu Folge bei der ersten Schwangerschaft am geringsten, mit fortschreitender Parität und damit verbundener Reinfektion soll die Wirksamkeit der plazentaren Immunantwort jedoch ansteigen – eine mögliche Erklärung für die abnehmende Prävalenz bei Multigravidae (McGregor 1984). O’Neil-Dunne et al. (2001) zeigen, dass die Antikörpermenge bei Frauen

jeglicher Parität zum Zeitpunkt der Geburt gleich ist. Verantwortlich für die höhere Prävalenz bei Primigravidae scheint also die später während der Gestation eintretende Produktion der spezifischen IgG zu sein: Primigravidae bilden diese einer Studie in Kamerun zu Folge erst ab der 20. Schwangerschaftswoche, im Gegensatz zu Multigravidae, bei denen ab der 12. Woche bereits Antikörper produziert werden (O'Neil-Dunne et al. 2001). Der IgG-Spiegel nimmt während der Postpartum-Periode ab (Staalsoe et al. 2001).

Mayengue et al. (2004) bezeichnen die Plazenta als das Organ mit der höchsten submikroskopischen Parasitendichte und sind der Ansicht, dass diese Dichte zur Aufrechterhaltung der mütterlichen Immunität während der Schwangerschaft beiträgt. Diouf et al. (2004) sprechen von einer Immunomodulation der Plazenta durch Deaktivierung von T-Zellen und Aktivierung von intervillösen Monozyten.

Die Idee der **organspezifischen Immunabwehr** ist nicht neu – aufgrund der hohen Phagozytoseaktivität in den Organen Milz, Leber und Knochenmark erlangte Taliaferro 1934 die Ansicht, dass die Immunantwort eines Organismus die Konsequenz sei von lokaler Abwehr in strategisch positionierten Organen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass der Uterus fähig ist, auf präsentierte parasitäre Antigene immunologisch zu reagieren (van Zon et al. 1980; Robertson 1963). Beck et al. (2001) erwähnen das Auftreten multipler Infektionen mit *P.falciparum* als möglichen einflussnehmenden Faktor auf den Entwicklung und Erhalt einer Immunität gegenüber Malaria.

McGregor (1984) bezeichnet das Wissen um den Mechanismus, in wie weit und auf welchem Wege eine Schwangerschaft Einfluss nimmt auf die erworbene Malariaimmunität, als unvollständig.

4.4.3 Übertragung der Immunität von der Mutter zum Kind

Die niedrige Infektionsrate während der ersten drei Lebensmonate bei Kindern teilimmuner Mütter lässt die Vermutung zu, dass ein gewisser Grad passiver Immunität transplazentar von der immunkompetenten Mutter zu ihrem Kind übertragen wird (Diro et al. 1982; McGregor 1984). Bei teilimmunen Schwangeren kann sich ein Schutz für die Frucht durch **diaplazentare Übertragung von Antikörpern** ausbilden (Friese et al. 2003). Edozien et al. erkennen 1962 bei nigerianischen Neugeborenen Antikörper in der Nabelschnur, die gegenüber Malaria wirksam sind. Aus einer Studie mit 101 Mutter-Kind-Paaren geht hervor, dass bei 98% der Mütter und 97% der Neugeborenen Antikörper im Serum gefunden wurden (McGregor et al. 1971).

4.5 Diagnostik

Im Folgenden werden Methoden der Diagnosefindung bei der plazentaren und kongenitalen Malaria beleuchtet.

4.5.1 Plazentare Malaria

Da eine plazentare Infektion durch Parasiten eine Malariaerkrankung bei der schwangeren Frau schwerer verlaufen lässt und ein Risiko für Mutter und Kind darstellt, ist die möglichst frühzeitige Diagnostik der plazentaren Malaria von großer Wichtigkeit (Mockenhaupt et al. 2002).

In der Literatur wird berichtet, dass die Analyse eines aus peripherem Blut der Mutter angefertigten Dicken Tropfens eine unsichere Methode zum Ausschluss einer plazentaren Malaria sei. In einer beachtlichen Anzahl von Fällen ergab diese Methode falsch negative Ergebnisse (Leke et al. 1999; Mockenhaupt et al. 2000). Auch Shulman et al. (2001) berichten, dass ein peripherer Blutfilm häufig falsch negative Ergebnisse bei Bestehen einer plazentaren Infektion liefert. Stattdessen beschreiben Leke et al. (1999) die **Postpartum-Mikroskopie von Dicken Tropfen, gewonnen aus plazentarem Blut**, als einen akurateren Indikator der plazentaren Malaria. Auch Viraraghavan et al. (2000) empfehlen Blutausstriche aus dem Blut der Nabelschnur und der Plazenta anzufertigen.

Aus klinischen und epidemiologischen Gründen besteht jedoch ein dringender Bedarf an diagnostischen Möglichkeiten, die **plazentare Malaria vor der Geburt bestimmen** zu können (Mockenhaupt et al. 2002): Der **Nachweis von histidinhaltigem Protein 2** (HRP2 = histidine-rich protein 2) („ICT Malaria P.f./P.v. Test“), dem sekretorischen Malariaantigen, erweist sich nach Leke et al. (1999) als sinnvoll. Mockenhaupt et al. stellen 2002 einen Vergleich zwischen verschiedenen Methoden zur Diagnostik plazentarer Malaria vor der Geburt an und können zeigen, dass die Methode der Polymerasekettenreaktion (**PCR** = polymerase chain reaction) gegenüber der mikroskopischen Blutuntersuchung (Dicker Tropfen, gefärbt nach Giemsa) und dem Nachweis des HRP2 (immunchromatographischer ICT Malaria P.f./P.v. Test) als am zuverlässigsten abschneidet: Die Studie umfasst die Untersuchung von 596 präpartalen Frauen in Ghana. Mit Hilfe der mikroskopischen Blutanalyse wurde bei nur 32% der Frauen eine plazentare Malariainfektion festgestellt, der immunchromatographische HRP2-Nachweis ist bei 38% der Frauen positiv. Die PCR-Methode hingegen weist bei 56% der Frauen innerhalb der Studie eine plazentare Malaria nach. Mockenhaupt et al. (2002) setzen in einem weiteren Versuch innerhalb der Studie die Fälle mit mikroskopisch bestätigter plazentarer Parasitämie als Referenz und testen die Sensitivität der drei Diagnostikmethoden innerhalb dieser Gruppe erneut: Die PCR-Methode erreicht eine Nachweisrate von 97%, die Sensitivität des HRP2-Test beträgt 80% und die des Dicken Tropfens lediglich 42%. Singer et al. berichtet 2004 über die Spezifität und Sensitivität eines immunchromatographischen Schnelltests (RDT = rapid diagnostic test), dem MAKROmed[®], im Vergleich zur Mikroskopiermethode und der PCR: Die Prävalenz der Parasitämie betrug beim mikroskopischen Nachweis 22,6%, bei der PCR-Technik 51,0% und 43,1% bei Verwendung des RDT. Singer ermittelt bei Festlegung der PCR als Goldstandard eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 76% für den RDT. Die Autoren bezeichnen den MAKROmed[®]-Test als eine für *P. falciparum* hochsensitive Methode, bewertet jedoch die Spezifität als niedrig. Mayengue et al. (2004) führten innerhalb einer Studie mit 184 schwangeren

Frauen im endemischen Gabun die PCR-Methode mit dem Merozoitoberflächenprotein 2 (MSP2 = merozoite surface protein 2) als polymorphen Marker durch. Bei 44% der Frauen, bei denen der mikroskopische Erregernachweis negativ ausfiel, wurde im PCR-Test eine placentare Infektion mit Malariaplasmodien nachgewiesen. Außerdem berichten die Autoren, dass die Plazenta die höchste Infektionsprävalenz aufwies ($P < 0.001$). Kamwendo et al. (2002) zeigen in einer Studie mit 131 malawischen Frauen, dass die PCR im Vergleich zur mikroskopischen Methode eine höhere Sensitivität im Nachweis von Parasiten in der Nabelschnur aufweist (20% im Vergleich zu 6%).

Romagosa et al. stellen 2004 die **polarisierte Mikroskopie**, die mit mit neutralem Formalin fixierten Gewebeproben durchgeführt wird, im Vergleich zur herkömmlichen Mikroskopie als sensitivere Möglichkeit zur Diagnostik von placentarer Malaria dar. Sichtbar wird hierbei das Hämazoin, das in reifen, in der Plazenta akkumulierten, Parasiten anzutreffen ist. Die Studie wurde in einem hochendemischen Gebiet Tansanias durchgeführt. Der Erregernachweis mit normaler Mikroskopie ergab eine Sensitivität von 50,3% für Parasiten, unter Verwendung der polarisierten Mikroskopie wurde hingegen eine vergleichsweise hohe Sensitivität von 98,1% ermittelt. Die Autoren bezeichnen die polarisierte Mikroskopie als eine einfache Methode zur Steigerung der Sensitivität des mikroskopischen Erregernachweises und sind der Ansicht, dass die Methode unter Feldbedingungen sinnvoll zum Einsatz gebracht werden könnte.

Rogerson et al. (1999) sehen Möglichkeiten in der systematischen und detaillierten Untersuchung der Plazenta als sogenannten „Flugrekorder“ oder „black box“ der Schwangerschaft. Die Autoren hoffen auf diesem Wege eine Auswertung über den Verlauf der Schwangerschaft in Bezug auf Mutter und Kind zu erhalten.

4.5.2 Kongenitale Malaria

Aufgrund der Breite an möglichen Symptomen und einer nicht vorhandenen Regelmäßigkeit in der klinischen Manifestation der **kongenitalen Malaria**, sind der hämatologische Erregernachweis und bildgebende Untersuchungen zur Diagnostik der Erkrankung empfehlenswert.

Hubert (1992) ist der Ansicht, die Untersuchung nur eines **Blutausstrichs peripheren Blutes** des Kindes sei nicht ausreichend, er empfiehlt die Anfertigung zweier Exemplare. Viraraghavan et al. (2000) empfehlen hingegen **Blutausstriche aus dem Blut der Nabelschnur und der Plazenta** zu analysieren. Erweist sich Viraraghavan et al. (2000) zu Folge die Plazenta als schwer mit Trophozoiten infiziert, sollte dem Verdacht der kongenitalen Malaria beim Neugeborenen nachgegangen werden.

4.6 Besonderheiten von Therapie und Prophylaxe in der Schwangerschaft

Zumal nicht alle gegenüber Malaria wirksamen Therapeutika während einer Schwangerschaft gefahrlos für den Fetus eingesetzt werden können, werden im folgenden Kapitel Unterschiede und Möglichkeiten in der Prevention, Prophylaxe und Therapie bei Schwangeren beleuchtet. Weitverbreitete Resistenzentwicklungen der Malariaerreger (insbesondere *P. falciparum*) schränken den bei Schwangeren ohnehin schon engen therapeutischen Rahmen zusätzlich ein und stellen ein Problem in der weltweiten Malariakontrolle dar (McGready et al. 2001).

4.6.1 Prevention bei Schwangeren

Grundsätzlich gilt für Frauen, die aus nichtendemischen Gebieten stammen, wie z.B. Reisende, dass ein Aufenthalt in einem Malariagebiet während der Schwangerschaft möglichst umgangen werden sollte (Reisinger et al. 2001; Diro et al. 1982; Bucklitsch et al. 1999; Holzer 1990). Selbiges gilt auch für Kleinkinder unter fünf Jahren. Besonders vorsichtig sollten Frauen sein, die im ersten Trimester schwanger sind (Markwalder et al. 1998). Generelle

Maßnahmen zur Malariaprevention, wie imprägnierte Bettnetze und Repellentien, und ein vorsichtiges Verhalten der Schwangeren in Bezug auf Exposition gegenüber den dämmerungs- und nachtaktiven malariaübertragenden Anophelen gilt als dringend empfehlenswert (Reisinger et al. 2001).

Ob die Verwendung des **Repellentiums DEET** während einer Schwangerschaft gefahrlos für Mutter und Kind empfohlen werden kann, war bis zum Jahrtausendwechsel fraglich. Viele in den Vereinigten Staaten von Amerika verkauften DEET-haltigen Produkte sind mit Hinweisen etikettiert, die vor einer langfristigen Anwendung während einer Schwangerschaft warnen (McGready et al. 2001). Selim et al. (1995) zeigen in einer Studie mit freiwilligen Anwendern, dass weniger als 10% der auf die Haut applizierten Dosis absorbiert werden. In der Literatur ist ein Report von Schaefer et al. (1992) zu finden, der DEET eine negative Wirkung auf den Schwangerschaftsverlauf und –ausgang zuschreibt. Starr erwähnt 2000, dass Fälle, die eine potentielle Toxizität von DEET bei Schwangeren vermuten lassen, schlecht dokumentiert vorliegen. Außerdem handele es sich in den beschriebenen Fällen um den exzessiven Einsatz des Repellentiums.

In einer Studie von McGready et al. (2001) wurde zum ersten Mal die Sicherheit bei einer täglichen Anwendung von DEET bei Schwangeren im zweiten und dritten Trimester untersucht. Jede Frau innerhalb der untersuchten Gruppe benutzte im Durchschnitt eine tägliche Dosis von 1,7 g und während der gesamten Schwangerschaft eine gemittelte Totaldosis von 214,2 g DEET. Neurologische, gastrointestinale oder dermatologische Effekte konnten bei den Schwangeren nicht festgestellt werden. Die Studie zeigt, dass DEET plazentagängig ist. In 8% von 50 Neugeborenen wurde DEET im Blut der Nabelschnur nachgewiesen. Negative Auswirkungen auf das Überleben, das Wachstum oder die Entwicklung des Kindes wurden weder bei der Geburt noch ein Jahr danach festgestellt. McGready et al. (2001) bewerten das Risiko

einer Akkumulation von DEET im fetalen Blut als niedrig und schlussfolgern, dass die Verwendung von DEET bei fortgeschrittener Schwangerschaft bedenkenlos erfolgen kann. Auch Starr (2000) empfiehlt den Einsatz von DEET in einer Konzentration von bis zu 30%.

Die Initiative „Roll Back Malaria“ der WHO befürwortet den Gebrauch von mit Insektiziden imprägnierten Bettnetzen (ITN), insbesondere während einer Schwangerschaft (Guyatt et al. 2004). Auch Marchant et al. (2002) sehen die Verwendung von behandelten Bettnetzen als sinnvolle Preventionmethode bei Schwangeren. Eine in Tansania durchgeführte Studie mit Schwangeren zeigt, dass bei schwangeren Frauen, die ein imprägniertes Netz verwenden, weniger häufig eine Malariaparasitämie nachgewiesen werden kann als bei Frauen, die kein Netz oder ein Nichtimprägniertes benutzen. Außerdem seien die Benutzerinnen eines ITN weniger häufig anämisch und bei multiparen Schwangeren sei die Parasitendichte im Blut um ein Zweifaches reduziert. Marchant et al. (2002) bezeichnen Schwangere als spezielle Zielgruppe bei der Entwicklung von ITN-Programmen und schlagen die Durchsetzung eines Geschäftsmodelles vor, der schwangeren Frauen in Endemiegebieten einen Rabatt beim Erwerb eines Netzes einräumt.

4.6.2 Chemoprophylaxe bei Schwangeren

Ist eine **Reise** für nichtimmune Schwangere in ein endemisches Gebiet während der Schwangerschaft nicht zu umgehen, sollte nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung durch einen erfahrenen Behandler der Einsatz von Chemoprophylaktika in Betracht gezogen werden. Bereits 1978 wird die Einnahme einer Chemoprophylaxe bei dieser hochgefährdeten Patientinnengruppe als Muss formuliert (Center for Disease Control 1978). Da die Empfänglichkeit gegenüber der Malariainfektion durch eine Schwangerschaft gesteigert wird, empfehlen auch Kochar et al. (1998) immer den Einsatz einer Chemoprophylaxe in Betracht zu ziehen. Dringend eine geeignete Chemoprophylaxe bei Besuch endemischer Gebiete einzunehmen geben auch Diro et al. (1982) für schwangere Reisende als Empfehlung ab.

Nahlen (2000) bezeichnet schwangere Frauen als die primäre Zielgruppe für Chemoprophylaxe.

Die WHO sieht die regelmäßige Durchführung einer Chemoprophylaxe bei **in endemischen Gebieten wohnenden Schwangeren** als Notwendigkeit an (Govere et al. 1999). Burchard (2000) erklärt, dass die Einnahme einer Chemoprophylaxe das Risiko einer Infektion deutlich reduziert – in Westafrika beispielsweise sei die Infektionsgefahr durch medikamentöse Prophylaxe um 90 bis 99% erniedrigt. Steketee et al. (1996) und Nahlen (2000) demonstrieren anhand von Studien, dass eine effektive medikamentöse Prophylaxe die Entwicklung eines LBW erfolgreich verhindern kann.

Govere et al. (1999) sprechen einer grundsätzlichen Notwendigkeit von Chemoprophylaxe in endemischen Gebieten nicht zu: Nach Auswertung von einer in Mpulmalanga Province, Südafrika, durchgeführten Studie machen die Autoren aufgrund einer niedrigen Prävalenzrate von Malaria während der Schwangerschaft die Aussage, eine allgemeingültige Empfehlung zur Verabreichung von Prophylaktika sei bei einheimischen Schwangeren in besagter Provinz nicht gerechtfertigt.

Obwohl die durch **P. vivax** hervorgerufenen Malariaerkrankung bei Schwangeren weniger gravierend verläuft als eine Falciparum-Malaria, empfehlen Nosten et al. (1999) Reisenden in Endemiegebiete von P. vivax (Südamerika, Asien) eine Chemoprophylaxe einzunehmen.

Nimmt eine Frau eine Chemoprophylaxe während der **Stillperiode** ein, so ist zu beachten, dass die Kinder dadurch nicht vor einer Malariainfektion geschützt werden (Reisinger et al. 2001). Die über die Muttermilch ausgeschiedenen Anteile der Medikation sind zu gering, um eine protektive Wirkung für das Kind zu entfalten (Holzer 1990).

Die **Auswahl des Chemoprophylaktikums** muss sorgfältig erfolgen, zumal nicht alle handelsüblichen Malariamedikamente bei Schwangerschaft einzusetzen sind. Nachfolgend werden diverse Therapeutika auf ihre Einsatzbarkeit während der Schwangerschaft beleuchtet:

Chloroquin gilt als während der Schwangerschaft einsetzbares Chemoprophylaktikum und galt lange Zeit als Standardmittel in hyperendemischen Gebieten. Viele Länder Afrikas, wie z.B. Kamerun, empfehlen den prophylaktischen Einsatz von Chloroquin (Salihu et al. 2002). Die Effektivität der Substanz wurde von Salihu et al. (2000) gezeigt: Die periphere Parasitämie wurde signifikant reduziert.

Ein Problem stellt die Resistenzentwicklung der Plasmodien gegenüber Chloroquin, die mit einer Reduzierung der Wirksamkeit einhergeht, dar (Salihu et al. 2002). Ahmed et al. (2002) beschreiben eine sudanesische Studie, in denen elf von 17 Patientinnen (ca. 65%), die eine Chloroquinprophylaxe einnahmen, infiziert wurden. Das Vorliegen einer Resistenz im beschriebenen Fall liegt nahe. Salihu et al. (2002) führten eine Studie zur Wirksamkeit von Chloroquin mit Schwangeren aus Kamerun durch und stimmen der weitverbreiteten Meinung, auf dem afrikanischen Kontinent herrsche die Chloroquinresistenz vor, nicht zu. Die Autoren stellen in Ihrer Studie einen deutlichen Nutzen der Chemosuppression mit Chloroquin im Hinblick auf die Reduzierung des Anämierisikos unter schwangeren Frauen in Kamerun dar. Auch Geelhoed et al. (2001) befürworten die Routineprophylaxis mit Chloroquin und zeigen anhand von Vergleichsstudien die reduzierende Wirkung auf die Anämieprävalenz bei Schwangeren in malariaendemischen Gebieten: Gegenübergestellt wurden eine Gruppe von 2803 Schwangeren mit Chloroquinprophylaxe und eine Vergleichsgruppe von 3084 Schwangeren ohne Chemoprophylaxe. Bei der ersten Gruppe war ein erhöhter Hämoglobinwert von 11,0 g/dl gegenüber der Vergleichsgruppe mit 10,7 g/dl festzustellen. Zudem beobachteten die Autoren einen Abfall der

Anämieprävalenz unter Chloroquinprophylaxe von 29,4 zu 13,3%. Ein Unterschied in der Totgeburtenrate und dem LBW wird nicht festgestellt (Geelhoed et al. 2001).

Reisinger et al. (2001) geben das Chloroquinpräparat **Resochin**[®] als anwendbares Chemoprophylaktikum an. Die Dosierung wird mit 5 mg/kg/Woche angegeben. Resochin[®] kann während der gesamten Schwangerschaft eingenommen werden (Reisinger et al. 2001).

Alternativ ist auch die Kombination **Resochin**[®] **plus Proguanil** in einer Dosierung von 3 mg/kg/Tag einzusetzen (Reisinger et al. 2001). Bouvier et al. (1997) demonstrieren in einer Studie aus Mali die Effektivität des kombinierten Einsatzes von Proguanil (200 mg/d) und Chloroquin (300 mg/Woche) bei einer Anwendungsdauer von mindestens 20 Wochen. Die Anämieprävalenz reduzierte sich um 55% innerhalb der Studie, außerdem wurde der Effekt niedriger Parität auf den Schwangerschaftsausgang unterdrückt (Bouvier et al. 1997). Holzer bezeichnet 1990 die Substanzen Chloroquin und Proguanil als die einzigen, relativ ungefährlichen Prophylaktika während einer Schwangerschaft. Holzer (1990) bezeichnet alle übrigen Mittel als nicht geeignet.

Diro et al. empfehlen 1982 den Einsatz von **Chloroquin**, und die **Supplementierung mit Primaquin** für die Zeit (zwei Wochen) nach Verlassen des endemischen Gebietes. Grund für die Supplementierung ist die Elimination exoerythrozytärer Plasmodienstadien. Eine teratogene Wirkung ist für das Primaquin nicht bekannt. Ein G6PD-Mangel muss vor allem bei Frauen aus dem Mittelmeerraum ausgeschlossen werden (Holzer 1990). Die Dosierung von Chloroquinphosphat wird mit 300 mg pro Woche (ED), die von Primaquin mit 15 mg pro Tag angegeben (Diro et al. 1982). Handelt es sich um chloroquinresistente Stämme, so sollte nach Empfehlung von Diro et al. (1982) die Primaquindosis auf 45 mg pro Woche erhöht werden oder die

Kombination **Chloroquin-Pyrimethamin** eingenommen werden (300 mg Chloroquin plus 25 mg Pyrimethamin pro Woche). Trotz der geringgradigen Teratogenität von Pyrimethamin, empfehlen Diro et al. im Falle einer chloroquinresistenten Malaria mit dem Einsatz der Substanz nicht zu zögern, da das Risiko und die Folgen einer Infektion das teratogene Potential des Medikaments weitaus überwiegen (Diro et al. 1982). Massele et al. (1997) führten in Tansania Studien zur Wirksamkeit von Chloroquin im Hinblick auf die Clearance des Patientinnenblutes durch: Die Clearance nimmt während des Schwangerschaftsverlaufes zu (innerhalb der Studie von 160 ml pro Min. zu 180 ml pro Min.) – die Autoren weisen auf eine eventuell während der Gestation notwendige Dosissteigerung hin.

Auch **Mefloquin** ist Reisinger et al. (2001) zu Folge ein während der Schwangerschaft einsetzbares Prophylaktikum. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg/kg/Woche. Das Mefloquin sollte nach Angaben von Reisinger et al. (2001) nicht während der ersten drei Monate der Schwangerschaft eingenommen werden. Nosten et al. (1994) konnten im Gegensatz zu Reisingers Empfehlung einen Anstieg der Totgeburtenrate unter Mefloquinprophylaxe innerhalb einer Studie feststellen. Eine 1998 veröffentlichte Kontrollstudie mit 1627 Frauen zur Evaluierung der Teratogenität von Lariam[®] ergab im Vergleich zur allgemeinen Population keine erhöhte Rate kongenitaler Malformationen (4%). Eine in Tierversuchen festgestellte Teratogenität von hochdosiertem Lariam[®] konnte beim Menschen nicht nachempfunden werden. Dennoch empfehlen die Autoren Frauen im gebärfähigen Alter, eine Schwangerschaft bis drei Monate nach der letzten verabreichten Dosis zu verhüten (Vanhouwere et al. 1998). Starr (2000) bezeichnet den bedenkenlosen Einsatz von Mefloquin während der Schwangerschaft noch als unklar – der Großteil vorhandener Daten spreche allerdings für die Anwendbarkeit der Substanz. Die Einnahme der Substanz während der Laktation sei nach Angaben desselben Autors sicher.

Dem Einsatz von **Doxycyclin**[®] während der Schwangerschaft stehen Autoren kritisch gegenüber: Tetrazykline bilden einen stabilen Kalziumkomplex, dessen Einlagerung das Längenwachstum von Röhrenknochen vermindert. Außerdem kommt es zu Verfärbungen des Zahnschmelzes beim Fetus und Neugeborenen, da die Mineralisation der sekundären Dentition (bleibende Zahngeneration) erst mit etwa neun bis zehn Jahren abgeschlossen ist (Starr 2000; Holzer 1990). Die Substanz ist plazentagängig (Posner et al. 1954). Starr (2000) rät von dem Einsatz von Tetrazyklinen während der Schwangerschaft ab. Obwohl das Neugeborene nur minimale Mengen von Tetrazyklin durch die Exkretion der Substanz mit der Muttermilch aufnimmt (Posner et al. 1954), sollte vom Einsatz während der Stillperiode abgesehen werden (Starr 2000).

Auch **Sulfadoxin**, sowie andere Langzeitsulfonamide sollten entgegen fehlender Hinweise in der Packungsbeilage der Präparate laut Holzer (1990) nicht im letzten Drittel der Schwangerschaft verabreicht werden, da eine Frühgeburt und postnataler Ikterus Folge sein können.

Reisinger et al. (2001) und Bucklitsch et al. (1999) empfehlen, die Prophylaxe ein bis zwei Wochen vor Einreise in ein Endemiegebiet zu beginnen und die **Anwendungsdauer** bis vier Wochen nach der Ausreise einzuhalten. In älterer Literatur ist die Empfehlung zu finden, die Einnahme bis hin zu sechs bis acht Wochen nach der Ausreise weiterzuführen (Amin 1979). Zumal Frauen in der Postpartumperiode besonders gefährdet sind, schlägt Nahlen (2000) eine Einnahme der Prophylaxe bis mindestens zwei Monate nach der Niederkunft vor.

Da Schwangere in Endemiegebieten eine hohe Prävalenz gegenüber Malaria aufweisen, sieht die WHO-Initiative „Roll Back Malaria“ für Frauen, die in gefährdeten Gebieten zu Hause sind, eine medikamentöse Maßnahme während der Gravidität vor. Hierbei soll den Frauen jeglicher Parität zweimal während der Schwangerschaft eine prophylaktische Malariatherapie mutmaßlich

verabreicht werden (**IPT** = intermittent presumptive treatment), um das Risiko einer Malariainfektion und dessen Folgen auf Mutter und Kind zu reduzieren (Holtz et al. 2004; Staalsoe et al. 2004). Die erste Kur soll im zweiten Trimester (zwischen der 16. und 27. Woche), die zweite im dritten Trimester (zwischen der 28. und 34. Woche) der Gestation erfolgen (van Eijk et al. 2004). Eingesetzt werden bei der IPT therapeutische Dosen der Substanzkombination **Sulfadoxin-Pyrimethamin** (Guyatt et al. 2004), Parise et al. (1998) zu Folge benötigen HIV-positive Schwangere zusätzliche Kuren. Studien in Malawi und Kenia zum Einsatz der Methode erwiesen sich als effektiv: Mütterliche Anämien, plazentarer Parasitämien und Entwicklungen eines LBW waren deutlich vermindert (Verhoeff et al. 1998; Parise et al. 1998; Deen et al. 2001). Auch van Eijk et al. (2004) stellen in einer kenianischen Kohortenstudie mit 2302 Fällen fest, dass der Einsatz von IPT die Häufigkeit von plazentarer Malaria und das Auftreten von LBW vermindert. Shulman et al. (1999) beschreiben eine kenianische Studie, in der durch IPT die Prävalenz schwerer Anämien bei Primigravidae um 39% reduziert werden konnte. Zudem wurden innerhalb der Studie weniger stark reduzierte Geburtsgewichte mit IPT beobachtet. Shulman et al. (1999) bezeichnen IPT als eine effektive und praktikable Strategie, das Risiko zur Ausbildung einer schweren Anämie als Folge einer Malaria während der Schwangerschaft zu reduzieren. Auch Staalsoe et al. (2004) befürworten den Einsatz der IPT, merken jedoch an, dass Sulfadoxin-Pyrimethamin einen reduzierenden Effekt auf die Bildung von VGA-spezifischer IgG hat.

Die WHO empfiehlt die IPT als Maßnahme in den Regionen, in denen chloroquinresistente Stämme von *P. falciparum* anzutreffen sind (WHO 2000). Die IPT stellt somit eine Alternative zur wöchentlichen Prophylaxe mit Chloroquin dar (Nahlen 2000). Das gegenwärtige Ziel afrikanischer Staatsregierungen ist eine Versorgungsrate bei schwangeren Frauen mit Chemoprophylaxe oder IPT von 60% bis zum Jahr 2005 zu erreichen (Holtz et al. 2004). Vor allem ländlich gelegene Geburtskliniken bedürfen einer

Versorgung mit IPT (van Eijk et al. 2004). Holtz et al. (2004) berichten von einer in Malawi im Jahr 2000 durchgeführten Studie mit 391 schwangeren Frauen zur Evaluation von Akzeptanz und Nutzung der von Kliniken angebotenen IPT-Maßnahmen: 90,2% der Frauen waren über die Empfehlung einer zweimaligen Verdachtstherapie während der Gravidität aufgeklärt, jedoch nur bei 36,8% der Schwangeren wurde die IPT vollständig mit zwei Kuren durchgeführt. Vor allem multigravide Frauen waren unter den Frauen, die die Einnahme der empfohlenen Medikamente vernachlässigten. Eine Relation zum Ausbildungsstand, Alter, Geschlecht oder Wohnort innerhalb des Endemiegebietes konnte nicht hergestellt werden. Eine ähnliche Studie, die 2001 in Kenia durchgeführt wurde, ermittelt, dass nur 5% einer untersuchten Frauengruppe zwei Kuren einer IPT erhielten. Immerhin 14% der Frauen hatten eine Kur der Verdachtstherapie ausgeführt (Guyatt et al. 2004). Guyatt et al. (2004) üben in diesem Zusammenhang Kritik an den lokalen Geburtskliniken, die über die empfohlenen Maßnahmen aufgeklärt sind.

Ein Problem stellt die zunehmende Resistenzentwicklung von Sulfadoxin-Pyrimethamin dar – Deen et al. (2001) weisen auf die Notwendigkeit von alternativen Wirkstoffkombinationen und Kuren während der Schwangerschaft hin. Die Autoren beschreiben **Artesunat** als vielversprechenden Kombinationspartner **mit Sulfadoxin-Pyrimethamin**. Eine mit 287 Schwangeren aus Gambia durchgeführte Studie ergibt keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Effekte – dennoch ist bisher in der Literatur nur wenig Information zum sicheren Einsatz der Kombination vorzufinden.

Auch im Jahre 2004 sind nach wie vor keine **Impfstoffe** zum globalen Einsatz synthetisiert worden und der Kampf gilt weiterhin der Findung spezifischer Zielstrukturen. Craig (2004) berichtet über rasante Fortschritte im Bereich der Immunprophylaxe bei Malaria, insbesondere im Hinblick auf Schwangerschaft, in den letzten fünf Jahren. Taylor et al. (2004) beschreiben das vielversprechende Zielpotential im Merozoitenoberflächenantigen 1

(MSP1) und im plazentaren CSA-Rezeptor. Die Autoren sehen gerade im Hinblick auf die Versorgung schwangerer Frauen eine vielversprechende Möglichkeit auf die Entwicklung einer wirksamen Immunprophylaxe. Craig (2004) gibt an, das Eintreten in die klinische Testphase stehe bevor.

4.6.3 Therapie bei Schwangeren

Um einen komplikationsreichen Verlauf einer Malaria bei der Schwangeren und einen negativen Effekt auf das Kind zu verhüten, sind die frühe Diagnose und die sofortige Einleitung einer Therapie von höchster Wichtigkeit (Diro et al. 1982; Kochar et al. 1998). Obwohl Malarizide plazentagängig sind und einige Substanzen teratogenes Potential haben, überwiegen in der Regel die Vorteile einer Therapie die damit verbundenden Risiken – vor allem wenn es sich um eine Falciparum-Malaria handelt (Winstanley 1998).

Chloroquin gilt als das am wenigsten teratogen wirkende Malariatherapeutikum. In der Literatur sind trotz langjähriger, breitflächiger Anwendung keine Hinweise auf fruchtschädigende Effekte zu finden (Winstanley 1998; Wolfe et al. 1985; Steketee et al. 1996). Chloroquin wird als Mittel der Wahl bei Malariaformen, die durch *P. ovale*, *P. vivax* oder *P. malariae* induziert werden, empfohlen (Winstanley 1998; Markwalder et al. 1998). Im Hinblick auf die Resistenzentwicklung von *P. falciparum* gegenüber Chloroquin, wird die Substanz nicht zur Anwendung bei Malaria tropica empfohlen (Winstanley 1998). Markwalder et al. (1998) bemerken, dass es keine systematische Studie zur Sicherheit des Chloroquin während der Schwangerschaft gibt. Das Medikament figuriert deswegen auf der „Liste C“. McGready et al. zeigen jedoch 2002 in einer thailändischen Studie die Sicherheit von Chloroquin im Einsatz im ersten Trimenon.

Wie auch im Einsatz als Chemoprophylaktikum empfehlen Diro et al. (1982) die **Supplementation der Chloroquintherapie mit Primaquin**. Die Therapie kann nur im Falle einer Infektion, die nicht durch chloroquinresistente Plasmodien verursacht wird, zur Anwendung kommen. Der Autor empfiehlt

eine initiale orale Gabe von 600 mg Chloroquinphosphat, gefolgt von 300 mg nach sechs, 24 und 48 Stunden.

Nach einer mit Chloroquin oder Chinin durchgeführten Malariatherapie empfehlen Markwalder et al. (1998) eine bis zur Entbindung fortgeführte Chemosuppression mit Chloroquin (100 mg/d). Falls eine partielle Resistenz gegenüber der Therapie besteht, soll somit weiteren Anfällen während des restlichen Schwangerschaftsverlaufes vorgebeugt werden.

Chinin ist, wie bereits erwähnt, das Mittel der Wahl bei komplizierter Malaria tropica. Markwalder et al. (1998) räumen ein, dass es auch beim Chinin keine offiziellen Studien gibt, die einen bedenkenlosen Einsatz des Therapeutikums bei Schwangeren absichern. Zumal die langjährige Erfahrung mit der Anwendung der Substanz weder embryotoxische, noch teratogene Effekte auf das ungeborene Kind erkennen lassen, empfehlen Markwalder et al. (1998) den Einsatz von Chinin im Bedarfsfall in allen Schwangerschaftsstadien – gefährliche Auswirkungen einer Falciparum-Malaria rechtfertigen den Einsatz. McGready et al. (2002) finden in einer Studie mit 300 thailändischen Frauen, die im ersten Trimenon schwanger sind, keine Evidenz für eine mit Quinin zusammenhängende Teratogenität. Auch negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang stellen die Autoren nicht fest und schlussfolgern, dass Quinin in den üblichen therapeutischen Dosen sicher verabreicht werden kann.

Dennoch sind vor allem in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts Berichte entstanden, die dem Chinin negative Effekte auf das ungeborene Kind zuschreiben. Diskutiert wurde das neurotoxische Potential von Chinin im Hinblick auf Hör- und Sehnerventwicklungen (Forbes 1940; Lenz 1966; Marshall Taylor 1934; West 1938; McKinna 1966). Befürchtungen, ob Chinin in der Spätschwangerschaft eine frühzeitige Wehentätigkeit stimuliert, werden von Looareesuwan et al. (1985) entkräftet. Sartelet et al. (1997) beschreiben

die Persistenz von *P. falciparum* in der Plazenta nach durchgeführter Chinintherapie. Ähnliche Persistenzen wurden auch in der Anwendung von Chinin im kombinierten Einsatz mit anderen Substanzen nachgewiesen (Procop et al. 2001).

Da die Kombination von Chinin mit **Tetracyclin** bei Schwangeren nicht angewendet werden sollte, sind in der Literatur Empfehlungen hinsichtlich der **Kombination mit Clindamycin** zu finden (Mordmüller et al. 1998). Wird Chinin nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit Clindamycin verabreicht, so kann die Therapie auf vier Tage (ausgehend von sieben Tagen bei Monotherapie) verkürzt werden (Kremsner et al. 1995). McGready et al. (2001) sprechen hingegen von der Notwendigkeit einer siebentägigen Kur. Die Autoren sehen in der Kombination Chinin-Clindamycin ein Potential im Einsatz bei Schwangeren, die auf Artemisin- und Quininmonotherapien nicht ansprechen.

Im Falle einer vorliegenden Chloroquinresistenz, empfehlen Diro et al. (1982) den kombinierten Einsatz von **Quinin/Pyrimethamin/Sulfadiazin**: Oral verabreicht werden dreimal täglich 650 mg Quinin für zehn Tage, zweimal täglich 25 mg Pyrimethamin für drei Tage und viermal täglich 500 mg Sulfadiazin für fünf bis zehn Tage. Auch beim Chinin ist das Thema Resistenzentwicklung problematisch. Beispielsweise im nordwestlichen Thailand wurden beim Einsatz von siebentägigen Chininkuren nicht die gewünschten Therapieerfolge erzielt (McGready et al. 2000; McGready et al. 1998).

Mefloquin kann in der Behandlung von unkomplizierter Malaria während der Schwangerschaft in Gebieten mit vorliegenden Resistenzen von *P. falciparum* gegenüber Chloroquin als Alternativmedikament eingesetzt werden. Phillips-Howard et al. (1996) bezeichnen Mefloquin als eine akzeptable Wahl. Hohe Konzentrationen von Mefloquin haben im Tierversuch teratogene Wirkung

gezeigt, klinische Erfahrungen bestätigen diesen Effekt jedoch am Menschen glücklicherweise nicht (Markwalder et al. 1998). Auch Winstanley (1998) gibt an, das Nichtbestehen einer Teratogenität für Mefloquin sei evident. Der Literatur zu Folge gilt der therapeutische Einsatz von Mefloquin ab dem zweiten Drittel der Gravidität als sicher (Vanhouwre et al. 1998; Nosten et al. 1994).

Nosten et al. berichten 1999 über Wirksamkeit und Effekte des Mefloquin auf Mutter und Kind innerhalb einer Studie an der westthailändischen Grenze – ein Gebiet in dem multiresistente Plasmodienstämme anzutreffen sind. Zwar nimmt den Ergebnissen der Studie zu Folge das Mefloquin keinen Einfluss auf Aborten-, LBW- oder Malformationsraten beim Neugeborenen, auf die Prävalenz von Totgeburten hingegen schon. In der Studie wurden Schwangerschaftsausgänge bei Frauengruppen verglichen, die jeweils mit Mefloquin, Quinin oder anderen Antimalariamitteln während der Schwangerschaft behandelt wurden.

Gestationsstadium, Malariatherapie	Prävalenz Totgeburten in Prozent
Von -3 Mon. bis Empfängnis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mefloquin allein oder in Kombination ▪ vs. Quinin allein ▪ vs. andere Therapeutika ▪ vs. keine Malaria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,6 ▪ 3,0 ▪ 2,0 ▪ 1,8
Von Empfängnis bis 4 Mon. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mefloquin allein oder in Kombination ▪ vs. Quinin allein ▪ vs. andere Therapeutika ▪ vs. keine Malaria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6,9 ▪ 0,8 ▪ 0,9 ▪ 1,8
Von 4 Mon. bis Geburt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mefloquin allein oder in Kombination ▪ vs. Quinin allein ▪ vs. andere Therapeutika ▪ vs. keine Malaria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6,7 ▪ 1,5 ▪ 1,4 ▪ 1,8

Abb. 20: Totgeburtenprävalenz in verschiedenen Gestationsstadien
(in Anlehnung an: Nosten et al. 1999)

Aus Abbildung 20 ist deutlich zu ersehen, dass eine Mefloquintherapie bei Schwangeren mit einem signifikant vergrößerten Totgeburtensrate in Verbindung gebracht werden kann (Nosten et al. 1999). McGready et al. (1998) bezeichnen die Wirksamkeit von einer Monotherapie mit Mefloquin als unbefriedigend. Eine Studie mit Schwangeren in Thailand zeigt eine Therapieversagerrate von insgesamt 34%.

Auch die Kombination **Pyrimethamin-Sulfadoxin** gilt als während der Schwangerschaft gegen die unkomplizierte Malaria tropica einsetzbar. Eine teratogene Wirkung in der Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt (Winstanley 1998).

Atovaquon plus Proguanil stellt ein noch recht neues Medikament in der Malariatherapie und -prophylaxe dar – Erfahrungen in Bezug auf die unbedenkliche Anwendung der Substanzkombination bei schwangeren Frauen liegen Reisinger et al. (2001) zu Folge noch nicht ausreichend vor. Im Tierversuch konnten keine negativen Effekte auf die intrauterine Frucht beobachtet werden, Markwalder et al. (1998) räumen jedoch ein, dass formelle Studien am Menschen weder im Hinblick auf Sicherheit, noch auf Nutzen des Präparates, existieren. Selbige Autoren sehen den Einsatz auf Fälle multiresistenter Falciparumstämme beschränkt.

Ob **Artemisine** gefahrlos schwangeren Frauen verabreicht werden können, wird in der Literatur als noch unklar dargestellt. Zumal Artemisine eine wertvolle Wirkstoffgruppe in Zeiten der Chloroquinresistenz darstellen, untersuchen McGready et al. in einer Studie mit 461 Schwangeren in Thailand die Einsetzbarkeit von Artemether und Artesunat: Die Autoren beschreiben eine gute Verträglichkeit der verabreichten Substanzen und stellen keine Hinweise für negative Effekte auf den Fetus fest. Bei Primärinfektionen sei im Hinblick auf letalen Schwangerschaftsausgang die Versagerrate der Artemisine bei 6,6%. Wird erst sekundär bei einer Reinfektion mit

Artemisinen behandelt, so ist die Rate auf 21,7% erhöht. McGready et al. (2001) merken jedoch an, dass noch weitere entsprechende Studien erforderlich sind, um Artemisine als während der Schwangerschaft bedenkenlos einzusetzende Therapeutika zu deklarieren. Aktuelle Empfehlungen der WHO (www.who.org) zufolge gelten Artesunat und Artemether als Mittel der Wahl bei der Therapie komplizierter *M. tropica* während des zweiten und dritten Trimesters. Vorteile gegenüber der Chinintherapie liegen in der nicht auftretenden Hypoglykämie und Hyperinsulinämie. Daten zur Einsetzbarkeit im ersten Trimenon sind noch mangelhaft erfasst.

Markwalder et al. (1998) stufen Artemisine als bei Schwangerschaft kontraindiziert ein. Grund für die vorherrschende Skepsis der Fachwelt gegenüber den Artemisinen sind das nur vereinzelte Vorhandensein von Berichten zur Sicherheit der Artemisine während der Schwangerschaft (Deen et al. 2001). Zudem sind Reporte über fetale Resorptionen im Tierversuch bei nur geringer Anwendungsdosis in der frühen Schwangerschaft erschienen (McGready et al. 1998; Wang 1989). Evidenz für teratogene oder mutagene Effekte der Artemisine gibt es nicht (McGready et al. 2001).

Zur Sicherheit von **Amodiaquin** während der Schwangerschaft liegt wenig Information vor. Zumal nur sehr wenige Studien zu diesem Thema weltweit durchgeführt wurden, besteht ein großer Bedarf an Informationen bezüglich der Sicherheit und der Verträglichkeit von Amodiaquin. Eine Befürwortung des Einsatzes von Amodiaquin während der Schwangerschaft kann derzeit nicht formuliert werden – dennoch haben einige afrikanische Staaten begonnen, das Präparat als Ersttherapeutikum anzuwenden (Thomas et al. 2004).

Brabin et al. berichten 2004 über eine Studie mit 924 Schwangeren zur Sicherheit und Wirksamkeit von **Dapsone** bei einer Malariainfektion während

der Schwangerschaft. Bisher vorhandene Daten werden als limitiert bezeichnet. Langzeitanwendungen des Medikamentes können milde Formen der Hämolyse verursachen. Bei HIV-positiven Patienten ist der Einsatz aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Dapson möglicherweise risikobehaftet. Zumal die Autoren mütterliche Toleranz gegenüber der Substanz und weniger stark reduzierte Geburtsgewichte im Einsatz von Dapson beobachtet haben, empfehlen sie, die Anwendung von Dapson als Alternativmöglichkeit in Betracht zu ziehen.

Nicht nur bei der Prophylaxe, sondern auch in der therapeutischen Anwendung gilt **Doxycyclin**[®] während einer Schwangerschaft als nicht empfehlenswert. Markwalder et al. (1998) zu Folge ist Doxycyclin[®] ein nicht bei Schwangerschaft einzusetzendes Mittel.

Ob **Halofantrin** uneingeschränkt während der Schwangerschaft empfohlen werden kann, scheint unklar zu sein. Phillips-Howard et al. (1996) beschreiben das Datenangebot als limitiert. Für Markwalder et al. (1998) ist Schwangerschaft eine Kontraindikation für den Einsatz von Halofantrin.

Wie bereits erwähnt werden mit der **Muttermilch** nur sehr geringe Dosen verabreichter Malariamedikamente an Neugeborene abgegeben. In der Literatur sind keine Reporte bekannt, die eine negative Wirkung bei der Exkretion geringer Mengen von Chloroquin, Chinin oder Mefloquin bei gestillten Kindern beschreibt (Markwalder et al. 1998).

4.6.4 Therapie bei kongenitaler Malaria

Obwohl keine klinischen Studien den Sachverhalt belegen, sind Zucker et al. (1993) der Meinung, dass das Neugeborene einer Mutter, die während des Geburtsverlaufes unter Fieber und Parasitämie leidet, mit Verdacht auf Malaria behandelt werden sollte.

Bei einer vorliegenden Parasitämie unter 5% können Viraraghavan et al. (2000) zu Folge Chemotherapeutika oral verabreicht werden. Liegt die Parasitämierate bei 5% oder höher, bedarf es einer intravenösen Therapie mit Quinindiglukonat. Eine Austauschtransfusion sollte erwogen werden, liegt eine Parasitämie von über 10% vor. Dosierungen werden von den Autoren wie in Abbildung 21 aufgeführt angegeben. Die Autoren empfehlen zudem eine strenge Nachsorge von Mutter und Kind um eine Eradikation des Erregers sichern zu können: nach der ersten und der vierten Woche nach Beendigung der Therapie sollte der Grad der Parasitämie bestimmt und ein Blutbild erstellt werden (Viraraghavan et al. 2000).

Bei mit Chloroquin behandelbaren Stämmen	Orale Gabe von Chloroquinphosphat (10 mg/kg; nach 6, 24 und 48 Stunden 5 mg/kg)
Bei gegenüber Chloroquin resistenten Stämmen	Orale Gabe von Quininsulfat (25 mg/kg/d in 3 Dosen für 5 Tage) und Clindamycin (20-40 mg/kg/d in 3 Dosen für 5 Tage)
	Oder: Quininsulfat und Fansidar (am letzten Tag der Quinintherapie eine Viertel Tablette)

Abb. 21: Therapie der kongenitalen Malaria

(in Anlehnung an: Viraraghavan et al. 2000)

5. Diskussion

Die Malaria ist eine für den Menschen gefährliche Infektionskrankheit in subtropischen und tropischen Regionen der Erde. Insbesondere für schwangere Frauen stellt die Erkrankung eine große Gefahr dar – sowohl die werdende Mutter, als auch der Fetus, sind einer lebensbedrohlichen Situation ausgesetzt. Zunehmende Resistenzentwicklungen gegenüber Malariziden weltweit, die veränderte Immunsituation einer schwangeren Frau und die eingeschränkte Auswahl schwangerschaftsverträglicher Prophylaktika und Therapeutika bilden die Kernproblematik bei der Prevention und Beherrschung der Malariainfektion während einer Schwangerschaft. Hinzu kommen bestehende Aufklärungsdefizite bei der in endemischen Gebieten heimischen Bevölkerung, eine unzureichende Versorgung der Geburtskliniken mit Medikamenten und eine mangelhafte Übermittlung von entsprechendem Fachwissen.

Nach umfangreicher Durchsicht relevanter Fachliteratur, die zwischen den Jahren 1915 und 2005 erschienen ist, stellt sich die Malaria während der Schwangerschaft als ein in vielen Aspekten noch unzureichend ergründetes Thema dar. Aus kontrollierten Studien liegen uns Informationen zu Prävalenz, Inzidenz, Auswirkungen der Infektion und Therapiemöglichkeiten vor. Der Pathomechanismus der Malaria während der Gravidität, plazentare Reaktionen und die Veränderungen im Bereich der allgemeinen und organspezifischen Immunologie bieten noch viel Stoff für Diskussionen und können als bisher unbefriedigend durchdrungen formuliert werden. Hierzu wurden in der Arbeit widersprüchliche Meinungen innerhalb der Fachwelt zitiert die im Folgenden gegenübergestellt werden sollen.

Autoren sind sich einig, dass Schwangere eine eindeutig erhöhte **Prädisposition** gegenüber der Malaria haben, einen intensiveren Krankheitsverlauf als nichtschwangere Frauen erleiden und dass Parasitämien signifikant häufiger und auch in höherem Ausmaß vorzufinden sind.

Innerhalb der Gruppe der Schwangeren sind insbesondere Frauen, die in Gebieten mit geringer Transmissionsrate zuhause sind, gefährdet, an Malaria zu erkranken. Außerdem sind Primigravidae einem größeren Infektionsrisiko ausgesetzt als multipare Mütter – ein Aspekt, den die Autoren Granja et al. (1998), Singh et al. (1999), Kochar et al. (1998), McGregor et al. (1984) und Nosten et al. (1999) eindeutig in Studien feststellen und formulieren.

In der Literatur wird einheitlich beschrieben, dass sich die Empfänglichkeit der Schwangeren gegenüber einer Malariainfektion im Verlauf der Gestation verändert. Zu dem Thema, in welcher Schwangerschaftsphase die Inzidenzrate am höchsten ist, werden verschiedene Ergebnisse vertreten. Bray et al. (1979), Perlmann et al. (2002) und Menon et al. (1972) sind der Ansicht, eine Frau während der ersten Schwangerschaftshälfte sei besonders gefährdet. Diagne et al. (2000) sieht einen steten Anstieg des Infektionsrisikos mit zunehmendem Schwangerschaftsfortschritt bis hin zur Postpartumperiode. In der Literatur ist jedoch zumeist die Meinung vertreten, dass das zweite Trimester der Gestation als die Phase mit der höchsten Empfänglichkeit gegenüber einer Malariainfektion bezeichnet werden kann. Hierzu wurden die Autoren Kochar et al. (1998), Nair et al. (1993) und Singh et al. (1995) zitiert.

Govere et al. (1999) sehen keine Einflussnahme im Alter der Schwangeren auf die Prävalenz einer Infektion - Informationen hierzu werden jedoch nur aus der Auswertung einer einzigen Studie bezogen. Rogerson et al. (2000) und Ahmed et al. (2002) hingegen können mit spezifischen Studien eine erhöhte Prävalenz bei Teenagern und jungen Frauen belegen.

Der Pathomechanismus, welcher der gesteigerten Prävalenz schwangerer Frauen gegenüber einer Malariaerkrankung zugrunde liegt, konnte bisher nicht vollständig ergründet und dargestellt werden. Unterschiedliche Erklärungsmodelle wie die Cortisolhypothese (McGregor 1984; Vlugels et al. 1989; Mutabingwa et al. 1993; Bouyou-Akotet et al. 2004) oder die

Prolaktinhypothese (Pearson 2001) sind in der Literatur zu finden. Wissenschaftlich belegt hierzu ist lediglich die Tatsache, dass die zelluläre Immunantwort während der ersten Schwangerschaftshälfte reduziert abläuft und die Frauen in einen vulnerablen Zustand versetzt.

Eine zufriedenstellende Erklärung konnte auch für die gesteigerte Affinität der *Anopheles gambiae* gegenüber schwangeren Frauen bisher nicht formuliert werden. Ansätze liegen in einer erhöhten Körpertemperatur, einer vermehrten Absonderung von Expirationsluft und in Veränderungen im Verhalten der Schwangeren. Der genaue Mechanismus gilt als noch nicht umfassend verstanden, das Bestehen einer gesteigerten Affinität der Insekten gegenüber Schwangeren hingegen als erwiesen.

Die **Auswirkungen einer Malariainfektion** sind **bei Schwangeren** schwerwiegender als bei Nichtschwangeren – ein Problem, das folglich auch das ungeborene Kind belastet.

Schwangere Frauen erleben eher einen komplikationsreichen Verlauf und weisen höhere Parasitämieraten auf als Nichtschwangere. Die Entwicklung schwerer Anämien bildet das zentrale Problem einer während der Schwangerschaft erworbenen Infektion. Autoren sind sich über die erhöhte Prävalenz von Anämien in diesem Zusammenhang einig, die Aussagen bezüglich Inzidenzraten, Ausmaß und Folgen einer Anämie werden geringfügig unterschiedlich beschrieben. Reduzierte Hämoglobinwerte werden von den Autoren Kochar et al. 1999, Shulman et al. 1996 und Mockenhaupt et al. 2000 mit Werten zwischen 5 und 11 g/dl angegeben – Ursachen für die Diskrepanz liegen vermutlich in der Erhebung verschiedener Studien, welche sich in Lokalisation (Asien vs. Afrika) und Umfang unterscheiden. Mittelwertig kann von einem Hämoglobinwert von unter 9 g/dl ausgegangen werden. Singh et al. (1999) bezweifeln eine Involvierung der Malaria bei der Entstehung einer mütterlichen Anämie, können ihre Aussage jedoch nicht

wissenschaftlich belegen. Grundsätzlich hat sich in der Fachwelt die Meinung gefestigt, dass Schwangere gegenüber einer malaria-assoziierten Anämie prädisponiert sind und dass dieses Phänomen mit stark erniedrigtem Hämoglobinspiegel einhergeht.

Weitere Manifestationen der Erkrankung bei Schwangeren sind die Entwicklung einer zerebralen Malaria und das Auftreten einer Hypoglykämie. Vereinzelt wird auch das ARDS-Syndrom und eine Postpartum Hämorrhagie als Folge einer Malariainfektion während der Schwangerschaft beschrieben (Kochar et al. 1998).

Als wichtigster Aspekt muss in diesem Zusammenhang die maternale Mortalität angesehen werden. Obwohl vereinzelt Berichte und Studien das Bestehen einer Relation zwischen Malaria während der Schwangerschaft und einem erhöhten Mortalitätsrisiko der Mutter verneinen (Bruce-Chwatt 1977; Edington et al. 1969; McGregor 1984), sind sich die meisten Autoren der Fachwelt einig, dass eine Malariainfektion während der Schwangerschaft mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei betroffenen Frauen einhergeht. Angaben über das Ausmaß der Risikoerhöhung variieren stark: Es wurden Studienergebnisse zitiert, die eine erhöhte Letalitätsrate von ca. sieben bis 38% ergaben (Kochar et al. 1998; Reisinger et al. 2001; Craig 2004; Van Hung 1951; Menon 1972; Sholapurkar et al. 1988; Nair et al. 1993; Singh et al. 1995; Hammerich et al. 2002). Die WHO (1990) berichtet von einer zweifachen bis zehnfachen Sterberate bei schwangeren Malariapatientinnen im Vergleich zu nichtschwangeren Infizierten. In der Fachliteratur überwiegt folglich deutlich die Meinung, dass eine Malariainfektion während einer Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko der maternalen Morbidität einhergeht.

Im Laufe der letzten Jahre galten Bemühungen der Klärung der Frage, ob und in welchem Ausmass eine HIV-Infektion Einfluss nehmen kann auf Inzidenz

und Verlauf einer Malariaerkrankung. Als vollständig ergründet kann die Thematik nicht erachtet werden, jedoch konnte gezeigt werden dass HIV-positive Schwangere einem höheren Infektionsrisiko gegenüber Malaria ausgesetzt sind. Außerdem weisen sie erhöhte Prävalenz - und Inzidenzraten von Parasitämien und malaria-assoziierten Anämien auf (French et al. 2002; Verhoeff et al. 1999; Steketee et al. 1996; Mount et al. 2004; Van Eijk et al. 2001; Ladner et al. 2002; ter Kuile et al. 2004; Mwapasa et al. 2004). Verschiedene Meinungen und Hypothesen sind bezüglich der erhöhten Empfänglichkeit von HIV-infizierten Schwangeren gegenüber einer Koinfektion mit Malaria in der Literatur vertreten, welche sich zwar nicht widersprechen, bisher jedoch auch nicht zu einem Konzept zusammengeführt wurden: Mount et al. (2004) sehen eine HIV-induzierte Beeinträchtigung der humoralen Immunität als ursächlich an, French et al. (2002) hingegen erwähnen diesbezüglich eine verringerte Aktivität der T-Helferzellen. Ein weiterer Ansatz ist die gesteigerte Anwesenheit des Prolaktins (Pearson 2003). Ter Kuile wiederum beleuchtet die durch eine HIV-Infektion reduzierte Fähigkeit der schwangeren Frau, eine plazentare Parasitämie abwehren zu können. Die Thematik wird voraussichtlich in den kommenden Jahren noch Anlass fachlicher Diskussion sein. Noch ungeklärt ist die Frage, ob eine Malariainfektion die Transmissionsrate des Virus von der Mutter zum Kind beeinflussen kann. Hierzu wurden Vermutungen geäußert, dass die Transmissionsrate der HIV-Erkrankung durch eine Koinfektion mit Malaria erhöht wird (Mwapasa et al. 2004; Tenenbaum 2004).

Die **Auwirkungen einer Malariainfektion auf den Fetus** können in Ausmaß und Art variieren – Einfluss nehmen hierbei Zeitpunkt und Schwere der Infektion der Schwangeren, sowie die Parität. Auch die individuelle Immunsituation der schwangeren Malariapatientin kann sich auf das Effektrisiko für das Ungeborene auswirken.

In der Literatur wird die Entwicklung einer plazentaren Malaria mit einem komplikationsreichen Verlauf einer Malariainfektion bei Schwangeren in Verbindung gebracht. Folge dieser Komplikationsentwicklungen sind Effekte wie Frühgeburt, intrauteriner Tod der Frucht, Abort und Totgeburt, die der Entwicklung einer plazentaren Malaria zugeordnet werden. Diverse Studien wurden diesbezüglich zitiert: Obwohl Ergebnisse quantitative Unterschiede aufweisen, sind sich die Autoren über die negative Beeinflussung des Schwangerschaftsverlaufes und –ausgangs durch eine plazentare Infektion einig (Blacklock 1925; Archibald 1985; Nosten et al. 1991; Jones 1950; Reinhardt et al. 1978; Taufa 1978; Jeliffe 1968; Cannon 1958; McLaren et al. 1962; McGregor 1984). Die Begriffe plazentare Malaria und kongenitale Malaria sollten nicht fälschlicherweise gleichgesetzt werden. Nur bei letztgenannter Bezeichnung spricht man von der angeborenen Form der Infektion – hier wurden tatsächlich Plasmodien während der Schwangerschaft oder während des Geburtsvorganges von der infizierten Mutter auf das Kind übertragen. Bei der plazentaren Malaria hingegen wird die Plazenta von den Erregern befallen – die Ausdehnung der Infektion auf diesen Bereich muss jedoch nicht zwangsläufig bei jeder schwangeren Malariapatientin erfolgen. Ebenso kann eine klinisch unauffällige Schwangere durchaus eine plazentare Malaria aufweisen – ein Phänomen, das schon Anfang der 20. Jahrhunderts bei teilimmunen Frauen in Endemiegebieten beobachtet und beschrieben werden konnte. Die Patientinnen wiesen weitaus höhere Parasitämien in der Plazenta als in der peripheren Blutbahn auf. Was geschieht nun genau bei der plazentaren Infektion? Wahlgren et al. (2000) bezeichnet die exakte Pathologie von *P. falciparum* in der Plazenta als noch nicht vollständig durchdrungen, gerade in den letzten Jahren konnten jedoch bedeutende Fortschritte in der Beleuchtung dieses Themas gemacht werden. Autoren gehen weltweit davon aus, dass bei der plazentaren Malaria lediglich die maternale Plazentaseite infiziert wird. Der intervillöse Raum wird durch befallene Erythrozyten besiedelt, was eine Beeinträchtigung der Nutrition des Fetus und des Gasaustausches zwischen Mutter und Kind nach sich zieht. Die Sequestrierung der infizierten Erythrozyten in der Plazenta erfolgt durch das

Akkumulieren an spezifischen Rezeptoren plazentarer Synzytiotrophoblasten. Chondroitinsulfat A und Hyaluronsäure gelten als wissenschaftlich nachgewiesene Rezeptoren. Variable Oberflächenantigene auf der Außenmembran infizierter Erythrozyten bilden die Bindungsstruktur, die an CSA andocken kann. Diese Erythrozyten sind nur bei schwangeren Frauen anzutreffen. Je nach Autor und Jahrzehnt der Publikation werden deutlich unterschiedliche Angaben zur Prävalenz einer plazentaren Malaria gemacht. Hierbei sollte beachtet werden, dass wir es mit unterschiedlichen Endemiegebieten, heterogenen Studienumfängen und -bedingungen und vermutlich auch mit entwicklungsbedingten Differenzen in der Diagnostik zu tun haben. Angaben zur Prävalenzrate innerhalb der Gruppe von schwangeren Malariapatientinnen reichen von 20 bis 74%. Mit zunehmender Parität vermindert sich die Inzidenz einer plazentaren Malaria – primigravide Frauen sind also gefährdeter, eine plazentare Malaria zu entwickeln als multipare Mütter. Fried et al. (1998) formulieren den Erklärungsansatz, dass die erworbene Immunität gegen bestimmte Phänotypen parasitierter Erythrozyten in der Plazenta gerichtet ist. Maubert et al. (1999) liefern die ergänzende These, dass spezifische Antikörper innerhalb der Plazenta für den Schutz der Multiparen verantwortlich sind.

Ein transplazentarer Transfer von infizierten Erythrozyten und die Entwicklung einer kongenitalen Malaria sind selten. Voraussetzung für eine Infektion ist direkter Kontakt des Kindes mit mütterlichem Blut – dies kann durch intrauterine Manipulationen oder Traumata der Plazenta erfolgen. In Anbetracht der oftmals sehr schweren mütterlichen Parasitämien und plazentarer Infektionen treten Fälle kongenitaler Malaria erstaunlich selten auf. Prozentangaben zur Prävalenz variieren stark zwischen 0,1 und 21 (Nair et al. 1993; Kaushik et al. 1992; Covell 1950; Diro et al. 1982; Reinhardt et al 1978; Bialek et al. 1999), die meisten Ergebnisse sind jedoch im niedrigeren Prozentbereich angesiedelt. Zu differenzieren sind die echten Fälle kongenitaler Malaria von den scheinbaren, bei denen eine postnatale Infektion

durch Anophelen unbemerkt erfolgt. Kinder mit kongenitaler Malaria können ein uncharakteristisches Krankheitsbild und ein breites Spektrum an Symptomen aufweisen – am häufigsten wurden Fieber, Ikterus, Anämie, Hepatosplenomegalie und Erbrechen in diesem Zusammenhang beobachtet. Der Zeitpunkt der klinischen Manifestation ist ebenfalls stark variabel. Innerhalb der zitierten Studien wurden erste Symptome innerhalb der ersten 24 Lebensstunden oder erst Monate nach der Geburt beobachtet. Viraraghavan et al. ermitteln 2000 in einer ausführlich dokumentierten Studie einen durchschnittlichen Manifestationszeitpunkt von 5,5 Wochen postpartum. Die kongenitale Malaria gilt als noch wenig ergründetes wissenschaftliches Feld. Sowohl die starke Symptomvarianz, als auch der Pathomechanismus der Plasmodien im kindlichen Blut sind noch nicht ausreichend verstanden.

Da eine tatsächliche Plasmodienübertragung von der Mutter zum Kind sehr selten passiert, müssen andere Mechanismen ursächlich für die negativen Effekte einer mütterlichen Malaria auf das Kind sein. Denkbar sind eine funktionelle Insuffizienz der Plazenta, die Freisetzung von Toxinen als Folge maternaler Hämolyse oder Auswirkungen mütterlichen Fiebers auf die Frucht. Die Parität ist auch in diesem Zusammenhang maßgeblich für das Ausmaß der fetalen Entwicklungsbeeinträchtigung: mit Zunahme der Parität verringern sich das Risiko eines komplikationsreichen oder letalen Schwangerschaftsverlaufes. Obwohl einige frühe Studien das Zusammenhängen von Malaria und spontanen Aborten nicht ausreichend herstellen, liegt Berichten von Nair et al. (1993), Kaushik et al. (1992), Singh et al. (1999) und Kochar et al. (1998) zufolge durchaus eine Relation vor. Hierbei seien vor allem Frauen gefährdet, die im ersten oder zweiten Trimenon schwanger sind. Verschiedene Theorien werden in der Fachwelt bezüglich der Genese einer intrauterinen Wachstumshemmung vertreten, die sich grundsätzlich nicht widersprechen und möglicherweise Teile einer multifaktoriellen Pathogenese darstellen: Menendez (1995) beschreibt die Beeinflussung des Ernährungstransfers in der Plazenta durch Erythrozytensequestration und die Folgen einer mütterlicher Anämie als

ursächlich, Moormann et al. (1999) halten die verstärkte Bildung von TNF α und IL-8 im Falle einer Malariainfektion für verantwortlich. Eine intrauterine Wachstumshemmung kann ein reduziertes Geburtsgewicht oder auch den Tod der Frucht nach sich ziehen. Das Wissen um die Beziehung zwischen Malaria während der Schwangerschaft und dem Auftreten eines reduzierten Geburtsgewicht ist schon über 50 Jahre alt, in den letzten Jahren wurde jedoch die plazentare Infektion im Speziellen mit der Gewichtsverminderung in Verbindung gebracht. Das Gewicht der betroffenen Neugeborenen ist verschiedenen Studien zufolge um ca. 170 bis 350 g gegenüber Kindern von gesunden Müttern verringert (McGregor 1984; Singh et al. 1999). Die meisten Autoren geben das Gewicht mit unter 2,5 kg an. Obwohl die Wissenschaft schon viele Einblicke auf diesem Gebiet gewinnen konnte, gilt auch dieses Thema als noch nicht vollständig beleuchtet. Weitere Folgen der mütterlichen Malariainfektion können Frühgeburt, intrauteriner Tod der Frucht oder die Totgeburt des Kindes sein. Zwischen Malaria während der Gravidität und dem Auftreten von Totgeburten besteht eine klare wissenschaftliche Relation. Letalgeburten treten vor allem bei denjenigen Frauen auf, die im letzten Trimenon infiziert werden. Die Folgen einer maternalen Malariainfektion auf den Fetus sind also mannigfaltig – Schätzungen jährlicher fetaler, bzw. kindlicher Todesfälle in diesem Zusammenhang belaufen sich zwischen 75000 und 300000 (Steketee et al. 2001; Craig 2004). Die quantitativen Unterschiede begründen sich wahrscheinlich auf die Auswertung verschiedener Daten und Zeiträume, wobei in Anbetracht vieler weltweit unzureichend statistisch erfasster Malariaaktivitäten die aktuelle Schätzung von Craig (2004) mit ca. 300000 Fällen der Wirklichkeit vermutlich am nächsten kommt.

Die Frage nach der gesteigerten Prädisposition Schwangerer gegenüber einer Malariainfektion wurde in den vergangenen Jahren viel diskutiert: Verlieren Schwangere die erworbene **Immunität** oder werden andere Strategien zur Abwehr im Körper der Frau entwickelt? Das Eintreten einer Immunsuppression

während der Schwangerschaft ist grundsätzlich evident. Die kontinuierlich während der Gravidität abnehmende Produktion von Immunglobulin G ist im Zusammenhang mit Malaria besonders zu beachten. In den letzten Jahren wurde belegt, dass im Falle einer Malariainfektion immunologisch eine Verschiebung in der T-Helferproduktion von Th2 zu Th1 erfolgt. Folge ist die Expression von TH1-Zytokinen, die einen negativen Effekt auf den Fetus haben. Außerdem ist die Phagozytoseaktivität im Serum schwangerer Frauen vermindert. Das Konzept der Depression der erworbenen Immunität während der Schwangerschaft (Fievet et al. 1997) wird jedoch schon seit Jahren hinterfragt – die meisten Autoren der Fachwelt gehen nicht von einem kompletten Verlust der erworbenen Immunität aus. Schwangere Malariapatientinnen können nämlich trotz schwerer plazentarer Parasitämien erstaunlich gut die Konsequenzen der Erkrankung limitieren. Außerdem nimmt mit zunehmender Parität die Empfänglichkeit gegenüber Malariainfektionen ab. Autoren gehen davon aus, dass die Plazenta für die Parasiten einen idealen Ort der Replikation bietet, da sie die Erreger von der extrauterinen Immunabwehr abschirmt. Der gebotene Schutz sei jedoch nicht von Dauer, zumal die Plazenta durch die Anwesenheit der Parasiten eine organspezifische Immunantwort induziert. Beschrieben wird die Bildung von spezifischem Immunglobulin G, welches gegenüber den variablen Oberflächenantigenen infizierter Erythrozyten wirksam ist und somit die Zytoadherenz der Erythrozyten an die Chondroitinsulfat A-Rezeptoren hemmt. IgG-Spiegel in der Plazenta sind bei Schwangeren erhöht. Mit zunehmender Parität und folglich häufigerer Reinfektion nimmt den zitierten Autoren zu Folge die Effektivität der lokalen Immunabwehr zu. Dennoch muss das Wissen um den Mechanismus, inwiefern eine Gravidität Einfluss nimmt auf die erworbene Immunität gegenüber einer Malariainfektion, als unvollständig bezeichnet werden. Erwiesen gilt, dass sich Antikörper von der immunkompetenten Mutter zum Kind übertragen und einen Schutz für die ersten Lebensmonate bieten.

Besonderes Interesse wird der **Diagnostik** einer Malariainfektion bei Schwangeren gewidmet. Das Auftreten von schwereren Infektionen und komplikationsreicheren Schwangerschafts- und Geburtsverläufen bei schwangeren Frauen lässt den dringenden Bedarf an zuverlässigen Methoden zum Erregernachweis in der Plazenta der Frau erkennen. Hierzu kann postpartum ein Dicker Tropfen, der aus plazentarem oder cordalem Blut hergestellt wurde, untersucht werden – eine sichere Methode zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer bestehenden Infektion. Viel wichtiger ist jedoch die pränatale Diagnostik einer Malariainfektion. Die Methode des Dicken Tropfen, angefertigt aus peripherem mütterlichen Blut, gilt hier nicht als empfehlenswert. Hier konnten falsch negative Ergebnisse festgestellt werden (Shulman et al. 2001; Leke et al. 1999; Mockenhaupt et al. 2000). Alternativ schlagen Leke et al. (1999) den Nachweis von HRP2 als zuverlässige Methode vor. Nach angestelltem Vergleich bewerten hingegen Mockenhaupt et al. (2002) den PCR-Nachweis gegenüber der Diagnostik mittels Dicker Tropfen oder HRP2-Bestimmung als am sichersten. Auch diagnostische Schnelltests erreichen nicht die Sensitivität und Spezifität der PCR-Methode. Die PCR-Methode wird also in der Literatur als die sicherste und favorisierte Option angesehen, eine plazentare Malaria während der Schwangerschaft nachzuweisen. Da die PCR-Methode aufwändig ist und nicht unter Feldbedingungen durchgeführt werden kann, bietet die polarisierte Mikroskopie eine gute Möglichkeit, die Sensitivität eines mikroskopischen Erregernachweises zu steigern. Zur Bestimmung einer kongenitalen Malaria sind ein hämatologischer Erregernachweis und bildgebende Untersuchungen zur Diagnostik dringend empfehlenswert. Die große Breite an Symptomen, die geringe Anzahl dokumentierter Fälle und eine fehlende Regelmäßigkeit in der klinischen Manifestation erschweren die Diagnosefindung seitens des untersuchenden Arztes. Verschiedene Empfehlungen sind in der Literatur im Hinblick auf einen möglichst präzisen Nachweis der kongenitalen Malaria zu finden. Hubert (1992) sieht Vorteile in der mikroskopischen Untersuchung von nicht nur einem, sondern zwei Blutaussstrichpräparaten peripheren Blutes des

Neugeborenen. Viraraghavan et al. (2000) empfehlen die Analyse cordalen und plazentaren Blutes – im Falle von in der Plazenta vorliegenden Trophozoiten sollte von einer kongenitalen Malaria beim Säugling ausgegangen werden. Die Diagnostik der kongenitalen Malaria gilt noch als Bereich mit Entwicklungspotential – Grund hierfür sind auch die geringe Anzahl weltweit dokumentierter Fälle.

Zur **Therapie** einer Malaria bei Schwangeren kann nicht jedes plasmodienwirksame Präparat zum Einsatz kommen, zumal nur wenige für die fetale Entwicklung als ungefährlich gelten. Für Schwangere ist der therapeutische Rahmen folglich eng gesteckt und erschwert zusätzlich die Medikamentenwahl, die im Hinblick auf die weltweit fortschreitende Resistenzentwicklung der Erreger ohnehin schon eingeschränkt ist. Die Malariatherapie bei Schwangeren stellt in der globalen Malariakontrolle also ein weiteres Problem dar.

Frauen aus nichtendemischen Erdregionen und Kleinkinder sollten Aufenthalte in Gebieten mit Malariaübertragung möglichst vermeiden. Generell gelten der Gebrauch von Repellentien und imprägnierten Bettnetzen und ein vorsichtiges Expositionsverhalten der schwangeren Frau als dringend empfehlenswerte Maßnahmen zur Malariaprevention. Der Einsatz des Repellentiums DEET während der Schwangerschaft wurde bis zum Jahrtausendwechsel als bedenklich formuliert, Grund hierfür waren mangelhafte Kenntnisse über mögliche Auswirkungen auf den Fetus. Seit einer Studie von McGready et al. 2001 wird DEET als sowohl wirksames als auch während der Gravidität verträgliches Mittel zur Abwehr malariaübertragender Anophelen angesehen. Negative Effekte auf Entwicklung oder Wachstum des Kindes konnten nicht festgestellt werden, auch Nebenwirkungen seitens der Mutter blieben aus. Ein ohnehin geringer Absorptionsanteil der auf die Haut applizierten Substanz und das Ausbleiben von Effekten auf Mutter oder Kind lassen einen bedenkenlosen Einsatz während der Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimester auch

im täglichen Gebrauch zu. Initiativen der WHO, die die Verwendung von mit Insektiziden behandelten Bettnetzen in Endemiegebieten fördern, möchten vor allem schwangere Frauen ansprechen, da diese als hochgefährdete Gruppe gelten. Autoren sind sich einig, dass imprägnierte Bettnetze sinnvoll und wirksam in der Malariaprevention angewendet werden können.

Für reisende nichtimmune Schwangere, die sich in endemische Regionen begeben, werden in der Literatur seit Ende der Siebziger Jahre dringende Empfehlungen hinsichtlich der Einnahme einer Chemoprophylaxe gegeben. Mehrere Autoren befürworten auch den Einsatz von Chemotherapeutika für Schwangere, die in endemischen Malariagebieten heimisch sind (Burchard 2000; Steketee et al. 1996; Nahlen 2000). Obwohl Govere et al. (1999) einer grundsätzlichen Notwendigkeit von Chemoprophylaxe nach Auswertung einer südafrikanischen Studie nicht zusprechen, setzt sich in der Fachliteratur die allgemeine Empfehlung zur Einnahme von Prophylaktika durch. Zu beachten sei, dass sich die prophylaktische Wirkung gegenüber der Malaria nicht beim Stillvorgang von der Mutter auf ein Kind übertragen kann. Die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (www.dtg.mwn.de) weist jedoch darauf hin, dass in jedem Einzelfall eine strenge Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen muss und dass für kein Malarizid eine absolute Gewissheit im Hinblick auf die Sicherheit des Kindes bestünde.

Chloroquin gilt in der Literatur als wirksames und während der Schwangerschaft verträgliches Präparat und wird auch offiziell von der WHO zur Chemoprophylaxe während des ersten Trimenons empfohlen (www.who.ch). Die Effektivität der Substanz gegenüber den Erregern konnte in diversen Studien nachgewiesen werden, die Mehrheit von Autoren befürwortet den Einsatz während einer Gravität (Salihu et al. 2002; Diro et al. 1982; Reisinger et al. 2001). Salihu et al. (2002) und Geelhoed et al. (2001) schreiben der Chemosuppression mit Chloroquin eine deutliche Senkung peripherer Parasitämieraten und eine Reduzierung des Anämierisikos bei

Schwangeren zu. Negative Effekte auf den Fetus durch Einnahme einer Chloroquinprophylaxe sind nicht festzustellen. Problematisch sind jedoch Resistenzentwicklungen in endemischen Regionen – hierzu stellen Ahmed et al (2002) eine sudanesische Studie vor, bei der eine 65%ige Versagerquote für Chloroquin errechnet wurde. Empfohlen werden Kombinationstherapien von Chloroquin mit einer Supplementierung. Bouvier et al. (1997) und Holzer (1990) untersuchen und befürworten Proguanil als additives Therapeutikum, Diro et al. (1982) empfehlen die zusätzliche Gabe von Primaquin für die zweiwöchige Einnahme nach Verlassen des Endemiegebietes. Hierbei muss ein G6PD-Mangel ausgeschlossen werden. Bei chloroquinresistenten Stämmen erachten Diro et al (1982) die Supplementierung mit Pyrimethamin als sinnvoll. Da Pyrimethamin als geringgradig teratogen gilt, wird die Substanz in aktuellen Empfehlungen nicht erwähnt. Mefloquin gilt als während der Schwangerschaft verträgliche Substanz, sollte jedoch nicht im ersten Trimester verabreicht werden. Entgegen Berichten von Nosten et al. (1994), die einen Anstieg der Totgeburtenrate in Folge einer Einnahme von Lariam[®] dokumentiert, zeigt die Mehrzahl an Daten, dass Mefloquin während der Gravidität eingesetzt werden kann. Aktuelle Empfehlungen der WHO befürworten den Einsatz von Mefloquin im zweiten und dritten Trimester, raten jedoch von der Anwendung im ersten Trimenon ab (www.who.ch). Auch die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (www.dtg.mwn.de) befürwortet den Einsatz – dennoch sollte die Anwendung nicht als bedenkenlos erfolgen, zumal die absolute Sicherheit des Präparates während der Gravidität als noch nicht geklärt gilt. Frauen sollten bei der Einnahme von Mefloquin darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft bis drei Monate nach der letzten verabreichten Dosis zu verhüten. Zur Einsetzbarkeit von Atoquanon/Proguanil und Artemether/Lumefantrin liegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (www.dtg.mwn.de) und aktuellen Informationen der WHO (www.who.ch) zufolge noch keine ausreichende Datenmenge vor. Der Anwendung von Doxycylin[®] steht die Fachwelt geschlossen kritisch gegenüber. In Anbetracht

der Plazentagängigkeit und der Fähigkeit zur Kalziumkomplexbildung, die Störungen im Längenwachstum der Knochen und in der Zahnschmelzmineralisation bewirkt, gilt Doxycyclin[®] als kontraindiziert. Sulfadoxin wird zwar nicht als Kontraindikation bei Schwangerschaft geführt, dennoch sollte Angaben von Holzer (1990) zu Folge die Einnahme nicht im letzten Trimenon erfolgen. Wie ist jedoch die Situation zu bewerten, wenn eine Frau unter Chemoprophylaxe mit Mefloquin oder Doxycyclin schwanger wird? Zumal Mefloquin im ersten Trimester als nicht empfehlenswert gilt und Doxycyclin eine absolute Kontraindikation darstellt, stellt sich die Frage, ob schwerwiegende Auswirkungen auf das Kind in dieser frühen Entwicklungsphase auftreten können. Die WHO bezeichnen 2005 ein Eintreten einer derartigen Situation nicht als Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch (www.who.ch).

Die generelle Dosierung einer Chemoprophylaxe bei Schwangeren entspricht der Normaldosis für Erwachsene, wird jedoch dem Körpergewicht entsprechend genau berechnet, ebenso wie bei Kindern. Angaben zur Anwendungsdauer der Präparate sind unterschiedlich, die Einnahme sollte in jedem Fall bis mindestens vier Wochen nach Verlassen gefährdeter Regionen erfolgen.

Die IPT (intermittent presumptive treatment) gilt als erfolgreiche und empfehlenswerte Prophylaxemaßnahme, um Schwangere, die in endemischen Regionen heimisch sind, gegenüber einer Infektion zu schützen. Die Verabreichung der Wirkstoffe Sulfadoxin/Pyrimethamin erfolgt zweimalig (während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft) und soll der WHO zu Folge vor allem in Regionen mit chloroquinresistenten Falciparumstämmen zum Einsatz gebracht werden. Erfolge sind ein geringeres Anämierisiko, geringere Prävalenzraten und weniger stark reduzierte Geburtsgewichte der Kinder. Bemühungen afrikanischer Regierungen zur Etablierung der IPT-Methode in weiten Teilen der Endemiegebiete sind ein

viel versprechender Schritt im Kampf gegen die Malaria. Problematisch ist hierbei nicht nur die Bereitstellung der Substanzen, sondern auch die nötige Bevölkerungsaufklärung und Training des medizinischen Personals. Im Angesicht weltweit zunehmender Resistenzentwicklungen ist auch Sulfadoxin/Pyrimethamin vor Verlusten seiner Wirksamkeit nicht gefeit. Vielversprechend kann die zusätzliche Supplementierung mit Artesunat sein.

Eine Beherrschung der Malariainfektion weltweit mittels geeigneter Vakzine wäre gerade im Hinblick auf die Risiken und Folgen bei schwangern Frauen ein großer Schritt nach vorne. Ein Impfstoff steht zwar heute noch nicht zur Verfügung, doch dank lebendiger Forschungstätigkeit konnten erfolgreiche Vorstöße in der Entwicklung geeigneter Substanzen gemacht werden. Ereignisse auf diesem Gebiet werden mit großem Interesse verfolgt, die Bereitstellung eines breitflächig einsetzbaren Impfstoffes wäre ein signifikanter Erfolg in der Geschichte der Malariakontrolle.

Im Falle einer Malariainfektion während der Schwangerschaft sieht sich der behandelnde Arzt vor die schwierige Entscheidung gestellt, ob eine Therapie eingeleitet werden soll und welches Präparat gewählt werden kann. Da verfügbare Malarizide plazentagängig sind, und einige teratogenes Potential aufweisen, ist die Entscheidungsfindung verständlicherweise konfliktreich. Vor allem bei der durch *P. falciparum* verursachten Malariaform - Malaria tropica - überwiegen die Vorteile einer Medikation deutlich die Risiken und Folgen der Infektion bei ausbleibender Therapie. Der Kreis der bei Gravidität zugelassenen Malarizide ist eng, auch hier spielen Resistenzentwicklungen der verschiedenen Plasmodienstämme eine Rolle.

Malaria tertiana et quartana können bei graviden Patientinnen mit Chloroquin behandelt werden. Zur Sicherheit des Chloroquin während der Schwangerschaft gab es bis vor einigen Jahren keine offizielle, systematische Studie, die einen bedenkenfreien Einsatz während der Schwangerschaft

garantiert hätte. Langzeiterfahrungen zeigten jedoch keinerlei fruchtschädigende Auswirkungen. Im Jahre 2002 zeigen McGready et al., dass Chloroquin im ersten Trimenon auf jeden Fall sicher eingesetzt werden kann. In der Literatur wird auch die Supplementierung der Chloroquintherapie mit Primaquin bei der Behandlung der Malaria tertiana et quartana vorgeschlagen. Um Rückfälle bis zur Entbindung zu verhindern, empfehlen Markwalder et al. (1998) eine niedrigdosierte Fortführung der Chemosuppression mit Chloroquin. Bei Fällen komplizierter Malaria tropica kann schwangeren Frauen Chinin in üblicher therapeutischer Dosis verabreicht werden. Obwohl das Chinin heute als in der Gravidität sicher einsetzbar gilt und weder embryotoxische, noch teratogene Effekte in Studien festgestellt wurden, wurden bis Mitte des 20. Jahrhunderts mögliche fruchtschädigende Effekte des Chinin diskutiert. Dem Chinin wurde ein neurotoxisches Potential zugeschrieben, welches beim Embryo die Seh- und Hörnerventwicklung negativ beeinflussen könnte. Mögliche schwere Auswirkungen einer Falciparum-Malaria auf Mutter und Kind und Studien der letzten Jahre, die sich positiv für einen bedenkenfreien Einsatz des Chinin aussprechen, rechtfertigen die Anwendung der Substanz während der Gravidität. Um einer Persistenz der Pp. falcipari infolge einer Chininmonotherapie vorzubeugen, empfehlen einige Autoren, Clindamycin zu supplementieren. Die Kombination bietet ebenfalls eine Alternative zur Artemisintherapie. Angaben zur Dauer der Anwendung variieren zwischen vier und sieben Tagen (Mordmüller et al. 1998; McGready et al. 2001; Kremsner et al. 1995). Bei der Behandlung schwangerer Frauen, die durch chloroquinresistente Plasmodienstämme infiziert wurden, wird in der Literatur die Therapiekombination Quinin/Pyrimethamin/Sulfadiazin empfohlen. Unkomplizierte Fälle der Malaria tropica während der Schwangerschaft können gerade in Gebieten mit chloroquinresistenten Erregerstämmen alternativ mit Mefloquin behandelt werden. Verschiedene Studien belegen die Sicherheit des Mefloquins während der Schwangerschaft und beschreiben die Anwendung vor allem ab dem zweiten Drittel der Gravidität als bedenkenlos (Vanhouwere et al. 1998; Nosten et al. 1994; Markwalder et al. 1998;

Winstanley 1998). 1999 hingegen veröffentlichten Nosten et al. eine thailändische Studie, die dem Mefloquin zwar keinen Einfluss auf Aborten-, LBW- oder Malformationsrate bei Schwangeren zuschreibt, jedoch eine Erhöhung der Totgeburtenrate feststellt. McGready et al. (1998) raten aufgrund aufgetretenen Therapieversagens von der Monotherapie mit Mefloquin ab. Pyrimethamin/Sulfadoxin gilt in der Literatur als während der Gravidität einsetzbar, die Indikation von Atovaquon/Proguanil wird aufgrund fehlender Studien im Hinblick auf Sicherheit während der Gravidität kritisch beurteilt. Ebenso zurückhaltend verhalten sich Autoren bislang bei der Empfehlung von Artemisinin und Amodiaquin. Auch Informationen zum bedenkenfreien Einsatz von Dapson gelten als limitiert. Hämolyse und immunsuppressive Effekte können während der Anwendung auftreten und sich vor allem bei HIV-infizierten Patienten problematisch auswirken. In Anbetracht einer guten Verträglichkeit für Mutter und Kind wird Dapson als Alternativmöglichkeit zur Therapie bei Schwangeren dennoch aufgeführt. Halofantrin und Doxycyclin gelten als während der Schwangerschaft kontraindizierte Präparate.

Auf die Frage besorgter Mütter, ob Malarizide beim Stillvorgang auf das Neugeborene übertragen werden und ob schädigende Effekte für den Säugling auftreten können, kann beruhigt Entwarnung gegeben werden: Exkretionsmengen der Substanzen sind gering und es liegen keine Berichte vor, die Chloroquin, Mefloquin oder Chinin in diesem Zusammenhang eine negative Wirkung zuschreiben.

Nur selten kommen Kinder mit einer intrauterin erworbenen Malariainfektion (kongenitaler Malaria) zur Welt. Aufgrund des seltenen Vorkommens sind die Erfahrungswerte in der Behandlung der kongenitalen Malaria limitiert, dennoch werden in der Literatur erfolgreiche Konzepte zur Beherrschung der Infektion bei den kleinen Patienten bereitgestellt: Liegt eine Parasitämie mit unter 5% vor, so ist eine orale Medikation suffizient. Chloroquin ist Mittel der

Wahl. Liegen jedoch Resistenzen gegenüber Chloroquin vor, sollte auf die Kombination Quininsulfat/Clindamycin oder Quininsulfat/Fansidar ausgewichen werden. Beträgt die Parasitämie beim Neugeborenen über 5%, so gilt die Empfehlung, Quinindigluconat intravenös zu verabreichen. Bei einer Parasitämie von über 10% sollte eine Austauschtransfusion erwogen werden. Hinzu muss eine nachhaltige Eradikation des Erregers bei Mutter und Kind durch strenge Nachsorgekontrolle gesichert werden.

Die Malariainfektion gilt weltweit in Endemiegebieten als ernsthafte Bedrohung für den Menschen und gerade schwangere Frauen sind hoch gefährdet. Wünschenswert wären breitflächige Malariaschutzprogramme in endemischen Zonen, die medizinisches Fachpersonal auf einen aktuellen Wissensstand zu Prophylaxe und Therapie der Malaria bringen, die die Bevölkerung mit preventiven Maßnahmen vertraut machen, die lokale Kliniken mit einem ausreichendem Vorrat an Medikation ausstatten und eine umfassende Versorgung der Bevölkerung mit Prophylaktika ermöglicht. Weiteres Entwicklungspotential in der Malariakontrolle liegt in der Bereitstellung von Vakzinen und ist im Bereich der Vektorenkontrolle zu erkennen. Internationale Bemühungen in der Malariaforschung und bahnbrechende Erkenntnisse der letzten Jahre lassen eine rasante Weiterentwicklung auf diesem Gebiet erwarten.

6. Richtlinien für Malaria in der Gravidität

Schwangere Frauen, die in malariaendemische Gebiete reisen möchten, sollten dringend folgende **ärztliche Empfehlungen** erhalten:

- Grundsätzlich sollen touristische Reisen in Endemiezonen möglichst vermieden werden.
- Eine adäquate Expositionsprophylaxe in Form von imprägnierten Bettnetzen, Repellentien und bedeckender Schutzkleidung muss konsequent durchgeführt werden.
- Eine absolute Schutzgarantie durch Chemoprophylaxe kann nicht gewährleistet werden.
- Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen der Chemoprophylaxe müssen gegeben werden: trotz befürwortender Tendenz besteht letztendlich für kein Medikament die Gewissheit, dass die Einnahme für das Kind unbedenklich ist!
- Eine Übertragung des Infektionsschutzes durch Chemoprophylaxe von stillenden Müttern auf das Neugeborene erfolgt nicht.
- Die Einnahme der Chemoprophylaxe soll bis 4 Wochen nach Rückkehr aus der Infektionsregion fortgeführt werden.

Die Indikation zur **Chemoprophylaxe** muss in jedem Einzelfall nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung und in Abhängigkeit vom Reiseziel (siehe Abb. 12) gestellt werden, in Hochendemiezonen gilt der Einsatz als dringend notwendig.

Präparat	Dosis	Einschränkung
Resochin [®]	5 mg/kg/Woche	Cave: Resistenzentwicklung gegen <i>P. falciparum</i>
Resochin [®] plus Proguanil	3 mg/kg/Tag	nur im 1. Trimenon
Mefloquin	5 mg/kg/Woche	nicht im 1. Trimenon

Abb. 22: Richtlinien für Chemoprophylaxe bei Schwangeren

Eine Schwangerschaft sollte während und bis drei Monate nach der Einnahmeperiode von Mefloquin und Doxycyclin verhütet werden. Ein Abbruch der Schwangerschaft ist bei eintretender Empfängnis unter Chemoprophylaxe nicht indiziert.

Im Falle einer *M. tropica* während der Schwangerschaft sind eine frühe Diagnose und das sofortige Einleiten einer **Therapie** entscheidend – die Risiken einer unterlassenen Behandlung überwiegen signifikant die Nebenwirkungen der Malarizide.

Erkrankung	Malarizid	Dosis	Anmerkungen	
M. tertiana	Chloroquin	600mg initial, 300mg nach 6, 24, 48 h +	Orale Gabe	
M. quartana	+ Primaquin	15mg/d für 2 Wochen		
M. tropica unkompliziert	Mefloquin	750mg initial, nach 8h 500mg, nach 8h 250mg	Cave: neuropsychiatrische Vorerkrankungen	
M. tropica kompliziert	Chinin* + Pyrimethamin + Sulfadiazin	3 x tägl. 650mg für 10 Tage + 2 x tägl. 25mg für 3 Tage + 4 x tägl. 500mg für 5-10 Tage	Parenterale Gabe	Betreuung auf Intensivstation
	Artesunat	4mg/kg KG	Rektale Gabe	Nicht im 1. Trimenon

Abb. 23: Richtlinien für Therapie der Malaria bei Schwangeren

* Chinin steht in Deutschland seit 2003 nicht mehr in der parenteralen Applikationsform zur Verfügung, da die Produktion vom Hersteller mangels wirtschaftlicher Potenz eingestellt wurde. Chininampullen können aus dem

Ausland bezogen werden – im Notfall steht das Präparat bei den deutschen Tropeninstituten auf Abruf zur Verfügung (Adressen unter www.dtg.org).

Während der Stillperiode verabreichte Malarizide werden nur in sehr geringer Menge mit der Muttermilch abgegeben – der Einsatz von Chinin, Chloroquin und Mefloquin gilt als bedenkenfrei.

Zur Erstellung der Richtlinien wurden zum Einen Inhalte aus Artikeln verwendet, die in dieser Arbeit zitiert wurden, zum Anderen aktuelle Informationen der Weltgesundheitsorganisation (www.who.int) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (www.dtg.org) aus dem Internet bezogen.

7. Zusammenfassung

Das Plasmodium falciparum ist Erreger der aus frühester Geschichte bekannten Malaria tropica und stellt auch heute noch eine ernste Bedrohung dar. Ziel dieser Arbeit ist, einen Überblick über Pathologie und Beherrschung einer Malariainfektion zu verschaffen und insbesondere Auswirkungen der Malaria in der Gravidität zu beleuchten.

Die Plasmodien durchlaufen im Wirtsorganismus einen Schizogoniezklus, wobei sie sich innerhalb der Leber von Sporozoiten zu Merozoiten entwickeln (Gewebeschizogonie) und anschließend innerhalb roter Blutkörperchen asexuell vermehren (Blutschizogonie). Folge sind Endothelzytoadherenz und Perfusionsstörungen. Organischämien können Folge sein und einen komplikationsreichen Verlauf der Malaria initiieren. Geschlechtliche Entwicklungsformen (Gametozyten) sind für die Übertragung der Infektion verantwortlich. Personen in Endemiegebieten scheinen eine erworbene Teilimmunität zu entwickeln. Nach langjähriger permanenter Exposition gegenüber Malariaerregern baut sich bei der heimischen Bevölkerung ein immunologischer Schutz auf, der nach Verlassen der Endemieregion unter Wegfall permanenter Reinfektion verloren geht. Diagnostiziert wird die Malaria tropica letztendlich im hämatologischen Erregernachweis: Klassische Methode ist der Dicke Tropfen nach Schilling. Zur Identifizierung der Spezies wird ein Blutaussstrich untersucht. Für Reisende in entlegene Gebiete sind Schnelltests zur Notfallselbsttherapie sinnvoll. In Gebieten mit chloroquinresistenten Plasmodienstämmen ist Mefloquin alternativ in der Therapie der unkomplizierten Malaria tropica einzusetzen. In der Beherrschung komplizierter Krankheitsverläufe gilt Chinin als Therapeutikum der ersten Wahl. Zur Chemoprophylaxe werden je nach Erdregion Chloroquin, Mefloquin, Proguanil kombiniert mit Chloroquin oder Atoquanon/Proguanil empfohlen. Die Prädispositionsrate ist bei Schwangeren erhöht. Für Primigravidae und werdende Mütter im zweiten Trimenon ist das Risiko am größten. Auch teilimmune Frauen aus Endemiegebieten gelten als

hochgefährdet, von einem ganzheitlichen Verlust des Schutzes kann nicht ausgegangen werden. Vielmehr werden im Rahmen einer organspezifischen Immunreaktion in der Plazenta lokal spezifische Immunglobuline vom Typ G exprimiert. Eine diaplazentare Übertragung von Antikörpern von der Mutter zum Kind wird vermutet. Auswirkungen bei der Frau sind hohe Parasitämien und schwere Krankheitsverläufe, bei komplikationsreichem Verlauf kann der maternale Tod die Folge sein. Die fetale Entwicklung und der Schwangerschafts- und Geburtsverlauf werden durch eine Malaria stark gefährdet. Im Falle einer plazentaren Infektion können Aborte, Wachstumshemmungen, Frühgeburten, intrauteriner Tod und Totgeburten auftreten. Wiederum nehmen hier Parität und Gestationsphase Einfluss auf Ausprägung und Risiko. Bei der plazentaren Infektion wird nur die maternale Seite von parasitierten Erythrozyten befallen, welche sich an spezifische Rezeptoren (Chondroitinsulfat A, Hyaluronsäure) anlagern. Eine echte diaplazentare oder perinatale Übertragung der Erreger auf den Fetus geschieht sehr selten (kongenitale Malaria). Symptome beim Neugeborenen variieren stark oder fehlen (Erbrechen, Appetitlosigkeit und Fieber). Postpartal wird die plazentare Infektion mit dem Dicken Tropfen bestimmt, pränatal gilt die PCR-Methode als empfehlenswert. Exposition- und Chemoprophylaxe sind für Schwangere obligat. Chloroquin gilt als verträglich. Aus Gründen der Resistenzentwicklung kann alternativ eine Supplementierung mit Primaquin oder der Einsatz von Mefloquin im zweiten und dritten Trimenon erfolgen. Schwere Formen der Malaria tropica werden mit Chinin therapiert, auch im kombinierten Einsatz mit Pyrimethamin und Sulfadiazin. Als kontraindiziert während der Schwangerschaft gelten Tetrazykline und Halofantrin. Die IPT (Sulfadoxin-Pyrimethamin) erfolgt bei Schwangeren aus endemischen Gebieten zweimalig (im zweiten und dritten Trimenon). Kongenitale Malaria kann mit Chloroquin, oder in Gebieten mit resistenten Erregerstämmen mit Chinin behandelt werden. Aktuelle Bemühungen in der Malariaforschung gelten der Entwicklung eines Impfstoffes, Fortschritte sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

Literaturverzeichnis

1. **Adagu IS, Warhurst DC, Carucci DJ, Duraisingh MT.** Antimalarial drug response of Plasmodium falciparum from Zaire, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 89: 422-425.
2. **Adams ARD; Maegraith BG.** Malaria. In: Blackwell Scientific Publications. *Clinical tropical diseases*. Oxford: 1966. 211-250.
3. **Ahmed SM, Abd Al-Rim SK, Mohamedani AA, Habour AB, Sadek AA.** Malaria parasitemia during delivery. *Saudi Med J* 2002; 23: 684-688.
4. **Akindele JA, Sowunmi A, and Abohweyere AEJ.** Congenital malaria in a hyperendemic area: a preliminary study. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13: 273-276.
5. **Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J, Mandomando I, Spiessens B, Guinovart C, Espasa M, Bassat Q, Aise P, Ofori-Anyinam O, Navia MM, Corachan S, Ceuppens M, Dubois MC, Demoitie MA, Dubovsky F, Menendez C, Tornieporth N, Ballou WR, Thompson R, Cohen J.** Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1411-1420.
6. **Alphay L.** Re-engineering the sterile insect technique. *Insect Biochem Mol Biol* 2002; 32: 1243-1247.
7. **Aluoch JK.** Higher resistance to Plasmodium falciparum infection in patients with homozygous sickle cell disease in Western Kenya. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 568-571.
8. **Amin NM.** Malaria - a red alert. *Am Fam Physician* 1979; 20: 76-81.
9. **Archibald HM.** The influence of malarial infection of the placenta on the incidence of prematurity. *Bull World Health Organ* 1956; 15: 842-845.
10. **Archibald HM.** Influence of maternal Malaria on newborn infants. *BMJ* 1958; 2: 1512-1514.
11. **Arias AE, Corredor A.** Low response of Colombian strains of Plasmodium vivax to classical antimalarial therapy. *Trop Med Parasitol* 1989; 40: 21-23.

12. **Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group.** A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 637-50.
13. **Atkinson CT, Bayne MT, Gordeuk VR, Brittenham GM, Aikawa M.** Stage-specific ultrastructural effects of desferrioxamine on *Plasmodium falciparum* in vitro. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 593-601.
14. **Backmund M, von Zielonka M, Hartmann WJ, Hesse J, Eichenlaub D.** Malaria - State of the Art -Teil 1. *Fortschr Med* 1999; 1-2: 20-24.
15. **Backmund M, von Zielonka M, Hartmann WJ, Hesse J, Eichenlaub D.** Malaria -State of the Art - Teil 2. *Fortschr Med* 1999; 1-2: 24-28.
16. **Badolo A, Ilboudo-Sanogo E, Ouedraogo AP, Constantini C.** Evaluation of the sensitivity of *Aedes aegypti* and *Anopheles gambiae* complex mosquitoes to two insect repellents: DEET and KBR 3023. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 330-334.
17. **Bain BJ, Chiodini JM, England JM, Bailey JW.** The laboratory diagnosis of malaria. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 165-170.
18. **Baird JK, Basri H, Subianto B, Fryauff DJ, McElroy PD, Leksana B, Richie TL, Masbar S, Wignall FS, Hoffman SL.** Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *J Infect Dis* 1995; 171: 1678-1682.
19. **Baird JK, Fryauff DJ, Basri H, Bangs MJ, Subianto B, Wiady I, Purnomo, Leksana B, Masbar S, Richie TL.** Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 479-484.
20. **Ballou WR; Kester KE; Heppner DG.** Pre-Erythrocytic Malaria Vaccines to prevent *Plasmodium falciparum* Malaria. In: Perlmann P and Troye-Blomberg M, editors. *Malaria Immunology*. 2nd ed. Basel: Karger; 2002. p. 253-261.
21. **Bambauer R, Jutzler GA.** Therapeutischer Plasma-Austausch bei schwer verlaufende Malaria tropica. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110 Jg.: 1290-1293.
22. **Barasa SS, Ndiege IO, Lwande W, Hassanali A.** Repellent activities of stereoisomers of p-menthane-3,8-diols against *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 2002; 39: 736-741.

23. **Barrett BJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ.** Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey in travellers. *BMJ* 1996; 313: 525-528.
24. **Bate CAW, Taverne J, Playfair J.** Soluble malarial antigens are toxic and induce the production of tumor necrosis factor in vivo. *Immunology* 1989; 66: 600-605.
25. **Bate CAW, Roman E, Moreno C, Playfair J.** Tumor necrosis factor induction by malaria exoantigens depends upon phospholipid. *Immunology* 1992; 75: 129-135.
26. **Beck S, Mockenhaupt FP, Bienzle U, Eggelte TA, Thompson WNA, Stark K.** Multiplicity of *Plasmodium falciparum* infection in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 631-636.
27. **Beer AE; Billingham RE.** Maternal immunological recognition mechanisms during pregnancy. In: Whelan J , editor. *Maternal Recognition of Pregnancy*. Ciba Foundation Symposium 64 (new series). Amsterdam: Excerpta Medica; 1978. p. 292-322.
28. **Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Mhango C, Dzinjalama F, Rogerson SJ.** *Plasmodium falciparum* isolates from infected pregnant women and children are associated with distinct adhesive and antigenic properties. *J Infect Dis* 1999; 180: 464-472.
29. **Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, Reeder JC, Chai WG, Lawson AM, Molyneux ME.** Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med* 2000; 6: 86-90.
30. **Beeson JG, Winstanley PA, McFadden GI, Brown GV.** New agents to combat malaria. *Nat Med* 2001; 7: 149-150.
31. **Beeson JG, Cooke BM, Rowe JA, Rogerson SJ.** Expanding the paradigms of placental malaria. *Trends Parasitol* 2002; 18: 145-147.
32. **Benedict MQ, Robinson AS.** The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. *Trends Parasitol* 2003; 19: 349-355.
33. **Bern JL, Kerr L, Stuerchler D.** Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and conclusions. *J Trop Med Hyg* 1992; 95: 167-179.

34. **Bernard J, Le Camus J, Sarrouy J.** Encéphalopathie toxique à la méfloquine. *Presse Méd* 1987; 16: 1654-1655.
35. **Bertagnolio S, Tacconelli E, Camilli G, and Tumbarello M.** Case report: retinopathy after malaria prophylaxis with chloroquine. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 637-638.
36. **Bethell DB, Tung Phuong P, Tanh Phuong CX, Nosten F, Waller D, Davis TME, Day NP, Crawley J, Brewster D, Pukrittayakamee S, White NJ.** Electrocardiographic monitoring in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 266-269.
37. **Bialek R, Knobloch J.** Parasitäre Erkrankungen in der Schwangerschaft und konnatale Parasitosen. I. Teil: Protozoeninfektionen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1999; 203: 55-62.
38. **Bjorksten B.** Phagocyte function in pregnancy. *Immunol Today* 1980; 1: 55-56.
39. **Blacklock B and Gordon RM.** Malaria parasites in the placental blood. *Trop Med Parasitol* 1925; 19: 37-45.
40. **Blacklock DB, Gordon RM.** Malaria infection as it occurs in late pregnancy; its relationship to labour and early infancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1925; 19: 327-365.
41. **Blanchard TJ, Mabey DCW, Hunt-Cooke A, Edwards G, Hutchinson DBA, Benjamin S, Chiodini PL.** Multiresistant falciparum malaria cured using atovaquone and proguanil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 693-693.
42. **Bloand P, Slutsker L, Steketee RW, Wirima JJ, Heymann DL, Breman JG.** Rates and risk factors for mortality during the first two years of life in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 82-86.
43. **Bojang KA, Schneider G, Forck S, Obaro SK, Jaffar S, Pinder M, Rowley J, Greenwood B.** A trial of FansidarR plus chloroquine or FansidarR alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 73-76.
44. **Bonington A, Davidson RN, Winstanley PA, Pasvol G.** Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 305-307.

45. **Borrmann S, Adegnika AA, Matsiegui PB, Issifou S, Schindler A, Mawili-Mboumba DP, Baranek T, Wiesner J, Jomaa H, Kremsner PG.** Fosmidomycin-clindamycin for Plasmodium falciparum infections in African children. *J Infect Dis* 2004; 189: 901-908.
46. **Boudreau E, Schuster B, Sanchez J, Novakowski W, Johnson R, Redmont D, Hanson R, Dausel L.** Tolerability of prophylactic Lariam regimens. *Trop Med Parasitol* 1993; 44: 257-265.
47. **Bouvier P, Breslow N, Doumbo O, Robert C, Picquet M, Mauris A, Dolo A, Dembele HK, Delley V, Rougemont A.** Seasonality, malaria, and impact of prophylaxis in a West African village II. effect on birth weight. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 384-389.
48. **Bouvier P, Doumbo O, Breslow N, Robert C, Mauris A, Picquet M, Kouriba B, Dembele HK, Delley V, Rougemont A.** Seasonality, malaria, and impact of prophylaxis in a West African village II. effect on anemia in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 378-383.
49. **Bouyou-Akotet MK, Issifou S, Meye JF, Kombila M, Ngou-Milama E, Luty AJ, Kremsner PG, Mavoungou E.** Depressed natural killer cell cytotoxicity against Plasmodium falciparum-infected erythrocytes during first pregnancies. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 342-347.
50. **Brabin B.** An assessment of low birthweight risk in primiparae as an indicator of malaria control in pregnancy. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 276-283.
51. **Brabin BJ.** An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull World Health Organ* 1983; 61: 1005-1016.
52. **Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D.** An analysis of anaemia and pregnancy-related mortality. *J Nutr* 2000; 131 (suppl): 604S-615S.
53. **Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F.** Dapsone therapy for malaria during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Drug Saf* 2004; 27: 633-648.
54. **Bradley AK, Greenwood BM, Greenwood AM, Marsh K, Byass P, Tulloch S, Hayes R.** Bed-nets (mosquito-nets) and morbidity from malaria. *Lancet* 1986; 2: 204-207.
55. **Bradley DJ, Warhurst DC.** Malaria prophylaxis: guidelines for travellers from Britain. *BMJ* 1995; 310: 709-714.

56. **Bray PG, Howells RE, Ritchie GJ, Ward SA.** Rapid chloroquine efflux phenotype in both chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. A correlation of chloroquine sensitivity and energy-dependent drug accumulation. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 1317-1324.
57. **Bray RS, Anderson MG.** *Falciparum* malaria and pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73: 427-431.
58. **Brewer TG, Grate SJ, Peggins JO, Weina PJ, Levine BS, Heiffer MH, Schuster BG.** Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 251-259.
59. **Brown KN.** Induction of protective immunity to asexual erythrocytic malaria parasites. *Isr J Med Sci* 1978; 14: 571-574.
60. **Bruce-Chwatt LJ.** Malaria in African infants and children in southern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1952; 46: 173-200.
61. **Bruce-Chwatt LJ.** Der geomedizinische Hintergrund der Malariaausrottung. *Ther Ggw* 1977; 116: 2166-2181.
62. **Bruneel F, Gachot B, Timsit JF, Wolff M, Bedos JP, Regnier B, Vachon F.** Shock complicating severe *falciparum* malaria in European adults. *Intensive Care Med* 1997; 23: 698-701.
63. **Bucklitsch M, Lichte T.** Malariarisiko immer noch unterschätzt. *Fortschr Med* 1999; 117: 29
64. **Bunnag D, Karbwang J, Na-Bangchang K, Thanavibul A, Chittamas S, Harinasuta T.** Quinine-tetracycline for multidrug resistant *falciparum* malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27: 15-18.
65. **Bunnag D, Kanda T, Karbwang J, Thimasarn K, Pungpak S, Harinasuta T.** Artemether or artesunate followed by mefloquine as a possible treatment for multidrug resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 415-417.
66. **Burchard GD, Kröger J, Knobloch J, Hartmann WJ, Eichenlaub D, Moling O, Fleischer K, Van den Ende J, Demey H, Weber R, Pichler H, Francioli P, Luthy R, Nothdurft HD, Weinke T, Schmutzhard E, Kretschmer H, Dietz K.** Exchange blood transfusion in severe *falciparum* malaria: retrospective evaluation of 61 patients treated with , compared to 63 patients treated without, exchange transfusion. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 733-740.

67. **Burchard GD.** Prevention of malaria. Drugs, side effects and practical tips for use. *MMW Fortschr Med* 2000; 142: 40-43.
68. **Cannon DSH.** Malaria and prematurity in the Western region of Nigeria. *BMJ* 1958; 2: 877-878.
69. **Catteruccia F, Nolan T, Loukeris TG, Blass C, Savakis C, Kafatos I.** Stable germline transformation of the malaria mosquito *Anopheles stephensi*. *Nature* 2000; 405: 959-962.
70. **Center for Disease Control.** Chemoprophylaxis of malaria. *MMWR Morb Mort Wkly Rep Suppl* 1978; 27: 81-90.
71. **Center for Disease Control.** Congenital malaria infection in an infant born to a Kampuchean refugee - Texas. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1980; 29: 3-21.
72. **Center for Disease Control.** Congenital malaria in children of refugees - Washington, Massachusetts, Kentucky. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1981; 30: 53-55.
73. **Certa U.** Malaria vaccine. *Experientia* 1991; 47: 157-163.
74. **Chiodini PL.** Non-microscopic methods for diagnosis of malaria. *Lancet* 1998; 351: 80-81.
75. **Chitnis CE.** Molecular insights into receptors used by malaria parasites for erythrocyte invasion. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 85-91.
76. **Chotivanich K, Udomsangpetch R, Pattanapanvasat K, Chierakul W, Simpson J, Looareesuwan S, White N.** Hemoglobin E: A balanced polymorphism protective against high parasitemias and thus severe *P. falciparum* malaria. *Blood* 2002; 100: 1172-1176.
77. **Clark HC.** The diagnostic value of the placental blood film in aestivo-autumnal malaria. *J Exp Med* 1915; 22: 427-445.
78. **Clark IA, Chaudhri G, Cowden WB.** Some roles of free radicals in malaria. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 315-321.
79. **Clark IA; Cowden WB.** Roles of TNF in Malaria and other parasitic infections. In: Aggarwal BB. and Vilcek JT, editors. *Tumor necrosis factors; structures, regulations and functions*. N.Y.: Marcel Dekker; 1990. p. 365-407.
80. **Clark IA, Rockett KA, and Cowden WB.** Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet* 1992; 340: 894-896.

81. **Clark IA, Schofield L.** Pathogenesis of Malaria. *Parasitol Today* 2000; 16: 451-454.
82. **Clyde DF, Miller RM, DuPont HL, Hornich RB.** Antimalarial effects of tertacycline in man. *J Trop Med Hyg* 1971; 74: 238-242.
83. **Cohen S, McGregor IA, Carrington SC.** Gamma-globuline and acquired immunity to human malaria. *Nature* 1961; 192: 733-737.
84. **Cohen S, Butcher GA.** Properties of protective malarial antibody. *Immunology* 1970; 19: 369-383.
85. **Collins WE, Jeffery GM.** Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 243-249.
86. **Cook CG.** Exchange blood transfusion for severe plasmodium falciparum infection proven adjunct in management or still sub judice? *J Infect* 1991; 22: 213-216.
87. **Covell G.** Congenital malaria. *Trop Dis Bull* 1950; 47: 1147-1167.
88. **Cox FEG.** Relapses in malaria. *Nature* 1977; 266: 408-412
89. **Craig AG.** Pregnancy-associated malaria - on the brink? *Trends Parasitol* 2004; 20: 201-204.
90. **Craig MH, Sharp BL.** Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 279-282.
91. **Crawley J, Smith S, Kirkham F, Muthinji P, Waruiru C, Marsh K.** Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malaria. *QJM* 1996; 89: 591-597.
92. **Croft AM, Garner P.** Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers. *Cochrane Database Syst Rev (England)* 2000; 4: pCD000138
93. **Croft AMJ, Clayton TC, World MJ.** Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent ransomized control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 199-203.
94. **D'Alessandro U, Brabin BJ.** Malaria in Pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93 (Suppl 1): S5-S6.
95. **Daniels AM.** Mouth ulcers associated with proguanil. *Lancet* 1986; 1: 269

96. **Day N, Phu NH, Bethell DP, Mai NTH, Chau TTH, Hien TT.** The effects of dopamine and adrenaline infusion on acid-base balance and systematic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348: 219-223.
97. **Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez M.** The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 107-119.
98. **Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GEL, Greenwood BM.** The safety of the combination of artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 424-428.
99. **Descamps Latscha B, Lunel Fabiani F, Kara Binis A, Druilhe P.** Generation of reactive oxygen species in whole blood from patients with acute falciparum malaria. *Parasite Immunol* 1987; 9: 275-279.
100. **Diagne N, Rogier C, Cisse B, Trape JF.** Incidence of clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 166-170.
101. **Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, Tall A, Fontenille D, Roussilhon C, Spiegel A, Trape JF.** Increased susceptibility to Malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med* 2000; 343: 598-603.
102. **Diggs CL, Osler AG.** Humoral immunity in rodent malaria. III. Studies on the cite of antibody action. *J Immunol* 1975; 114: 1243-1247.
103. **Diouf I, Fievet N, Doucoure S, Ngom M, Gaye A, Dumont A, Ndao CT, Le Hesran JY, Chaouat G, Deloron P.** Monocyte activation and T cell inhibition in Plasmodium falciparum-infected placenta. *J Infect Dis* 2004; 189: 2235-2242.
104. **Diro M, Beydoun SN.** Malaria in pregnancy. *South Med J* 1982; 75: 959-962.
105. **Dubey ML, Rai SK, Ganguly SK, Kalra A, Varma SC, Mahajan RC.** Generation of reactive oxygen species by blood monocytes in human Plasmodium falciparum and P. Viavax infections. *APMIS* 1991; 99: 210-212.
106. **Ebrahim GJ.** Malaria during pregnancy. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 62-63.
107. **Edington GM, Gilles HM.** Pathology in the Tropics. London: Edward Arnold Limited; 1969.

108. **Edoziens JC, Gilles HM, Udeozo IOK.** Adult and cord blood gamma globulin and immunity to malaria in Nigerians. *Lancet* 1962; 2: 951-955.
109. **Ehrlich JHH.** Pathogenese der Malaria-Nephropathien. In: Dietrich M, Schönfeld H, Hrsg. *Malaria. Diagnose - Klinik - Therapie.* Basel: Editiones Roche; 1979. S. 53-75.
110. **Eiam-Ong S, Sitprija V.** Falciparum and the kidney: a model of inflammation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 361-375.
111. **Eichenlaub D.** Malaria in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 1979; 22: 8-13.
112. **Eichenlaub D, Reimann E, Bunjes R.** Malaria tertiana bei Kindern und Erwachsenen aus dem Epidemiegebiet der südlichen Türkei. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 288-292.
113. **Eichenlaub D, Rögler G.** Malaria-Probleme. *MMW* 1979; 121: 1685-1687.
114. **English MC, Waruiru C, Lightowler C, Murphy SA, Kirigha G, Marsh K.** Hyponatraemia and dehydration in severe malaria. *Arch Dis Child* 1996; 74: 201-205.
115. **Falisevac J.** Early diagnosis and clinical picture of malaria. *Bull World Health Organ* 1974; 50: 159-163.
116. **Faye FBK, Konaté L, Rogier C, Trape J.** Plasmodium ovale in a highly malaria endemic area of Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 522-525.
117. **Ferro BE, Gonzalez IJ, Carvajal F, Palma GI, Saravia NG.** Performance of OptiMAL in the diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections in a malaria referral center in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 731-735.
118. **Fievet N, Cot M, Ringwald P, Bickii J, Dubois B, Le Hesran JY, Migot F.** Immune response to Plasmodium falciparum antigens in Cameroonian primigravidae: evolution after delivery and during second pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 462-467.
119. **Fleischer K, Köhler B, Stich A.** Therapie der Malaria. *Dtsch Ärztebl* 1995; 92: A201-A210.
120. **Forbes SB.** The etiology of nerve deafness with particular reference to quinine. *South Med J* 1940; 33: 613-621.

121. **Franke U, Proksch B, Müller M, Risler T, Ehninger G.** Drug monitoring of quinine by HPLC in cerebral malaria with acute renal failure treated by haemofiltration. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 293-296.
122. **French N, Gilks CF.** Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene meeting at Manson House, London, 18 March 1999. Fresh from the field: some controversies in tropical medicine and hygiene. HIV and malaria, do they interact? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 233-237.
123. **Frevert U, Sinnis P, Cerami C, Shreffler W, Takacs B, Nussenzweig V.** Malaria circumsporozoite protein binds to heparan sulfate proteoglycans associated with the surface membrane of hepatocytes. *J Exp Med* 1993; 177: 1287-1298.
124. **Fried M, Duffy PE.** Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996; 272: 1502-1504.
125. **Fried M, Nosten F, Brockman A, Brabin BJ, Duffy PE.** Maternal antibodies block malaria. *Nature* 1998; 395: 851-852.
126. **Fried M, Duffy PE.** Maternal malaria and parasite adhesion. *J Mol Med* 1998; 76: 162-171.
127. **Fried M, Muga RO, Misore AO, Duffy PE.** Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *J Immunol* 1998; 160: 2523-2530.
128. **Friese K, Schäfer A, Hof H.** *Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe.* Heidelberg: Springer Verlag; 2003. S. 573-577.
129. **Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F.** Acute lung injury complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Chest* 1995; 108: 746-749.
130. **Garcia M, Kirimoama S, Marlborough D, Leafasia J, Rieckmann KH.** Immunochromatographic test for malaria diagnosis. *Lancet* 1996; 347: 1549
131. **Gardner MJ, Hall N., Fung E.** Genome sequence of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2002; 419: 498-511.
132. **Garner P.** Malaria: Kombinationstherapie könnte vor Resistenzen schützen. *Dtsch Arztebl* 2004; Jg. 101: C296.

133. **Geelhoed DW, Visser LE, Addae V, Asare K, Schagen van Leeuwen JH, van Roosmalen J.** Malaria prophylaxis and the reduction of anemia at childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74: 133-138.
134. **Genovese RF, Petras JM, and Brewer TG.** Arteether neurotoxicity in the absence of deficits in behavioural performance in rats. *Ann Trop Med Parasitol* 1993; 89: 447-449.
135. **Gentz R, Certa U, Takacs B, Matile H, Döbeli H, Pink R, Mackay M, Bone N, Scaife JG.** Major surface antigen p190 of *Plasmodium falciparum*: detection of common epitopes present in a variety of *Plasmodia* isolates. *EMBO J.* 1988; 7: 225-230.
136. **Gherardin T.** Mefloquine as malaria prophylaxis. *Aust Fam Physician* 1999; 28: 310
137. **Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Allan N.** Malaria, anaemia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1969; 63: 245-263.
138. **Gogtay N, Garg M, Kadam V, Kamtekar K, Kshirsagar NA.** A 5 days primaquine regimen as anti-relapse therapy for *Plasmodium vivax*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 341
139. **Gopinathan VP.** Hypoglycaemia related to falciparum malaria: A correctable cause of death. *Postgrad Med J* 1987; 63: 65
140. **Govere J, Billingham K, Dürrheim DN, Blumberg L, Hansford CF.** Malaria risk during pregnancy in Mpumalanga Province, South Africa. *S Afr Med J* 1999; 89: 625-625.
141. **Govere J, Dürrheim DN, Baker L, Hunt R, Coetzee M.** Efficacy of three insect repellents against the malaria vector *Anopheles arabiensis*. *Med Vet Entomol* 2000; 14: 441-444.
142. **Granja AC, Machungo F, Gomes A, Bergstrom S, Brabin B.** Malaria-related maternal mortality in urban Mozambique. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 257-263.
143. **Greenwood B, Mutabingwa T.** Malaria in 2002. *Nature* 2002; 415: 670-673.
144. **Greenwood BM.** Malaria chemoprophylaxis in endemic regions. In: Targett GAT. *Waiting for the vaccine*. Chichester: John Wiley & Sons; 1991. 83-102.

145. **Greve B, Kremsner PG, Lell B, Luckner D, Schmidt D.** Malarial anaemia in African children associated with high oxygen-radical production. *Lancet* 2000; 355: 40-41.
146. **Griffiths MJ, Ndungu F, Baird KL, Muller DP, Marsh K, Newton CR.** Oxidative stress and erythrocyte damage in Kenyan children with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Br J Haematol* 2001; 113: 486-491.
147. **Guillet P, N'Guessan R, Darriet F, Traore-Lamizana M, Chandre F, Carnevale P.** Combined pyrethroid and carbamate "two-in-one" treated mosquito nets: field efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Med Vet Entomol* 2001; 15: 105-112.
148. **Gurland HJ, Samtleben W.** Klinische Einsatzmöglichkeit und technische Durchführung der Plasmapherese. *Internist (Berl)* 1983; 24: 24
149. **Guyatt HL, Snow RW.** The epidemiology and burden of *Plasmodium falciparum* related anemia among pregnant women in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 36-44.
150. **Guyatt HL, Noor AM, Ochola SA, Snow RW.** Use of intermittent treatment and insecticide treated bed nets by pregnant women in four Kenyan districts. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 255-261.
151. **Gyr K, Speck B, Ritz R, Cornu P, Buckner CD.** Zerebrale Malaria tropica mit Schwarzwasserfieber. *Schweiz med Wochenschr* 1974; 104: 1628-1630.
152. **Gysin J, Pouvelle B, Fievet N, Scherf A, Lépolard C.** Ex vivo desequestration of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes from human placenta by chondroitin sulfate A. *Infect Immun* 1999; 67: 6596-6602.
153. **Hahn H, Falke D, Kaufmann HE, Ullmann U.** Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3.Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1999.
154. **Hammerich A, Campbell OMR, Chandramohan D.** Unstable malaria transmission and maternal mortality - experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 573-576.
155. **Hanson S, Kuylen K, Björkmann AB.** Hair loss and scaling with proguanil. *Lancet* 1989; 1: 225-225.

156. **Hatton CS, Peto TE, Bunch C, Pasvol G, Russell SJ, Singer CR, Edwards G, Winstanley P.** Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet* 1986; 1: 411-414.
157. **Hatz C, Abdulla S, Mull R, Schellenberg D, Gathman I, Kibatala P, Beck HP, Tanner M, Royce C.** Efficacy and safety of CGP 56697 (artemether and benflumetol) compared with chloroquine to treat acute falciparum malaria in Tanzanian children aged 1-5 years. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 498-504.
158. **Hatz CF.** Aktuelles Malariamanagement in der Schweiz. *Schweiz med Wochenschr* 1994; 124: 2249-2259.
159. **Heath RJ, Yu YT, Shapiro MA, Olson E, Rock CO.** Broad spectrum antimicrobial biocides target the FabI component of fatty acid synthesis. *J Biol Chem* 1998; 273: 30316-30320.
160. **Hemmer C; Leber W.** Pathomechanismen der Malaria tropica. In: Janata O, Reisinger EC, Hrsg. *Infektiologie. Aktuelle Aspekte, Jahrbuch.* Wien: Österreichische Verlagsgesellschaft; 2000. S. 211-224.
161. **Henderson A, Simon JW, Melia W.** Failure of malaria chemoprophylaxis with proguanil-chloroquine combination in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 838-840.
162. **Hien TT, White NJ.** Quinghaosu. *Lancet* 1993; 341: 603-608.
163. **Ho M, Schollaardt T, Snape S, Looareesuwan S, Suntharasamai P, White NJ.** Endogenous interleukin-10 modulates proinflammatory response in plasmodium falciparum malaria. *J Infect Dis* 1998; 178: 520-525.
164. **Hobbs H, Sorsby A, Freedman A.** Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959; 2: 478-480.
165. **Hogh B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M, Joubert I, Kain KC, Shaw D, Roskell NS, Chulay JD.** Atoquanone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. Malarone International Study Team. *Lancet* 2000; 356: 1888-1894.
166. **Holtz TH, Kachur SP, Roberts JM, Marum LH, Mkandala C, Chizani N, Macheso A, Parise ME.** Use of antenatal care services and intermittent preventive treatment for malaria among pregnant women in Blantyre District, Malawi. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 77-82.

167. **Holzer RB.** Malaria prophylaxis: what is safe? *Ther Umsch* 1990; 47: 795-808.
168. **Hoontrakoon S, Suputtamongkol Y.** Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 156-161.
169. **Hubert TV.** Congenital malaria in the United States: a report of a case and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 922-926.
170. **Hudson AT, Randall AW, Fry M, Ginger CD, Hill B, Latter VS, McHardy N, Williams RB.** Novel anti-malarial hydroxynaphthochinones with potent broad spectrum anti-protozoal activity. *Parasitol Today* 1985; 90: 45-55.
171. **Hutchinson DBA, Whiteman PD, Farquhar JA.** Agranulocytosis associated with maloprim: review of cases. *Hum Toxicol* 1986; 5: 221-227.
172. **Ibhanesebhor SE, Okolo AA.** Malaria parasitaemia in neonates with predisposing risk factors for neonatal sepsis: a report of six cases. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12: 297-302.
173. **International Artemisin Study Group.** Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 2004; 363: 9-17.
174. **Iqbal J, Muneer A, Khalid N, Ahmed MA.** Performance of the Optimal test for malaria diagnosis among suspected malaria patients at the rural health centers. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 624-628.
175. **Isah HS, Fleming AF, Ujah IA, Ekwempu CC.** Anaemia and iron status of pregnant and non-pregnant women in the guinea savanna of Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79: 485-493.
176. **Jackson RC Woodruff AW.** The artificial kidney in malaria and blackwater fever. *BMJ* 1962; 2: 1368-1372.
177. **Jelinek T, Schelbert P, Löscher T, Eichenlaub D.** Quinine resistant falciparum malaria acquired in East Africa. *Trop Med Parasitol* 1995; 46: 38-40.
178. **Jelinek T, Grobusch MP, Nothdurft HD.** Use of dipstick tests for the rapid diagnosis of malaria in nonimmune travellers. *J Travel Med* 2000; 7: 175-179.
179. **Jelliffe EFP.** Low birth weight and malarial infection of the placenta. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 69-78.

180. **Jomaa H, Wiesner J, Sanderbrand S, Altinicicek B, Weidemeyer C, Hintz M, Türbachova I, Eberl M, Zeidler J, Lichtenthaler HK, Soldati D, Beck E.** Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science* 1999; 285: 1573-1576.
181. **Jones BS.** Congenital malaria, report of three cases. *BMJ* 1950; 2: 439-441.
182. **Kaiser A.** Biotechnologische Malariaforschung. *Dtsch Apotheker Z* 2000; 11: 1164-1168.
183. **Kaiser A, Maier W.** New strategies in therapy to roll back malaria. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1595-1600.
184. **Kamwendo DD, Dzinjalama FK, Snounou G, Kanjala MC, Mhango CG, Molyneux ME, Rogerson SJ.** *Plasmodium falciparum*: PCR detection and genotyping of isolates from peripheral, placental, and cord blood of pregnant Malawian women and their infants. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 145-149.
185. **Karbwang J, Bangchang KN, Thanavibul A, Bunnag D, Hongsuphajaisiddhi T, Harinasuta T.** Comparison of oral artemether and mefloquine in acute uncomplicated *falciparum* malaria. *Lancet* 1992; 340: 1245-1248.
186. **Kaur H, Mani A.** Evaluation and usefulness of a immunochromatographic test for rapid detection of *plasmodium falciparum* infection. *Ind J Med Sci* 2000; 54: 421-424.
187. **Kaushik A, Sharma VK, Sadhana, and Kumar R.** Malarial placental infection and low birth weight babies. *J Commun Dis* 1992; 24: 65-69.
188. **Kean BH.** Chloroquine-resistant *falciparum* from Africa. *JAMA* 1979; 241: 395
189. **Kern P, Hemmer CJ, Van Damme J, Gruss HJ, Dietrich M.** Elevated tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 serum levels as markers for complicated *plasmodium falciparum* malaria. *Am J Med* 1989; 87: 139-143.
190. **Keuter M, Sanders J, Ronday M, Veltkamp S, Kamsteeg H, Schouten E, Kalumi G, Ngwawe W, Wetsteyn JCFM, de Geus A, Brandling-Bennett AD.** Parasitological, clinical and haematological response of children with *Plasmodium falciparum* to 4-aminocholines and to pyrimethamine-sulfadoxine with quinine in western Kenya. *Trop Geogr Med* 1992; 44: 1-8.

191. **Khattab A, Reinhardt C, Staalsoe T, Fievet N, Kreamsner PG, Deloron P, Hviid L, Klinkert MQ.** Analysis of IgG with specificity for variant surface antigens expressed by placental Plasmodium falciparum isolates. *Malar J* 2004; 3: 21
191. **Klein P.** Zur Ideengeschichte der chemotherapeutischen Frühperiode. *Dtsch Med Wochenschr* 1966; 51: 2281-2284.
193. **Kochar DK, Kumawat BL, Kochar SK, Sanwal V.** Hypoglycaemia after oral quinine administration. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 654-657.
194. **Kochar DK, Thanvi I, Joshi A, Subhakaran, Aseri S, Kumawat BL.** Falciparum malaria and pregnancy. *Indian J Malariol* 1998; 35: 123-130.
195. **Kochar DK, Thanvi I, Joshi A, Subhakaran, Agarwal N, Jain N.** Mortality trends in falciparum malaria - effect of gender difference and pregnancy. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 774-778.
196. **Kofoed PE, Mapaba E, Lopes F, Pussik F, Aaby P, Rombo L.** Comparison of 3, 5 and 7 days' treatment with Quinimax for falciparum malaria in Guinea-Bissau. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 462-464
197. **Kofoed PE, C6 F, Poulsen A, Cabral C, Hedegaard K, Aaaby P, Rombo L.** Treatment of Plasmodium falciparum malaria with quinine in children in Guinea-Bissau: one daily dose is sufficient. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 185-188.
198. **Krejci J.** DTG-Malariaempfehlungen 2003. *Ärztliches Journal* 2003; 10: 52
199. **Kreamsner PG.** Clindamycin in malaria treatment. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 9-14.
200. **Kreamsner PG, Winkler S, Brandts C, Graninger W, and Bienzle U.** Curing of chloroquine-resistant malaria with clindamycin. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 650-654.
201. **Kreamsner PG, Radloff P, Metzger W, Wildling E, Mordmüller B, Philipps J, Jenne L, Nkeyki M, Prada J, Bienzle U.** Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of severe malaria in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1603-1605.
202. **Kwiatkowski D, Cannon JG, Manogue KR, Cerami C, Dinarello CA, Greenwood B.** Tumor necrosis factor production in Falciparum malaria

- and its association with schizont rupture. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 316
203. **Ladner J, Leroy V, Simonon A, Karita E, Bogaerts J, de Clercq A, van de Perre P, Dabis F.** HIV infection, malaria and pregnancy: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 56-60.
 204. **Laing ABG.** Hospital and field trials of sulphamethoxine with pyrimethamine against Malaysian strains Of *P. falciparum* and *P. vivax*. *Med J Malaysia* 1968; 23: 15-19.
 205. **Lamparter L, Schonher K, Moll R, Mennel H, Maisch B.** Foudroyanter Verlauf einer Malaria tropica. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 76-78.
 206. **Lang W.** *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag; 1993.
 207. **Langreth SG, Nguyen-Dinh P, Trager W.** Plasmodium falciparum: merozoite invasion in vitro in the presence of chloroquine. *Experimental Parasitol* 1978; 46: 235-238.
 208. **Laoboonthai A, Kawamoto F, Thanosingha N, Kojima S, Miller S, Kain KC, Wongsrichanalai C.** PCR-based ELISA technique for malaria diagnosis of specimens from Thailand. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 458-462.
 209. **Laughlin JC.** Agricultural production of artemisin - a review. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88 (Suppl 1): 21-22.
 210. **Lefevre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S, Krudsood S, Silachamroon U, Gathmann I, Mull R, Bakshi R.** A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multi-drug resistant Plasmodium falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 247-256.
 211. **Leke RF, Djokam RR, Mbu R, Leke RJ, Fogako J, Megnekou R, Metenou S, Sama G, Zhou Y, Cadigan T, Parra M, Taylor DW.** Detection of the Plasmodium falciparum antigen histidine-rich protein 2 in blood of pregnant women: implications for diagnosing placental malaria. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2992-2996.
 212. **Lell B, Luckner D, Ndjavé M, Scott T, Kremsner PG.** Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998; 351: 709-713.
 213. **Lemnge MM, Msangeni HA, Ro/nn AM, Salum FM, Jacobsen PH, Mhina JI, Akida JA, Bygbjerg IC.** Maloprim R malaria prophylaxis in

- children living in a holoendemic voillage in north-eastern Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 68-73.
214. **Lengeler C.** Insecticide-treated bednets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database* 2000; CD 000363
215. **Lenz W.** Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am J Dis Child* 1966; 112: 99-106.
216. **Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G.** Effect of pregnancy on exposure to Malaria mosquitoes. *Lancet* 2000; 355: 1972-1972.
217. **Logie DE, McGregor IA, Rowe DS, Billewicz WZ.** Plasma immunoglobulin concentrations in mothers and newborn children in Africa and Europe with special reference to malaria. *Studies in the Gambia, Nigeria and Switzerland. Bull World Health Organ* 1973; 49: 547-554.
218. **Looareesuwan S, Phillips RE, White N, Kietinun S, Karbwang J, Rackow C, Turner RC, Warrell DA.** Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet* 1985; 2: 4-8.
219. **Looareesuwan S, Phillips RE, Karbwang J, White NJ, Flegg PJ, Warrell DA.** Plasmodium falciparum hyperparasitemia: use of exchange transfusion in seven patients and a review of the literature. *QJM* 1990; New Series 75: 471-481.
220. **Looareesuwan S, Wilairatana P, Vanijanonta S, Kyle D, Weimann J.** Efficacy of quinine-tetracycline for acute falciparum malaria in Thailand. *Lancet* 1992; 339: 369
221. **Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, Wilairatana P, Suntharasamai P, Charoenlarp P, Arnold K, Kyle D, Canfield C, Webster K.** Randomised trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1992; 339: 821-824.
222. **Looareesuwan S, Viravan C, Webster HK.** Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 62-66.
223. **Löscher T, Nothdurft HD.** Malaria-Schnelltests und Notfall-Selbsttherapie. *Ther Umsch* 2001; 58: 352-361.
224. **Löscher T, Hoelscher M, Nothdurft HD.** Malaria - Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1290-1293.

225. **Löscher T, Hoelscher M, Nothdurft HD.** Malaria - Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1294-1296.
226. **Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ.** Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996; 16: 281-286.
227. **Luxemburger C, van Vugt M, Slight T, Price RN, Chongsuphajaisiddhi T, Chanthavanich P, White NJ, Nosten F.** Early vomiting of mefloquine in children with malaria is not modified by the timing of antipyretic treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 562-563.
228. **Luxemburger C, Brockman A, Silamut K, Nosten F, van Vugt M, Gimenez F, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ.** Two patients with falciparum malaria and poor in vivo responses to artesunate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 668-669.
229. **Luzzi GA, Peto TEA.** Adverse effects of antimalarials; an update. *Drug Saf* 1993; 8: 295-311.
230. **Lyimo EO, Msuya FHM, Rwegoshora RT, Nicholson EA, Mnzava AEP, Lines JD, Curtis CF.** Trial of pyrethroid impregnated bednets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 3. Effects on the prevalence of malaria parasitaemia and fever. *Acta Trop* 1991; 49: 157-163.
231. **Lysack JT, Lysack CL, Kvern BL.** A severe adverse reaction to mefloquine and chloroquine prophylaxis. *Aust Fam Physician* 1998; 27: 1119-1120.
232. **Mabeza GF, Loyevsky M, Gordeuk VR, Weiss G.** Iron Chelation Therapy for Malaria. *Pharmacol Ther* 1999; 81: 53-75.
233. **Macallan DC, Pocock M, Robinson GT, Parker-Williams J, Bevan DH.** Red cell exchange, erythrocytapheresis, in the treatment of malaria with high parasitaemia in returning travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 353-356.
234. **Maegraith BG.** Blackwater fever anuria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1944; 38: 1-23.
235. **Maegraith BG.** Pathological processes in malaria and blackwater fever. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1948.
236. **Magill AJ.** The prevention of Malaria. *Prim Care* 2002; 29: 815-842.

237. **Magulike N, Ibenacho H, Ike V.** Chloroquine retinopathy in Nigerian patients with heart block. *Eye* 1993; 7: 591-593.
238. **Maitland K, Williams TN, Newbold CI.** Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum: biological interactions and the possibility of cross-species immunity. *Parasitology* 1997; 13: 227-231.
239. **Mantel CF, Klose C, Scheurer S, Vogel R, Wesirrow AL, Bienzle U.** Plasmodium falciparum malaria acquired in Berlin, Germany. *Lancet* 1995; 346: 320-321.
240. **Marchant T, Schellenberg JA, Edgar T, Nathan R, Abdulla S, Mukasa O, Mponda H, Lengeler C.** Socially marketed insecticide-treated nets improve malaria and anaemia in pregnancy in southern Tanzania. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 149-158.
241. **Markwalder K.** Tropenrückkehrer: Relevante Diagnostik und rationale Therapie. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 87: 655-659.
242. **Markwalder K, Hatz C.** Malaria-Therapie 1998. *Schweiz med Wochenschr* 1998; 128: 1313-1327.
243. **Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, Newton C, Winstanley P, Warn P, Peshu N.** Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995; 332: 1399-1404.
244. **Marshall Taylor H.** Prenatal medication as a possible etiologic factor of deafness in the newborn. *Archives of Otolaryngology* 1934; 20: 790-803.
245. **Martinez Espinosa FE, Alecrim WD, Daniel-Ribeiro CT.** Attraction of mosquitoes to pregnant women. *Lancet* 2000; 356: 685.
246. **Massele AY, Kilewo C, Aden Abdi Y, Tomson G, Diwan VK, Ericsson Ö, Rimoy G, Gustafson LL.** Chloroquine blood concentrations and malaria prophylaxis in Tanzanian women during the second and third trimester of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 299-305.
247. **Maubert B, Fievet N, Tami G, Cot M, Boudin C, Deloron P.** Development of antibodies against chondroitin sulfate A-adherent Plasmodium falciparum in pregnant women. *Infect Immun* 1999; 67: 5367-5371.

248. **Mayengue PI, Rieth H, Khattab A, Issifou S, Kremsner PG, Klinkert MQ, Ntoumi F.** Submicroscopic Plasmodium falciparum infections and multiplicity of infection in matched peripheral, placental and umbilical cord blood samples from Gabonese women. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 949-958.
249. **Mc Connell B.** www.malaria.org. RPH laboratory medicine 1998-2002; 2002;
250. **McConville MJ, Ferguson MAJ.** The structure, biosynthesis and function of glycosylated phosphatidylinositol in the parasitic protozoa and higher eukaryotes. *Biochem J* 1993; 294: 305-324.
251. **McGready R, Cho T, Cho JJ, Simpson JA, Luxemburger C, Dubowitz L, Looareesuwan S, White NJ, Nosten F.** Artemisinin derivatives in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 430-433.
252. **McGready R, Cho T, Hkirijaroen L, Simpson J, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ, Nosten F.** Quinine and mefloquine in the treatment of multi-drug resistant Plasmodium falciparum malaria in pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 643-653.
253. **McGready R, Brockman A, Cho T, Cho D, van Vugt M, Luxemburger C, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ, Nosten F.** Randomized comparison of mefloquine-artesunate combination versus quinine in treatment of multi-drug resistant falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 689-693.
254. **McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, Looareesuwan S, White NJ, Nosten F, Lindsay SW.** Safety of the insect repellent N, N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 285-289.
255. **McGready R, Cho T, Keo NK, Thwai KL, Villegas L, Looareesuwan S, White NJ, Nosten F.** Artemisinin antimalarials in pregnancy: A prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant Plasmodium falciparum. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2009-2016.
256. **McGready R, Cho T, Villegas L, Brockman A, van Vugt M, Looareesuwan S, White NJ.** Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 651-656.

257. **McGready R, Thwai KL, Cho T, Samuel, Looareesuwan S, White NJ, Nosten F.** The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 180-184.
258. **McGregor IA, Smith DA.** A health, nutrition and parasitological survey in a rural village (Keneba) in West Kiang, The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46: 403-427.
259. **McGregor IA, Williams K, Bill, Thomson AM.** Haemoglobin concentration and anaemia in young West African (Gambian) children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1966; 60: 650-667.
260. **McGregor IA, Rowe DS, Wilson ME, Billewicz WZ.** Plasma immunoglobulin concentrations in an African (Gambian) community in relation to season, malaria and other infections and pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1970; 7: 51-74.
261. **McGregor IA, Wilson RJM.** Precipitating antibodies and immunoglobulins in *P. falciparum* infections in The Gambia, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971; 65: 136-145.
262. **McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ.** Malaria infection of the Placenta in the Gambia, West Africa: Its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77: 232-244.
263. **McGregor IA.** Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 517-525.
264. **McKinna AJ.** Quinine induced hypoplasia of the optic nerve. *Can J Ophthalmol* 1966; 1: 261-266.
265. **McLaren DS, Ward PG.** Malaria infection of the placenta and foetal nutrition. *East Afr Med J* 1962; 39: 182-189.
266. **McMurray LM, Oethinger M, and Levy SB.** Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 1998; 394: 531-532.
267. **Meier S, Krause M, Lüthy R, Baumann PC, Markwalder K.** Intensivmedizinische Aspekte bei schwerer Malaria tropica: Klinik, Therapie und prognostische Faktoren. *Schweiz med Wochenschr* 1995; 125: 1033-1040.
268. **Menendez C.** Malaria during pregnancy: A priority area of malaria research and control. *Parasitol Today* 1995; 11: 178-183.

269. **Menendez C, Fleming AF, Alonso PL.** Malaria-related anaemia. *Parasitol Today* 2000; 16: 469-476.
270. **Menon R.** Pregnancy and Malaria. *Med J Malaysia* 1972; 27: 115-119.
271. **Mertens S.** Plasmodium-Genom wurde entschlüsselt. *Dtsch Ärztebl* 2002; 42: C2118
272. **Meshnick SR, Taylor TE, Kamchonwongpaisan S.** Artemisinin and the antimalarial endoperoxides: from herbal remedy to targeted chemotherapy. *Microbiol Rev* 1996; 60: 301-315.
273. **Meshnick SR, Berry EA, Nett J, Kazanjian P, Trumpower B.** The interaction of atoquanone with *P. carinii* cytochrome bc₁ complex. *J Eukaryot Microbiol* 2001; Suppl: 169S-171S.
274. **Miller KD, Lobel HO, Satriale RF, Kwitsky JN, Stern R.** Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 451-458.
275. **Miller L, Dror I, Marsh K, Doumbo O.** The pathogenetic basis of malaria. *Nature* 2002; 415: 673-678.
276. **Missinou MA, Borrmann S, Schindler A, Issifou S, Adegnikaa AA, Matsiegui PB, Binder R, Lell B, Wiesner J, Baranek T, Jomaa H, Kremsner PG.** Fosmidomycin for malaria. *Lancet* 2002; 360: 1941-1942.
277. **Mockenhaupt FP, Rong B, Till H, Eggelte TA, Beck S, Gyasi-Sarpong C, Thompson WN, Bienzle U.** Submicroscopic Plasmodium falciparum infections in pregnancy in Ghana. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 167-173.
278. **Mockenhaupt FP, Rong B, Günther M, Beck S, Till H, Kohne E, Thompson WN, Bienzle U.** Anaemia in pregnant Ghanaian women: importance of malaria, iron deficiency, and haemoglobinopathies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 477-483.
279. **Mockenhaupt FP, Ulmen U, von Gaertner C, Bedu-Addo G, Bienzle U.** Diagnosis of placental Malaria. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 306-308.
280. **Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A.** Clinical features and prognostic indicators in paediatrics cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *QJM* 1989; 71: 441-459.

281. **Moody AH, Hunt-Cooke A, Chiodini PL.** Experience with the Becton-Dickinson QBCII centrifugal haematology analyser for haemoparasites. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 782
282. **Moore JM, Nahlen BL, Misore A, Lal AA, Udhayakumar V.** Immunity to placental malaria. I. Elevated production of interferon- γ by placental blood mononuclear cells associated with protection in an area with high transmission of malaria. *J Infect Dis* 1999; 179: 1218-1225.
283. **Moore SJ, Lenglet A, Hill N.** Field evaluation of three plant-based insect repellents against malaria vectors in Vaca Diez Province, the Bolivian Amazon. *J Am Mosq Control Assoc* 2002; 18: 107-110.
284. **Moormann AM, Sullivan AD, Rochford RA, Chensue SW, Bock PJ, Nyirenda T, Meshnick SR.** Malaria and Pregnancy: Placental Cytokine Expression and its Relationship to Intrauterin Growth Retardation. *J Infect Dis* 1999; 180: 1987-1993.
285. **Mordmüller B, Graninger W, Kreamsner PG.** Die Malariatherapie in den Zeiten der Chloroquinresistenz. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 321-325.
286. **Mota MM, Pradel G, Vanderberg JP, Hafalla JC, Frevert U, Nussenzweig RS, Nussenzweig V, Rodriguez A.** Migration of Plasmodium sporozoite through cells before infection. *Science* 2001; 291: 141-144.
287. **Mount AM, Mwapasa V, Elliott SR, Beeson JG, Tadesse E, Lema VM, Molyneux ME, Meshnick SR, Rogerson SJ.** Impairment of humoral immunity to Plasmodium falciparum malaria in pregnancy by HIV infection. *Lancet* 2004; 363: 1860-1867.
288. **Muller O, Moser R.** The clinical and parasitological presentation of Plasmodium falciparum malaria in Uganda is unaffected by HIV-1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 336-338.
289. **Murphy SC, Breman JG.** Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64 (1,2)S.: 57-67.
290. **Mutabingwa TK, Malle LN, de Geus A, Wernsdorfer WH.** Malaria in infants whose mothers received chemoprophylaxis: response to amodiaquine therapy. *Trop Geogr Med* 1992; 44: 293-298.

291. **Mutabingwa TK, Malle LN, de Geus A, Oosting J.** Malaria chemoprophylaxis during pregnancy. 2: Its effect on maternal haemoglobin, birth weight and placental malaria. *Trop Geogr Med* 1993; 45: 49-55.
292. **Mühlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjorup I, Coulaud JP, Clerinx J, Puente S, Burchard GD, Gascon J, Grobusch MP, Weitzel T, Zoller T, Kollaritsch H, Beran J, Iversen J, Hatz C, Schmid ML, Bjorkmann A, Fleischer K, Bisoffi Z, Guggemos W, Knobloch J, Matteelli A, Schulze MH, Laferl H, Kapaun A, McWhinney P, Lopez-Velez R, Fatkenheuer G, Kern P, Zieger BW, Kotlowski A, Fry G, Cuadros J, Myrvang B.** Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 990-995.
293. **Müller AK, Labaid M, Kappe SH, Matuschewski K.** Genetically modified Plasmodium parasites as a protective experimental malaria vaccine. *Nature* 2005; 433: 164-167.
294. **Müller O, Boele van Hensbroek M, Jaffar S, Drakeley C, Okorie C, Joof D, Pinder M, Greenwood B.** A randomized trial of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamin-sulfadoxine in Gambian children with uncomplicated malaria. *Trop Med Int Health* 1996; 1: 124-132.
295. **Müller S, Coombs GH, Walter RD.** Targeting polyamines of parasitic protozoa in chemotherapy. *Trends Parasitol* 2001; 15: 242-243.
296. **Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, Abrams ET, Kamwendo DD, Lema VM, Tadesse E, Chaluluka E, Wilson PE, Meshnick SR.** The effect of Plasmodium falciparum on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS* 2004; 18: 1051-1059.
297. **N'Guessan R, Darriet F, Doannio JM, Chandre F, Carnevale P.** Olyset Net efficacy against pyrethroid-resistant Anopheles gambiae and Culex quinquefasciatus after 3 years' field use in Cote d'Ivoire. *Med Vet Entomol* 2001; 15: 97-104.
298. **Nahlen BL.** Rolling back malaria in pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 343: 651-652.
299. **Nair LS, Nair AS.** Effects of malaria infection on pregnancy. *Indian J Malariol* 1993; 30: 207-214.
300. **National Department of Health, Pretoria.** Guidelines for the treatment of malaria in South Africa. *S Afr Med J* 2002; Suppl.

301. **Nawroth P, Bank I, Handley J, Cassimeris J, Chess L, Stern D.** Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1363-1375.
302. **Nawroth P, Stern D.** Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor / cachectin. *J Exp Med* Vol 1986; 163: 740-745.
303. **Neftel KA, Woodtly W, Schmid M, Frick PG, Fehr J.** Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *BMJ* 1986; 292: 721-723.
304. **Nosten F, ter Kuile F, Maelankirri L, Decludt B, White NJ.** Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 424-429.
305. **Nosten F, Ter Kuile FO, Luxemburger C, Woodrow C, Kyle DE, Hongsuphajsiddhi T, White NJ.** Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet* 1993; 341: 1044-1049.
306. **Nosten F.** Artemisinin: large community studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88 (Suppl 1): 45-56.
307. **Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile F, Woodrow C, Eh PJ, Chongsuphajsiddhi T, White NJ.** Treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria with 3-day artesunate-mefloquine combination. *J Infect Dis* 1994; 170: 971-977.
308. **Nosten F, ter Kuile F, Maelankiri L, Chongsuphajsiddhi T, Nopdonrattakoon L, Tangkitchot S, Boudreau E, Bunnag D, White NJ.** Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994; 169: 595-603.
309. **Nosten F, Price RN.** New antimalarials. A risk-benefit analysis. *Drug Saf* 1995; 12: 264-273.
310. **Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, Hkirijaroen L, Looareesuwan S, White NJ.** Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. *Lancet* 1999; 354: 546-549.
311. **Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, de Vries A, Chongsuphajsiddhi T, White NJ.** The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 808-815.
312. **Nothdurft HD, Jelinek T, Pechel SM, Hess F, Maiwald H, Marschang A, v.Sonnenburg F, Weinke T, Löscher T.** Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop Med Parasitol* 1995; 46: 161-165.

313. **Nothdurft HD.** Lieber spät als gar nicht. *MMW Fortschr Med* 2000; 20: 27
314. **O'Neil-Dunne I, Achur RN, Agbor-Enoh ST, Valiyaveettil M, Nail RS, Ockenhouse CF, Zhou A, Megnekou R, Leke RF, Taylor DW, Gowda DC.** Gravity-dependant production of antibodies that inhibit binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to placental chondroitin sulfate proteoglycan during pregnancy. *Infect Immun* 2001; 69: 7487-7492.
315. **Olliaro PL, Haynes RK, Meunier B, Yuthavong Y.** Possible modes of action of the artemisin-type compounds. *Trends Parasitol* 2001; 17: 122-126.
316. **Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U., Behrens RH, Kain KC, Clarke PD, Toovey S, Knobloch J, Nothdurft HD, Shaw D, Roskell NS, Chulay JD.** Atoquanone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1015-1021.
317. **Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN.** Mefloquine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993; 45: 430-475.
318. **Pandey AV, Tekwani BL, Singh RL, Chauhan VS.** Artemisinin, an Endoperoxide antimalarial, disrupts the Hemoglobin catabolism and Heme Detoxification Systems in Malarial Parasite. *J Biol Chem* 1999; 274: 19383-19388.
319. **Parise ME, Ayisi JG, Nahlen BL, Schultz LJ, Roberts JM, Misore A, Muga R, Oloo AJ, Steketee RW.** Efficacy of sulfadoxine - pyrimethamine for prevention of placental malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 813-822.
320. **Payne D.** Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* 1987; 3: 241-246.
321. **Pearson RD.** Prolactin, pregnancy and anaemia in severe malaria. *Trends Parasitol* 2001; 17: 362
322. **Pearson RD.** HIV (AIDS), maternal malaria and prolactin. *AIDS* 2003; 17: 2002-2003.
323. **Pearson RD.** Malaria and Pregnancy: The "Cortisol" and "Prolactin" Hypotheses. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 146-147.

324. **Perlmann P; Troye-Blomberg M.** Malaria and the Immune System in Humans. In: Perlmann P, Troye-Blomberg M, editors. *Malaria Immunology*. 2nd ed. Stockholm: Karger; 2002. p. 229-242.
325. **Petras JM, Kyle DE, Gettayacamin M, Young GD, Bauman RA, Webster HK, Corcoran KD, Peggins JO, Vane MA, Brewer TG.** Arteether: risk of two-week administration in *Macaca mulatta*. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 390-396.
326. **Philips P, Nantel S, Benny WB.** Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria: case report and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1100-1108.
327. **Phillips-Howard PA, Wood D.** The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf* 1996; 14: 131-145.
328. **Phillips MA, Kass RB.** User acceptability patterns for mefloquine and doxycycline malaria chemoprophylaxis. *J Travel Med* 1996; 3: 40-45.
329. **Phillips RE, Looareesuwan S, Molyneux ME, Hatz C.** Hypoglycaemia and counterregulatory hormone responses in severe falciparum malaria: treatment with sandostatin. *QJM* 1993; 86: 233-240.
330. **Picot S, Burnod J, Bracchi V, Chumpitazi BF, Ambroise-Thomas P.** Apoptosis related to chloroquine sensitivity of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 590-591.
331. **Posner AC, Prigot A, Konicoff NG.** Further observations on the use of tetracycline hydrochloride in prophylaxis and treatment of obstetric infections. *Antibiot Annu* 1954; 5: 594-598.
332. **Powell RD.** Difficult diagnosis of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 181-183.
333. **Prasad RN, Virk KJ, Sholapurkar SL, Mahajan RC.** Malaria infection during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 34.
334. **Procop GW, Jessen R, Hyde SR, Scheck DN.** Persistence of *Plasmodium falciparum* in the placenta after apparently effective quinidine/clindamycin therapy. *J Perinatol* 2001; 21: 128-130.
335. **Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Looareesuwan S, Vanijanonta S.** Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 324-327.

336. **Radloff P, Philipps J, Nkeyi M, Hutchinson D, Kremsner PG.** Atovaquone and proguanil for Plasmodium falciparum malaria. *Lancet* 1996; 347: 1511-1514.
337. **Radloff PD, Philipps J, Nkeyi M, Hutchinson D, Kremsner PG.** Atovaquone and proguanil for Plasmodium falciparum malaria. *Lancet* 1996; 347: 1511-1514.
338. **Rasheed FN, Bulmer JN, Dunn DT.** Suppressed peripheral and placental blood lymphoproliferative responses in first pregnancies: Relevance to malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 154-160.
339. **Ree GH, Sargeant PG.** Letter: Laboratory diagnosis of malaria. *Br Med J* 1976; 1: 152
340. **Reilly JT (Malaria Working Party of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology).** The laboratory diagnosis of malaria. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 165-170.
341. **Reinhardt MC, Ambroise-Thomas P, Cavallo-Serra R, Meylan C, Gautier R.** Malaria at delivery in Abidjan. *Helv Paediatr Acta* 1978; 33 (Suppl. 41): 65-84.
342. **Reisinger EC, Förster O, Friese K.** Schwangerschaft und Infektionsrisiko bei Reisen in Tropen und Subtropen. *Gynäkologe* 2001; 34: 416-420.
343. **Ricke CH, Staalsoe T, Koram K, Ajanmori BD, Riley EM, Theander TG.** Plasma Antibodies from Malaria-exposed Women recognize Variant Surface Antigen on Plasmodium falciparum-infected Erythrocytes in a Parity-dependent Manner and Block Parasite Adhesion to Chondroitin Sulfate A. *J Immunol* 2000; 165: 3309-3316.
344. **Ridley, R. G.** Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalaria drugs. *Nature* 2002; 415: 686-693.
345. **Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC.** Plasmodium vivax resistance to chloroquine? *Lancet* 1989; II: 1183-1184.
346. **Robert C, Pouvelle B, Meyer P, Muanza K, Fujioka H, Aikawa M, Scherf A, Gysin J.** Chondroitin-4-sulphate (proteoglycan), a receptor for Plasmodium falciparum-infected erythrocyte adherence on brain microvascular and endothelial cells. *Res Immunol* 1995; 146: 383-393.
347. **Robert Koch-Institut.** Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2001. Berlin 2002.

348. **Roberts L.** Mosquitoes and disease. *Science* 2002; 298: 82-86.
349. **Robertson M.** Antibody response in cattle to infection with *Trichomonas foetus*: An example of a localized infection with a protozoan parasite. In: Garnham PCC, Pierce AE, Roitt I, and eds. *Immunity to Protozoa: A Symposium of the British Society for Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1963. 336-345.
350. **Rogerson SJ, Chaiyaroi SC, Ng K, Reeder JC, Brown GV.** Chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med* 1995; 182: 15-20.
351. **Rogerson SJ, Beeson JG.** The placenta in malaria: mechanisms of infection, disease and foetal morbidity. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93 (Suppl1): S35-S42.
352. **Rogerson SJ, Van den Broek NR, Chalulaka E, Qongwane C, Mhango CG, Molyneux ME.** Malaria and anaemia in antenatal women in Blantyre, Malawi: a twelve-month survey. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 335-340.
353. **Romagosa C, Menendez C, Ismail MR, Quinto L, Ferrer B, Alonso PL, Ordi J.** Polarization microscopy increases the sensitivity of hemazoin and *Plasmodium* detection in the histological assessment of placental malaria. *Acta Trop* 2004; 90: 277-284.
354. **Rowe JA, Kyes SA, Rogerson SJ, Babiker HA, Raza A.** Identification of a conserved *Plasmodium falciparum* var Gene implicated in Malaria in Pregnancy. *J Infect Dis* 2002; 185: 1207-1211.
355. **Rowe JA, Kyes SA.** The role of *Plasmodium falciparum* var genes in malaria in pregnancy. *Mol Microbiol* 2004; 53: 1011-1019.
356. **Rowland M, Downey G, Rab A, Freeman T, Mohammed N, Rehmann H, Durrani N, Reyburn H, Curtis C, Lines J, Fayaz M.** DEET mosquito repellent provides personal protection against malaria: a household randomized trial in an Afghan refugee camp in Pakistan. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 335-342.
357. **Rowland M, Freeman T, Downey G, Hadi A, Saeed M.** DEET mosquito repellent sold through social marketing provides personal protection against malaria in an area of all-night mosquito biting and partial coverage of insecticide-treated nets: a case-control study of effectiveness. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 343-350.

358. **Roy RG, Chakrapani KP, Dhinakaran D, Sitaraman NL, Ghosh RB.** Efficacy of 5-day-treatment of *P. vivax* infection in Tamil Nadu. *Indian J Med Res* 1977; 65: 652-656.
359. **Rubio JM, Roche J, Berzosa PJ, Moyano E, Benito A.** The potential utility of the semi-nested multiplex PCR-technique for the diagnosis and investigation of congenital malaria. *Diagnostic Microbiology and Inf Dis* 2000; 38: 233-236.
360. **Salihu HM, Tchuinguem G, and Ratard R.** Effect of chloroquine prophylaxis on birth weight and malaria parasite load among pregnant women delivering in a regional hospital in Cameroon. *West Indian Med J* 2000; 49: 143-147.
361. **Salihu HM, Naik EG, Tchuinguem G, Bosny JPL, Dagne G.** Weekly chloroquine prophylaxis and the effect on maternal haemoglobin status at delivery. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 29-34.
362. **Sartelet H, Milko-Sartelet I, Garraud O, Picot S.** *Plasmodium falciparum* persists in the placenta after three days treatment with quinine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 431-431.
363. **Sassani J, Brucker AJ, Cobbs W.** Progressive chloroquine retinopathy. *Ann Ophthalmol* 1983; 15: 19-22.
364. **Schaefer C, Peters PW.** Intrauterine diethyltoluamide exposure and fetal outcome. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 175-176.
365. **Schlagenhauf P, Steffen R.** Stand-by treatment of malaria in travellers. *J Trop Med Hyg* 1994; 97: 151-160.
366. **Schlagenhauf P.** Mefloquine, methodologies and the media. *J Travel Med* 1996; 3: 197-199.
367. **Schlagenhauf P, Steffen R, Lobel H, Johnson R, Letz R, Tschopp A, Vranjes N, Bergquist Y, Ericsson O, Hellgren U, Rombo L, Mannino S, Handschin J, and Sturchler D.** Mefloquine tolerability during chemoprophylaxis: focus on adverse event assessments, stereochemistry and compliance. *Trop Med Int Health* 1996; 1: 485-494.
368. **Schöneberg I, Stark K, Altmann D, Krause G.** Malaria in Deutschland 1993 bis 2003. *Dtsch Med Wochenschr* 2005, 130: 937-941.
369. **Schumacher HH.** Pathologische Anatomie der Malaria. In: Dietrich M, Schönfeld H, Hrsg. *Malaria. Diagnose - Klinik - Therapie.* Basel: Editiones Roche; 1979.

370. **Schwake L, Junghanss T, Weimann J, Stremmel W.** Importierte Malaria nach Keniaaufenthalt. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1428-1430.
371. **Schwetz J, Peel E.** Congenital malaria and placental infections amongst the Negroes of Central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1934; 28: 167-174.
372. **Sektion Antiparasitäre Chemotherapie, Arbeitsgemeinschaft Malaria der Paul-Ehlich-Gesellschaft für Chemotherapie.** Einsatz von Doxycyclin zur medikamentösen Prophylaxe der Malaria tropica. *Chemotherapie Journal* 2003; 12: 29
373. **Selim S, Hartnagel RE, Osimitz TG, Gabriel KL, Schoenig GP.** Absorption and metabolism of N,N-diethyl-m-toluamide following dermal application to human volunteers. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 25: 95-100.
374. **Seyoum A, Palsson K, Kung'a S, Kabiru EW, Lwande W, Killeen GF, Hassanali A, Knols BG.** Traditional use of mosquito-repellent plants in western Kenya and their evaluation in semi-field experimental huts against *Anopheles gambiae*: ethnobotanical studies and application ba thermal expulsion and direct burning. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 225-231.
375. **Seyoum A, Killeen GF, Kabiru EW, Knols BG, Hassanali A.** Field efficacy of thermally expelled or live potted repellent plants against African malaria vectors in western Kenya. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 1005-1011.
376. **Sharma AM, Keller F, Boeckh M, Heitz J, Borner K.** Quinine dosage in severe malaria with renal failure necessitating haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 535-536.
377. **Shofield L, Hewitt MC, Evans K, Siomos M-A, Seeberger PH.** Synthetic GPI as a candidate anti-toxic vaccine in a model of malaria. *Nature* 2002; 418: 785-789.
378. **Shoham S, Davenne D, Cady AB, Dinarello CA, Krueger JM.** Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *Am J Physiol* 1987; 253: R142-R149.
379. **Sholapurkar SL, Gupta AN, Mahajan RC.** Clinical course of malaria in pregnancy: A prospective controlled study from India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 376-379.

380. **Shulman CE, Graham WJ, Jilo H, Lowe BS, New L, Obiero J, Snow RW, Marsh K.** Malaria is an important cause of anaemia in primigravidae: Evidence from a district hospital in coastal Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 535-539.
381. **Shulman CE.** Malaria in pregnancy: its relevance to safe-motherhood programmes. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93 (Suppl1): S59-S66.
382. **Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, Kawuondo K, Bulmer JN, Peshu N, Marsh K.** Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 632-636.
383. **Shulman CE, Marshall T, Dorman EK, Bulmer JN, Cutts F, Peshu N, Marsh K.** Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 770-778.
384. **Shulman CE, Dorman EK, Bulmer JN.** Malaria as a cause of severe anaemia in pregnancy. *Lancet* 2002; 360: 494
385. **Sieberth HG, Glöckner WM.** Plasmapheresetherapie bei Nierenerkrankungen. *Internist (Berl)* 1983; 24: 27-33.
386. **Singer LM, Newman RD, Diarra A, Moran AC, Huber CS, Stennies C, Sirima SB, Konate A, Yameogo M, Sawadogo R, Barnwell JW, Parise ME.** Evaluation of a malaria rapid diagnostic test for assessing the burden of malaria during pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 481-485.
387. **Singh N, Shukla MM, Srivastava R, Sharma VP.** Prevalence of malaria among pregnant and non-pregnant women of District Jabalpur, Madhya Pradesh. *Indian J Malariol* 1995; 32: 6-13.
388. **Singh N, Shukla MM, Sharma VP.** Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 567-572.
389. **Slater AFG.** Chloroquine: mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol Ther* 1993; 57: 203-235.
390. **Slutsker LM, Khoromana CO, Payne D, Allen CR, Wirima JJ, Heymann DL, Patchen L, Steketee RW.** Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years of age in Malawi: in vivo/in vitro efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 53-59.

391. **Smitskamp H, Wolthuis FH.** New concepts in treatment of malignant tertian malaria with cerebral involvement. *BMJ* 1971; 1: 714-716.
392. **Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, Thaithong S, Brown KN.** High sensitivity of infection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol* 1993; 61: 315-320.
393. **Spitz AJW.** Malaria infection of the placenta and its influence on the incidence of prematurity in eastern Nigeria. *Bull World Health Organ* 1959; 21: 242-244.
394. **Srivastava IK, Rottenberg K, Vaidya AB.** Atovaquone, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane in a malarial parasite. *J Biol Chem* 1997; 272: 3961-3966.
395. **Staalsoe T, Megnekou R, Fievét N, Ricke CH, Zornig HD, Leke R, Taylor DW, Deloron P, Hviid L.** Acquisition and decay of antibodies to pregnancy-associated variant antigens on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes that protect against placental parasitemia. *J Infect Dis* 2001; 184: 618-626.
396. **Staalsoe T, Shulman CE, Bulmer JN, Kawuondo K, Marsh K, Hviid L.** Variant surface antigen-specific IgG and protection against clinical consequences of pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 2004; 363: 283-289.
397. **Staalsoe T, Shulman CE, Dorman EK, Kawuondo K, Marsh K, Hviid L.** Intermittent preventive sulfadoxine-pyrimethamine treatment of primigravidae reduces levels of plasma immunoglobulin G, which protects against pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun* 2004; 72: 5027-5030.
398. **Starr M.** Malaria affects children and pregnant women most. *BMJ* 2000; 321: 1288.
399. **Steffen R, Somaini B.** Severe cutaneous adverse reactions to sulfadoxine-pyrimethamine in Switzerland. *Lancet* 1986; 1: 610.
400. **Steffen R, Behrens RH.** Travellers' Malaria. *Parasitol Today* 1992; 8: 61-66.
401. **Steketee RW, Wirima JJ, Bloland PB, Chilima B, Mermin JH, Chitsulo L, Breman JG.** Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55 (Suppl 1): 42-49.

402. **Steketee RW, Wirima JJ, Hightower AW, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG.** The effect of malaria and malariaprevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55:Suppl 1: 33-41.
403. **Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Khoromana CO, Heymann DL, Breman JG.** Malaria treatment and prevention in pregnancy: indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 50-56.
404. **Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C.** The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64 (1,2)S: 28-35.
405. **Stephenson J.** Sequencing the malaria genome opens door to new vaccines and drugs. *JAMA* 2002; 10: 1251-1253.
406. **Stich A, Zwicker M, Steffen T, Köhler B, Fleischer K.** Höheres Lebensalter: Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Malaria tropica. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 309-314.
407. **Stimson WH.** Are pregnancy-associated serum proteins responsible for the inhibition of lymphocyte transformation by pregnancy serum? *Clin Exp Immunol* 1980; 40: 157-160.
408. **Sukantson K, Karbwang J, Rimchala W, Tin T, Na-Bangchang K, Banmairuroi V, Bunnag D.** Plasma quinine concentrations in falciparum malaria with acute renal failure. *Trop Med Int Health* 1996; 1: 236-242.
409. **Surolia N, Surolia A.** Triclosan offers protection against blood stages of malaria by inhibiting enoyl-ACP reductase of *Plasmodium falciparum*. *Nat Med* 2001; 7: 167-173.
410. **Szlelak N.** Nah an der Mücke. *Süddeutsche Zeitung* 8-10-2002; 232: V2/7.
411. **Taliaferro WH.** Some cellular bases for immune reactions in parasitic infections. *J Parasitol* 1934; 20: 149-161.
412. **Taufa T.** Malaria in pregnancy. *Papua New Guinea Med J* 1978; 21: 197-206.
413. **Taylor-Robinson A.** Rationale for malaria anti-toxin therapy. *Trends Parasitol* 2001; 17: 119.

414. **Taylor-Robinson AW.** A model of development of acquired immunity to malaria in humans living under endemic conditions. *Med Hypotheses* 2002; 58: 148-156.
415. **Taylor DW, Zhou A, Marsillio LE, Thuita LW, Leke EB, Branch O, Gowda DC, Long C, Leke RF.** Antibodies that inhibit binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A and to the C terminus of merozoite surface protein 1 correlate with reduced placental malaria in Cameroonian women. *Infect Immun* 2004; 72: 1603-1607.
416. **Taylor TE, Borgstein A, Molyneux ME.** Acid-base status in paediatric *Plasmodium falciparum* malaria. *QJM* 1993; 86: 99-109.
417. **Tenenbaum DJ.** Malaria and HIV: Interplay of risk. *Environ Health Perspect* 2004; 112: A275.
418. **Ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, van Eijk AM, Rogerson SJ, Steketee RW.** The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Afrika. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 (2 Suppl): 41-54.
419. **Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U.** Can amodiaquine be used safely during pregnancy? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 235-239.
420. **Tin F, Nyunt H, Lassere R.** Single-dose treatment of falciparum malaria with mefloquine: field studies with different doses in semi-immune adults and children in Burma. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 913-917.
421. **Tjitra E, Suprianto S, Dyer M, Currie BJ, Anstey NM.** Field evaluation of the ICT Malaria P.f/P.v immunochromatographic test for detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in patients with a presumptive clinical diagnosis of malaria in Eastern Indonesia. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2412-2417.
422. **Tjitra E, Suprianto S, Dyer ME, Currie BJ, Anstey NM.** Detection of histidine rich protein 2 and panmalarial ICT Malaria Pf/Pv test antigens after chloroquine treatment of uncomplicated falciparum malaria does not reliably predict treatment outcome in Eastern Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 593-598.
423. **Todorovic R, Ristic M, Ferris DH.** A tube latex agglutination test for the diagnosis of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1968; 62: 58-68.

424. **Tran TH, Day NP, Nguyen HP, Nguyen TH, Pham PL, Dinh XS, Ly VC, Ha V, Waller D, Peto TE, White NJ.** A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 76-83.
425. **Trigg JK.** Evaluation of a eucalyptus-based repellent against *Anopheles* spp. in Tanzania. *J Am Mosq Control Assoc* 1996; 12: 243-246.
426. **Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L.** Dichlordiphenyltrichlorethane (DDT): ubiquity, persistence and risks. *Environ Health Perspect* 2002; 116: 125-128.
427. **Udomsangpetch R, Thanikkul K, Pukrittayakamee S, White NJ.** Rosette formation by *Plasmodium vivax*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 635-637.
428. **Vaillant M, Millet P, Luty A, Tshopamba P, Lekoulou F, Mayombo J, Georges AJ, Deloron P.** Therapeutic efficacy of clindamycin in combination with quinine for treating uncomplicated malaria in a village dispensary in Gabon. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 917-919.
429. **Van de Perre P, Dedet JP.** Vaccine efficacy: winning a battle (not war) against malaria. *Lancet* 2004; 364: 1380-1383.
430. **Van der Berg JD, Duvenage CSJ, Roskell NS, Scott TR.** Safety and Efficacy of Atovaquone and Proguanil Hydrochloride for the Prophylaxis of *Plasmodium falciparum* Malaria in South Africa. *Clin Ther* 1999; 21: 741-749.
431. **Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, Misore A, Otieno JA, Kolczak MS, Kager PA, Steketee RW, Nahlen BL.** Human immunodeficiency virus seropositivity and malaria as risk factors third-trimester anemia in asymptomatic pregnant women in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 623-630.
432. **Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, Otieno JA, Misore AO, Odondi JO, Rosen DH, Kager PA, Steketee RW, Nahlen BL.** Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in Western Kenya: a hospital-based study. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 351-360.
433. **Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, Slutsker L, Otieno JA, Misore AO, Odondi JO, Rosen DH, Kager PA, Steketee RW, Nahlen BL.** Implementation of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in Kisumu, Western Kenya. *Trop Med Int Health* 2004; 9: 630-637.

434. **Van Geertruyden JP, Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U.** The contribution of malaria in pregnancy to perinatal mortality. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71 (Suppl 2): 35-40.
435. **Van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, Schneider G, Palmer A, Frenkel J, Enwere G, Forck S, Nusmeijer A, Bennett S, Greenwood B, Kwiatkowski D.** A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 69-75.
436. **Van Hung L.** Paludisme et grossesse à Saigon. *Rev Paludisme Med Trop* 1951; 83: 75-112.
437. **Van Zon AAJC, Eling WMC.** Pregnancy associated recrudescence in murine malaria (*Plasmodium berghei*). *Tropenmed Parasitol* 1980; 31: 402-408.
438. **Vanhouwre B, Maradit H, Kerr L.** Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam®) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 17-21.
439. **Verhoeff FH, Brabin BJ, Chimsuku L, Kazembe P, Russell WB, Broadhead RL.** An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine-pyrimethamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birth weight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 141-150.
440. **Verhoeff FH, Brabin BJ, Hart CA, Chimsuku L, Kazembe P, Broadhead RL.** Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 5-12.
441. **Viraraghavan R, Jantusch B.** Congenital malaria: Diagnosis and Therapy. *Clin Pediatr* 2000; 39: 66-67.
442. **Vlugels MP, Brabin B, Eling WM, de Graaf R.** Cortisol and *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 173-177.
443. **Von Seidlein L, Jaffar S, Pinder M, Haywood M, Snounou G, Gemperli B, Gathmann I, Royce C, Greenwood B.** Treatment of African children with uncomplicated falciparum malaria with a new antimalarial drug, CGP 56697. *J Infect Dis* 1997; 176: 1113-1116.
444. **Vreysen MJ.** Principles of area-wide integrated tsetse fly control using the sterile insect technique. *Med Trop (Mars)* 2001; 61: 397-411.

445. **Wagner G, Koram K, McGuinness D, Bennett S, Nkrumah F, Riley E.** High incidence of asymptomatic malaria infections in a birth cohort of children less than one year of age in Ghana, detected by multicopy gene polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 115-123.
446. **Wagner WH.** Malariabekämpfung - Chemotherapie und Immunprophylaxe. 1. Mitteilung: Chemoprophylaxe. *Arzneimittelforschung* 1986; 36(I): 2-9.
447. **Wagner WH.** Malariabekämpfung - Chemotherapie und Immunprophylaxe. 2. Mitteilung: Immunprophylaxe. *Arzneimittelforschung* 1986; 36(I): 163-175.
448. **Wagner WH.** Malariabekämpfung - Chemoprophylaxe und Immunprophylaxe. 3. Mitteilung: Immunantwort des infizierten Organismus/ Perspektiven der Malariabekämpfung. *Arzneimittelforschung* 1986; 36(I): 409-415.
449. **Wahlgren M, Spillman D.** Sticky sugars attracts malaria to the fetus. *Nat Med* 2000; 6: 25-26.
450. **Walton GA.** On the control of malaria in Freetown, Sierra Leone. II. Control methods and the effects upon the transmission of *Plasmodium falciparum* resulting from the reduced abundance of *Anopheles gambiae*. *Ann Trop Med Parasitol* 1949; 43: 117-139.
451. **Wang TY.** Follow-up observation on the therapeutic effects and remote reactions of artemisinin (Qinghaosu) and artemether in treating malaria in pregnant woman. *J Tradit Chin Med* 1989; 9: 28-30.
452. **Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF.** Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84 (Suppl. 2): 1-70.
453. **Watanasook C, Singharaj P, Suriyamongkol V, Karwacki JJ, Shanks D, Phintuyothin P, Pilungkasa S, Wasuwat P.** Malaria prophylaxis with doxycycline in soldiers deployed to the Thai-Kampuchean border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1989; 20: 61-64.
454. **Watkinson M, Rushton DI.** Plasmodial pigmentation of placenta and outcome of pregnancy in West African mothers. *BMJ* 1983; 287: 251-254.
455. **Wegmann TG, Lin H, Guilbert LJ, Mosmann TR.** Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-356.

456. **Wei XG, Charles IG, Smith A, Ure J, Feng G, Huang F, Xu D, Muller W, Moncada S, Liew FY.** Altered immune response in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 375: 408-411.
457. **Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, Kern W, Pohle HD.** Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 86-91.
458. **Weinke T, Löscher T, Fleischer K, Kretschmer H, Pohle HD, Köhler B, Schlunk T, Clemens R, Bock HL.** The efficacy of halofantrine in the treatment of acute malaria in nonimmune travellers. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 1-5.
459. **Weinke T, Nothdurft HD, Kretschmer H, Fleischer K, Löscher T, Braendli B, Markwalder K, Schlunk T, Clemens R, Bock HL.** Halofantrin zur Behandlung der importierten Malaria bei nicht-immunen Reisenden. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118: 254-259.
460. **Weinke T, Fleischer K.** Prophylaxe und Therapie der Malaria. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 265-267.
461. **Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, Koech D, Hoffman SL.** Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline and chloroquine plus proguanil. *J Infect Dis* 1995; 171: 1569-1575.
462. **Wellems TE, Plowe CV.** Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001; 184: 770-776.
463. **Wernsdorfer G, Wernsdorfer WH.** Symptomatology, Diagnosis and Therapy of Malaria. *MMW* 1969; 31: 1585-1594.
464. **West RA.** Effect of quinine upon auditory nerve. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 36: 241-248.
465. **Westman L, Kamanda S, Hellgren U, Ericsson Ö, and Rombo L.** Rectal administration of chloroquine for treatment of children with malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 446-446.
466. **White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA.** Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 173-175.
467. **White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Looareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, Williamson DH, Turner RC.** Severe hypoglycemia hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 1983; 309: 61-66.

468. **White NJ, Warrell DA.** Quinine treatment for malaria. *Trop Dis Bull* 1986; 1: R1-R10.
469. **White NJ.** Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 1-10.
470. **White NJ.** Artemisinin: current status. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88 (Suppl 1): 3-4.
471. **White NJ.** The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 800-806.
472. **Whitty CJ, Ansah E, Reyburn H.** Treating severe malaria. *BMJ* 2005; 330: 317-318.
473. **WHO, Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF,** editors. Severe and complicated malaria, 2nd edition. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84 (Suppl 2): 1-65.
474. **WHO.** Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 1-65.
475. **WHO.** World malaria situation in 1994, Part III. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 285-290.
476. **WHO.** Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (Suppl 1): 1-90.
477. **WHO.** International Travel and Health. Vaccination Requirements and Health Advice. World Health Organ Geneva 2001;
478. **Wichmann O.** Impfungen und Malariaphylaxe: Was ist nötig, was ist sinnvoll? *Med Welt* 2002; 6: 181-185.
479. **Wickarmsuriya GAW.** Malaria and Ankylostomiasis in pregnant women London: Oxford University Press; 1937.
480. **Wickarmsuriya GAW.** Clinical features of malaria in pregnancy. In: Wickarmsuriya GAW, editor. *Malaria and Ankylostomiasis in the Pregnant Woman*. London: Oxford University Press; 1937. p. 5-90.
481. **Wiesner J, Borrmann S, Jomaa H.** Fosmidomycin for the treatment of malaria. *Parasitol Res* 2003; 90 Suppl 2: S71-S76.
482. **Wilcox ML, Bodeker G.** Plant-based malaria control: research initiative on traditional antimalarial methods. *Parasitol Today* 2000; 16: 220-221.

483. **Wilson JM, Pasvol G, Weatherall DJ.** Invasion and growth of *Plasmodium falciparum* in different types of human erythrocyte. Bull World Health Organ 1977; 55: 179-186.
484. **Winstanley PA.** Malaria: treatment. J R Coll Physicians Lond 1998; 32: 203-207.
485. **Wolfe MS, Cordero JF.** Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. Lancet 1985; I: 1466-1467.
486. **Wurster KH, Hardmeier T, Engelhard H.** Malaria tropica: Bericht über drei Fälle mit zerebralen Komplikationen und tödlichem Verlauf. Schweiz med Wochenschr 1972; 102: 541-544.
487. **Yamada M, Steketee RW, Abramowsky C.** *Plasmodium falciparum* associated placental pathology: A light and electron microscopic and immunohistologic study. Am J Trop Med Hyg 1989; 41: 161-168.
488. **Yarrish RL, Janas JS, Nosanchuk JS, Steigbigel RT, Nusbacher J.** Transfusion Malaria - Treatment with Exchange Transfusion after delayed Diagnosis. Arch Intern Med 1982; 142: 187-188.
489. **Zalis MG, Pang L, Silveira MS, Milhous WK, Wirth DF.** Characterization of *Plasmodium falciparum* isolated from the Amazon region from Brazil: evidence for quinine resistance. Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 630-637.
490. **Zeigler K.** Neuere Aspekte der Malariatherapie. Gesundheitswesen 1974; 29: 934.
491. **Ziegler T, Schau A, Winkler C.** Stellenwert von Malarone in der Therapie der Malaria tropica. Med Klin 2002; 97: 455-458.
492. **Zoulani A, Carnevale P, Penchenier L.** Influence of mosquito nets impregnated with deltamethrin on the aggressivity cycle of *Anopheles gambiae* in Djoumouna, Congo. Ann Soc Belg Med Trop 1994; 74: 83-91.
493. **Zucker JR, Campbell CC.** Malaria: principles of prevention and treatment. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 547-567.

Curriculum Vitae

Christine Ina Kownatzki, geb. Schanzmann

- 06.03.1977 geboren in Bochum, Deutschland
- 1983-84 1. Klasse Grundschule Lochham
- 1984-91 2. – 8. Klasse Deutsche Schule Karachi, Pakistan,
Gymnasialzweig
- 1991-96 9. – 13. Klasse Feodor-Lynen-Gymnasium Planegg,
Abschluss mit Abitur
- 1996-2002 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilian-
Universität München
- 1997 Vorphysikum
- 1999 Physikum
- 2002 Staatsexamen der Zahnheilkunde und
Approbation als Zahnärztin
- seit 2003 Tätigkeit als Assistenz Zahnärztin in Praxis Alexander Lerch,
München und Praxis Dr. med Gabriele Blatt, München.

Danksagung

Herrn Professor E. R. Weissenbacher möchte ich für seine Unterstützung danken, die diese Dissertation überhaupt erst möglich gemacht hat.

Insbesondere möchte ich auch Herrn Professor Heinz Spitzbart meinen Dank aussprechen, der die Entwicklung meiner Arbeit begleitet hat.

Meinen Eltern danke ich sehr herzlich für ihre Zusprache und Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Zur Fertigstellung dieser Arbeit trägt auch Herr Dr. Maximilian Kownatzki bei, der mir vor allem in der letzten Phase der Arbeit motivierend beistand.

Christine Kownatzki, geb. Schanzmann

München, im Juni 2006