Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin

der Medizinischen Klinik Innenstadt

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leiter:

Professor Dr. med. Thomas Löscher

Labor-Referenzwerte aus den Bereichen Klinische Chemie, Hämatologie und Lymphozyten-Immunphänotypisierung für gesunde Erwachsene in Südtansania

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

Vorgelegt von

Marie Philine Schneider

aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Michael Hölscher
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Matthias F. Bauer
	Priv. Doz. Dr. Michaela Feuring-Buske
	Prof. Dr. Bernd Engelmann
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Elmar Saathoff
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	26.11.2009

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

E. Saathoff, **P. Schneider,** V. Kleinfeldt, S. Geis, D. Haule, L. Maboko, E. Samky, M. D. Souza, M. Robb, and M. Hoelscher. **2008**. Laboratory reference values for healthy adults from southern Tanzania. **Trop Med Int Health 13**:612-25.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 7

1.1 Referenzwerte für Subsahara-Afrika 7
1.2 Richtlinien des *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* 10
1.3 Das *Mbeya Medical Research Programme (MMRP)* 12
1.3.1 Mission 12
1.3.2 Gründe für den Standort Mbeya 13
1.3.3 Die Region Mbeya 15
1.3.3.1 Geographische Lage 15
1.3.3.2 Medizinische Einrichtungen 16
1.3.3.3 Präventionsprogramme 16
1.3.4 Häufigkeit wichtiger Krankheiten in der Region Mbeya 17
1.3.5 Forschungsinfrastruktur 21
1.3.5.1 Personal und Kapazität 21
1.3.5.2 Technische Infrastruktur 22
1.3.5.3 Klinische Einrichtungen 22
1.3.5.4 Zentrallabor 25
1.3.5.5 Administration und Logistik 26
1.4 Die Auswahl der 49 Laborparameter 27

2. Problemstellung und Zielsetzung 29

3. Material und Methoden 30

3.1 Die *CODE*-Studie *(Cohort development study* im Stadtbezirk Mbeya*)* 30
3.1.1 Studienziele 30
3.1.2 Methodik und Vorgehensweise 31
3.2 Die Referenzwertstudie 32
3.2.1 Auswahl der Studienteilnehmer und Vorgehensweise 32
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 32
3.3 Labormethoden 34
3.4 Statistik 35
3.4.1 Eingabe und Inspektion der Daten 35
3.4.2 Identifikation und Ausschluss von Extremwerten 35

3.4.3 Bestimmung der Referenzintervalle 36
3.4.4 Vergleich der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche aus Mbeya 36
3.4.4.1 *Mann-Whitney-Test* und *p-Werte* 37
3.4.4.2 Übereinstimmung in der Klassifizierung der Messwerte 37
3.4.5 Vergleich der Referenzbereiche unterschiedlicher Studienpopulationen 38
3.4.5.1 Übereinstimmung in der Klassifizierung der Messwerte 38
3.4.5.2 Vergleich der Mediane 39
3.4.6 Vergleich der absoluten Größen der Referenzbereiche 39
4. Ergebnisse 40
4.1 Beschreibung der Studienpopulation 40
4.1.1 *CODE*-Studie 40
4.1.2 Referenzwert-Studie 41
4.2 Referenzwerte für gesunde Tansanier 47
4.3 Vergleich der Mbeya-Referenzwerte mit den Referenzwerten anderer Standorte 58
4.3.1 Anmerkungen zu den Tabellen 8 bis 10 58
4.3.2 Vergleich der klinisch-chemischen Referenzwerte 60
4.3.3 Vergleich der hämatologischen Referenzwerte 61
4.3.4 Vergleich der Referenzwerte der Lymphozyten-Immunphänotypisierung 64
4.3.5 Vergleich der absoluten Größen der Referenzbereiche 66
5. Diskussion 67
5.1 Einflussgrößen und Störfaktoren bei der Messung von Laborparametern im Blut 67
5.1.1 Einflussgrößen auf die Konzentration der Laborparameter im Blut 67
5.1.2 Störfaktoren, die das Messergebnis beeinflussen 71
5.1.3 Berücksichtigung der Einfluss- und Störgrößen in der Referenzwertstudie 72
5.2 Diskussion der Referenzwerte für gesunder Tansanier 73
5.3 Vergleich der Mbeya-Referenzwerte mit den Referenzwerten anderer Standorte 75
5.3.1 Allgemeine Erörterungen 75
5.3.2 Vergleich der klinisch-chemischen Referenzwerte 76
5.3.2.1 Glukose 77
5.3.2.2 Harnstoff-Stickstoff 78
5.3.2.3 Bilirubin 78
5.3.3 Vergleich der hämatologischen Referenzwerte 81
5.3.3.1 Hämoglobin, Hämatokrit und MCV 82

5.3.3.2 Leukozyten und Neutrophile Granulozyten 83
5.3.4 Vergleich der Referenzwerte der Lymphozyten-Immunphänotypisierung 85
5.3.4.1 CD4+-Zellzahl, CD8+-Zellzahl und CD4+/CD8+-Quotient 86
5.3.5 Vergleich der absoluten Größen der Referenzbereiche 87
5.4 Schlussfolgerungen 87
5.5 Unzulänglichkeiten der Studie 88
6. Zusammenfassung 90
7. Literaturverzeichnis 92
8. Abkürzungsverzeichnis 97
9. Danksagung 99
10. Lebenslauf 100

1. Einleitung

1.1 Referenzwerte für Subsahara-Afrika

Labor-Messwerte unterschiedlichster Art werden täglich tausendfach in Laboratorien weltweit bestimmt, um Abweichungen der Konzentration oder Aktivität des jeweiligen Analyten von der Norm feststellen zu können. In nahezu allen Krankhäusern und Ambulatorien dieser Welt werden Laborwerte zur Diagnosestellung, zur differenzialdiagnostischen Abklärung und zur Kontrolle des Therapieerfolges zu Rate gezogen. Laboruntersuchungen bilden häufig die Entscheidungsgrundlage für lebensrettende Therapien und langfristige bis lebenslange therapeutische Behandlungsregime. Eine moderne naturwissenschaftliche Medizin ist ohne Laboruntersuchungen nicht denkbar.

Die Laborwerte werden meist im Blut oder im Urin bestimmt, bei speziellen Fragestellungen auch im Liquor cerebrospinalis oder in anderen serösen Körperflüssigkeiten. Für die meisten Laborparameter gibt es einen Normbereich, innerhalb dessen die Messwerte als unbedenklich angesehen werden. Labor-Referenzwerte, auf welche sich Laboratorien beziehen können, wenn sie einen Messbefund als normal oder abnormal einstufen, sind folglich von enormer Wichtigkeit.

Labor-Referenzwerte haben jedoch keine universale Gültigkeit, sie sind nicht auf alle Menschen gleichermaßen anwendbar. Unveränderliche Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit und das damit verbundene unterschiedliche genetische Erbmaterial, sowie veränderliche Einflussgrößen wie Ernährung, Körpergewicht, Muskelmasse, körperliche Aktivität und nicht zuletzt Höhenlage und Klima nehmen Einfluss auf die Blutkonzentration der Laborparameter, ohne dass man bei von der Norm abweichenden Laborbefunden auf einen pathologischen Zustand rückschließen darf. Labor-Referenzwerte variieren in beträchtlichem Ausmaß nicht nur in unterschiedlichen Altersgruppen und zwischen den Geschlechtern, sondern gerade auch in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (53).

Um verschiedenartige Bevölkerungsgruppen hinreichend in ihrer Eigenart und Einzigartigkeit zu repräsentieren, um richtige Diagnosen zu stellen und sinnvolle Therapieentscheidungen zu treffen, ist es folglich von größter Wichtigkeit, Referenzwerte einzusetzen, welche für die jeweils untersuchte Bevölkerungsgruppe definiert wurden (53).

Die Bestimmung von Labor-Referenzwerten ist jedoch zeitaufwändig und kostspielig (7, 24, 53). Bei der Durchführung einer wissenschaftlichen Studie zur Erhebung von Referenzwerten fallen hohe Personal- und Materialkosten an, man benötigt geschultes wissenschaftliches Personal und eine gute Forschungsinfrastruktur vor Ort. Viele Regionen und Länder dieser Erde können aus diesen Gründen nicht auf eigene Referenzwerte zurückgreifen. Anstelle eigener Referenzwerte finden Referenzwerte Anwendung, welche in anderen Ländern und anderen Kontinenten, zumeist in den westlichen Industrieländern, bestimmt wurden (7, 56, 81).

Labor-Referenzwerte aus den Industrieländern wurden bereits im Überfluss in der wissenschaftlichen Literatur publiziert (29, 31, 40, 44, 76, 86). Viele ärmere Regionen der Erde, in besonderem Maße auch die Länder Subsahara-Afrikas, haben in der Vergangenheit bedauerlicherweise nur sehr spärlich eigene Labor-Referenzwerte veröffentlicht (24, 45, 56, 83). In meinen ausgedehnten Literaturrecherchen fand ich nur eine einzige Publikation aus Subsahara-Afrika über klinisch-chemische Referenzwerte. Diese aus Ruanda stammende Veröffentlichung aus dem Jahr 2006 definiert Referenzwerte lediglich für einige wenige klinisch-chemische Parameter (23). Ein wenig besser stellte sich mir die Situation für die Laborparameter der Hämatologie und Lymphozyten-Immunphänotypisierung dar. Ich fand einige Studien, welche diesbezügliche Referenzwerte für Erwachsene in einigen Ländern Subsahara-Afrikas definierten (4, 39, 41, 45, 48, 81-83, 89). Viele dieser Referenzintervalle wurden jedoch in relativ kleinen Studienpopulationen erhoben. Für Tansania konnte ich keine einzige Publikation in den Datenbanken aufspüren, welche klinisch-chemische oder hämatologische Referenzwerte zum Inhalt hatte. Lediglich in einer einzigen Publikation aus dem Jahr 2003 wurden Referenzwerte für die Lymphozyten-Immunphänotypisierung definiert (83). Die Daten für diese Studie wurden in Dar es Salaam gesammelt, der Hauptstadt von Tansania, welche an der Küste des indischen Ozean liegt und sich in vielen Aspekten (Klima, Höhe, Einkommen etc.) von derjenigen Höhenregion unterscheidet, in welcher unsere Referenzwertstudie durchgeführt wurde. Im Zuge meiner Literaturrecherchen wurde mir zunehmend bewusst, wie wenige Publikationen es über Labor-Referenzwerte bei Schwarzafrikanern gibt. Die überwiegende Mehrheit der Autoren entsprechender wissenschaftlicher Veröffentlichungen aus Subsahara-Afrika kommt in ihren Arbeiten zu dem Schluss, dass Referenzwerte aus den Industrieländern nicht in gleichem Maße für die verschiedenartigen Bevölkerungsgruppen in Subsahara-Afrika gültig sind (7, 45, 48, 56, 81). Sie fordern wiederholt, den Eigenheiten und besonderen Gegebenheiten der untersuchten Population und des

jeweiligen Lebensraumes Rechnung zu tragen und gesonderte Referenzintervalle für die afrikanischen Länder zu definieren.

Es gibt eine Reihe von triftigen Gründen, weswegen in den Ländern Subsahara-Afrikas dringend Labor-Referenzwerte für die klinische Praxis und Forschungsprojekte benötigt werden:

1. Die Region Subsahara-Afrika hat die höchste Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen im weltweiten Vergleich. Jetzt, da eine medikamentöse Behandlung der HIV-Erkrankung größeren Teilen der Bevölkerung zugänglich gemacht und international gefördert wird, müssen die Patienten gerade auch anhand wichtiger Laborparameter engmaschig überwacht werden.

2. Das Fehlen von entsprechenden eigenen Referenzintervallen war in der Vergangenheit und ist immer noch eines der vielen Hindernisse auf dem Weg hin zu einer besseren medizinischen Versorgung der Bevölkerung.

3. Die meisten Schwerpunktländer für das *HIV care and treatment program* des *President's Emergency Plan for AIDS relief* (*PEPFAR*) und für viele andere, auch neue, HIV-Behandlungsinitiativen liegen in Subsahara-Afrika (8, 52).

4. Die meisten HIV-1-Impfstudien werden gegenwärtig in Subsahara-Afrika durchgeführt (52).

Die Notwendigkeit in Mbeya, Tansania, Referenzwerte für die Bevölkerung zu erheben ergab sich durch die Vorbereitung auf eine Phase-IIa HIV-Impfstoffstudie, die in Zusammenarbeit mit dem *Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)* durchgeführt werden sollte. Die bereits vorhandene Forschungsinfrastruktur vor Ort sowie die Möglichkeit, die Referenzindividuen aus einer schon existierenden Datenbank auszuwählen, welche für die sog. *Cohort development study* (*CODE*) im Stadtbezirk Mbeya angelegt worden war, machten es möglich, dass die Referenzwert-Studie in vergleichsweise kurzer Zeit initiiert und zügig durchgeführt werden konnte.. Wie ich in Kapitel 3 noch genauer beschreiben werde, wurden die Blutproben von tansanischen Mitarbeitern des Forschungsprojektes entnommen und in einem *CAP*-zertifizierten (*College of American Pathologists*) Labor vor Ort analysiert. Meine Aufgabe als Doktorandin bestand darin, die auf elektronischem Weg nach Deutschland übermittelten Datensätze zu analysieren und auszuwerten. Elmar Saathoff, Diplombiologe und Epidemiologe in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, stand mir bei dieser Aufgabe stets mit Rat und Tat bei. Die in Kapitel 4 eingefügten Tabellen und Diagramme entstanden in gemeinsamer Arbeit. Die Forschungsergebnisse wur-

den im Mai 2008 im Journal *Tropical Medicine & International Health* unter dem Titel *Laboratory Reference Values for Healthy Adults from Southern Tanzania* veröffentlicht (62). Wenn ich im Folgenden von *unserer Studie*, *unseren Studienergebnissen*, *unseren Referenzwerten* und von *wir* spreche, so beziehe ich mich auf die gemeinsame Arbeit aller an dieser Studie Beteiligten.

Die in Mbeya erhobenen Referenzwerte finden gegenwärtig bereits Einsatz bei der Beurteilung von Laborwerten, welche im Rahmen aktueller Impfstudien des *Mbeya Medical Research Programme* erhoben werden.

1.2 Richtlinien des *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*

Das *Clinical and Laboratory Standards Institute* (*CLSI*), ehemals *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (*NCCLS*), nennt in seiner im Jahr 2000 erschienenen Grundsatzschrift *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory* (53) acht wesentliche Prinzipien von gleicher Wichtigkeit bei der Ermittlung von Referenzintervallen. Da diese acht Prinzipien die Grundlage für die Konzeption und Durchführung unserer Referenzwertstudie darstellten, will ich sie kurz im Einzelnen sinngemäß wiedergeben.

1. Die Selektion der repräsentativen Referenzindividuen muss mit Bedacht erfolgen, vorab sollten Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studie definiert werden. Die Evaluation des Gesundheitszustandes der Referenzindividuen muss dokumentiert und als Teil der Referenzwertstudie beschrieben werden. Es gibt keine strenge Definition über die Vorgehensweise, wie man den Gesundheitsstatus evaluieren sollte - wie auch Gesundheit selbst nicht in einem strengen Sinne definiert werden kann. Der Prozess variiert in Genauigkeit und Aufwand je nach angestrebtem Verwendungszweck. Indes erlaubt die Beschreibung des Prozesses anderen Untersuchern oder dem letztendlichen Anwender, Limitationen der Referenzwertstudie zu verstehen. Je besser die Referenzindividuen definiert und beschrieben werden, um so größeren Wert hat die Referenzwertstudie. Das Subkomitee des *NCCLS* verwarf das Konzept einer Goldstandard-Referenzpopulation von völlig gesunden jungen Erwachsenen als Grundvoraussetzung für die Ermittlung von Gesundheits-assoziierten Referenzintervallen. Ebenso wurde das Konzept, Krankenhaus-Patienten als Referenzindividuen in Anspruch zu nehmen, als allgemeine Regel verworfen. Patientendaten sollten lediglich im Falle eines Mangels an anderen Referenzindividuen als Referenzquelle genutzt werden, und selbst dann nur nach sorgfältiger Selektion und Beachtung der Einschluss- und Ausschlusskriterien.

2. Alle präanalytischen und analytischen Prozesse, welche in Zusammenhang mit der Messung der Referenzwerte stehen, müssen genau bedacht und, wo dies erforderlich ist, auch kontrolliert werden. Essenziell ist, dass die Gruppe der Referenzindividuen auf dieselbe Art und Weise behandelt wird wie die später zu testende Patientengruppe.

3. Aufgrund ihrer Einfachheit und Reliabilität werden nichtparametrische Verfahren zur Schätzung der Referenzintervalle empfohlen. Diese Verfahren erfordern keine spezielle Annahme über die mathematische Form der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Werte. Kompliziertere statistische Techniken können unter bestimmten Umständen wertvoll sein, wenn das entsprechende statistische Fachwissen vorhanden ist.

4. Es wird ein einheitlicher Prozess zur Ermittlung und Verwerfung von Außenseiter-Werten empfohlen.

5. Es wird eine strenge und systematische Herangehensweise für den Entscheidungsprozess angeraten, wann separate Referenzintervalle für Subklassen (z. B. nach Geschlecht oder Alter eingeteilt) als notwendig erachtet werden.

6. Das Komitee empfiehlt ein Minimum von 120 Referenzindividuen für jede Referenzpopulation oder Subklasse. Dies ist die kleinste Anzahl von Proben, welche die Bestimmung eines 90%-Konfidenzintervalls für die beiden 95% Referenzlimits erlaubt (z. B. für die 2.5- und die 97.5-Perzentile).

7. Eine Übertragung der Referenzintervalle auf andere Laboratorien sollte nur unter gewissen Bedingungen erfolgen, die an anderer Stelle genauer ausgeführt werden. Die Akzeptanz des Transfers, ohne dass Validierungsstudien notwendig sind, kann erst nach sorgfältiger Inspektion aller Details der Geber-Referenzwerte auf Kompatibilität beurteilt werden. Eine Alternative wäre, eine kleinere Validierungsstudie im Empfänger-Labor mit nur 20 Referenzindividuen durchzuführen, um deren Ergebnisse mit den Geber-Referenzwerten zu vergleichen. Eine weitere Alternative wäre, einen Standardnormalabweichungstest anzuwenden, der an anderer Stelle zur Klärung der Frage beschrieben wird, ob separate Referenzintervalle für verschiedene Subklassen benötigt werden. Wenn es jedoch beträchtliche Unterschiede in der Demographie oder Geographie zwischen den Populationen des Geber- und des Empfängerlabors gibt, wird eine Übertragung der Referenzintervalle nicht empfohlen.

8. Eine korrekte und zweckdienliche Präsentation der Referenzintervalle ist für die praktische Anwendung in Labor und Klinik wichtig. Alle Details der Referenzwertstudie sollten auf Anfrage hin zugänglich sein.

Alle acht Punkte der Grundsatzschrift wurden bei der Durchführung der Referenzwert-Studie berücksichtigt. Ich werde im Verlauf dieser Arbeit noch genauer auf die einzelnen Punkte zu sprechen kommen.

1.3 Das *Mbeya Medical Research Programme (MMRP)*

1.3.1 Mission

Seit mehr als zehn Jahren betreibt das *MMRP* intensive Forschung auf dem Gebiet der drei wichtigen Infektionskrankheiten AIDS, Malaria und Tuberkulose mit dem letztendlichen Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von neuen Impfstoffen und Medikamenten zu evaluieren. Neue Erkenntnisse können aufgrund einer engen Zusammenarbeit mit den tansanischen Gesundheitsbehörden unmittelbar in die Praxis umgesetzt werden.

Das umfassende Forschungsprogramm hat sich zum Ziel gesetzt, alle wesentlichen Krankheitsaspekte der ländlichen Region Mbeya in Südwest-Tansania im Rahmen der folgenden Forschungsschwerpunkte zu berücksichtigen:

- ⇨ Epidemiologie, um die Dimensionen und Charakteristiken der jeweiligen Problematik aufzuzeigen.
- ⇨ Sozialwissenschaft, um soziales Verhalten, welches die Ausbreitung einer Infektionskrankheit verstärkt, zu erfassen und die Auswirkungen einer Erkrankung auf das soziale Netzwerk und das Leben der Bevölkerung zu verstehen.
- ⇨ Klinische Studien, um neue oder alternative therapeutische Optionen und Impfstoffe einzuführen.
- ⇨ Basisforschung, mit Schwerpunkt in mikrobiologischer, immunologischer und genetischer Forschung an Krankheitserregern und Wirt mit dem Ziel, effektivere Impfstoffe und Medikamente zu entwickeln.
- ⇨ Operationale Forschung, um gegenwärtige praktische Gesundheitsprobleme zu lösen.

Das Forschungsprogramm erfüllt eine Reihe von Voraussetzungen, aufgrund derer ein unmittelbarer praktischer Gewinn für die Gastregion und ihre teilnehmenden Individuen gewährleistet wird und die im Folgenden aufgeführt sind:

- ⇨ Das Forschungsprogramm ist in das tansanische Gesundheitssystem eingebettet und stellt den Teilnehmern verbesserte und umfassende Gesundheitsleistungen zur Verfügung.
- ⇨ Es ist ein integraler Bestandteil nachhaltiger Gesundheitsinterventionen, deren Ziel es ist, den medizinischen Einrichtungen vor Ort Weiterbildung und technische Assistenz zur Verfügung zu stellen sowie Patienten eine professionelle medizinische Betreuung zu ermöglichen.
- ⇨ Es bezieht die untersuchte Population vollständig in die Studienplanung, -durchführung und Diskussion der Forschungsergebnisse mit ein.
- ⇨ Es dirigiert ein umfassendes Kapazität-Bildungs-Programm für Forscher, Ärzte und technisches Personal aus Tansania, welches diese Berufsgruppen befähigen soll, sich in vollem Umfang an der Planung und Durchführung von Forschungsstudien zu beteiligen.

1.3.2 Gründe für den Standort Mbeya

1. Forschung, welche in ein breites HIV/AIDS-Präventionsprogramm integriert ist:

Unter der Schirmherrschaft des *Regional Tanzanian Ministry of Health* kooperiert das *MMRP* eng mit dem *Mbeya Regional AIDS Control Program*, welches die Realisierung eines umfassenden Programms zur Prävention von HIV und AIDS vorantreibt. Dieses Programm beinhaltet die Schulung, freiwillige Testung und Beratung der Bevölkerung, Werbekampagnen mit dem Ziel einer Verhaltensänderung, die Bereitstellung von Präservativen, die Prävention einer Übertragung von Mutter zu Kind, und nicht zuletzt die Kontrolle von Kofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung erhöhen wie zum Beispiel die sexuell übertragbaren Infektionen (*sexually transmitted infections, STI*). Diese präventiven Maßnahmen sind von größter Wichtigkeit und schaffen ein Klima von Vertrauen und Hoffnung, welches eine Schlüsselrolle bei der Nachhaltigkeit des gesamten Projektes spielt.

2. Mehr als eine Dekade der Erfahrung und Kooperation:

Die Forschungsaktivität kann sich auf eine funktionsfähige Verwaltungsstruktur stützen, welche sich seit mehr als einem Jahrzehnt dem Kampf gegen HIV/AIDS verschrieben hat. Aufgrund der transparenten und zuverlässigen Verwaltungsstrukturen kann das *MMRP* eine enge

und vertrauensvolle Arbeitsbeziehung mit dem *Regional Medical Officer* und dem Direktor des *Mbeya Referral Hospital* pflegen. Durch diese Partnerschaft steht das *MMRP* in direktem Austausch mit dem tansanischen Gesundheitsministerium in Dar es Salaam.

3. Einzigartige wissenschaftliche Partnerschaft zwischen Institutionen in Afrika, Europa und den USA:

Den inneren Kern des *MMRP* bilden das tansanische Gesundheitsministerium, welches durch das *Mbeya Medical Office* und das *Mbeya Referral Hospital* vertreten wird, und die Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München. Das *MMRP* forscht in enger Kooperation mit dem *International Cooperation Research Program (INCO)* der Europäischen Kommission, dem *US Military HIV Research Program*, dem *Muhimbili University College of Health Sciences* in Dar es Salaam, der Universität in Kapstadt, dem *National Institute of Communicable Diseases* in Johannesburg, der *London School of Hygiene&Tropical Medicine* und dem *National Public Health Institute* in Helsinki.

4. Einzigartige epidemiologische Gegebenheiten:

Die geographische Lage von Mbeya in Südwest-Tansania an zwei wichtigen Straßenkreuzungen des *Trans-African Highway* zwischen Mombasa (Kenia) am Indischen Ozean und Lagos (Nigeria) am Atlantischen Ozean führt zu einigen einzigartigen epidemiologischen Besonderheiten: Die Region Mbeya befindet sich in der Übergangszone zwischen der östlichen und der südlichen HIV-Epidemie. Drei der global wichtigsten HIV-1-Subtypen tragen zu einem jeweils beträchtlichen Prozentsatz zur HIV-Epidemie in Mbeya bei, was Mbeya zu einem idealen Ort macht, Impfstoffe, welche aus mehreren HIV-Stämmen entwickelt werden, zu evaluieren.

1.3.3 Die Region Mbeya

1.3.3.1 Geographische Lage

Tansania liegt im östlichen Afrika und ist in 21 Regionen und 116 Distrikte unterteilt. Die geschätzt 30 Millionen Einwohner von Tansania leben zu rund einem Fünftel in Städten, die restlichen vier Fünftel leben auf dem Land. Die Region Mbeya liegt im südwestlichen Hochland von Tansania, welches an Sambia und Malawi grenzt, und ist selbst in acht administrative Distrikte unterteilt. Sie erstreckt sich über eine Fläche von ca. 6400 Quadratkilometern, wobei sich die meisten Siedlungen im südwestlichen Teil der Region auf einer Höhe von 1400 bis 1700 Metern über dem Meeresspiegel befinden. Nach den Erhebungen der letzten Volkszählung im Jahr 2002 leben geschätzte 2,07 Millionen Menschen in der Region Mbeya. Zwei Hauptverkehrsstraßen von Dar es Salaam über Sambia nach Simbabwe und von Dar es Salaam über Malawi nach Südafrika führen durch die Region.

Abbildung 1. Geographische Landkarte von Tansania. Die Region Mbeya liegt im Südwesten des Landes (rot gekennzeichnet). Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

1.3.3.2 Medizinische Einrichtungen

In der Region Mbeya gibt es 15 Krankenhäuser (ein sog. *Referral Hospital*, ein regionales Krankenhaus, fünf Distriktkrankenhäuser, fünf Missionskrankenhäuser und drei private Krankenhäuser), 29 Gesundheitszentren sowie 271 sog. *Dispensaries*. Das größte Krankenhaus, das *Mbeya Referral Hospital*, in das auch von allen anderen Krankenhäusern der Region Patienten überwiesen werden, befindet sich in der Stadt Mbeya und dient circa sechs Millionen Menschen aus den vier Regionen Mbeya, Iringa, Rukwa und Ruvuma als Fachkrankenhaus. Ende 2001 beschäftigte das Referral Hospital 640 Mitarbeiter, davon 46 Ärzte, 211 Krankenschwestern, 230 medizinische Mitarbeiter, 25 Techniker und 108 sonstige Mitarbeiter. Das Krankenhaus verfügt über 477 Betten und bietet stationäre und ambulante Krankenversorgung an. In enger Kooperation mit dem *Referral Hospital* hat das *MMRP* die Qualitätskontrolle der regionalen HIV-Referenzlaboratorien übernommen und fördert gegenwärtig die Einführung einer antiretroviralen Therapie, welche der Bevölkerung der gesamten Region in naher Zukunft zugänglich gemacht werden soll.

1.3.3.3 Präventionsprogramme

Die folgenden Präventionsprogramme stehen in enger Kooperation mit dem MMRP:

- ⇨ Das ***Mbeya Regional AIDS Control Program***
- ⇨ Das ***PMTCT Program*** *(**P**revention of **M**other **t**o **C**hild **T**ransmission Program)*
- ⇨ Das ***STI Control Program*** *(**S**exually **T**ransmitted **I**nfections Control Program)*
- ⇨ ***KIHUMBE***, eine kleine kommunale *Non-Governmental Organization (NGO)*

1.3.4 Häufigkeit wichtiger Krankheiten in der Region Mbeya

Malaria ist in der Region Mbeya in unterschiedlicher Intensität endemisch, wobei die Intensität mit der Höhe des jeweiligen Standortes über dem Meeresspiegel negativ korreliert ist. In Mbeya gibt es einige Gebiete, in denen Malaria hyperendemisch vorkommt, und andere Gebiete, in denen Malaria nur saisonal und sporadisch auftritt. Weil große Teile der Bevölkerung in einer Höhe zwischen 1400 und 1700 Metern leben, wird Mbeya von Malaria nicht so stark wie das restliche Tansania tangiert. Im Jahr 2001 wurden 607 393 Krankheitsfälle und 915 Todesfälle durch Malaria dokumentiert (Quelle: Gesundheitsministerium, Tansania). Malaria ist immer noch die häufigste Ursache aller Krankenhauseinweisungen und Todesfälle in der Region Mbeya. Mit anderen afrikanischen Ländern verglichen ist die Malariasterblichkeit relativ niedrig, was das Niveau und die Qualität der verfügbaren Therapien belegt. Dennoch wurde noch nicht dasjenige Ausmaß an Prävention erreicht, welches sich die tansanische Regierung zum Ziel gesetzt hatte.

Tabelle 1. Die fünf häufigsten Krankheitsursachen für Morbidität & Mortalität im Jahr 2001 in der Region Mbeya. Quelle: Ministry of Health, Tanzania. Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Rang	Morbidität			Prävalenz	Mortalität		
	Krankheit	Fälle	%	/1000 Einwohner	Krankheit	Todesfälle	%
1	Malaria	607,393	34	277	Malaria	915	35
2	Akuter respir. Infekt	262,330	15	119	Anämie	426	16
3	Diarrhoe	187,704	11	86	AIDS	404	15
4	Pneumonie	120,318	7	55	Pneumonie	289	11
5	Intestinale Würmer	73,140	4	33	Tuberkulose	213	8
Fälle insgesamt		1,250,885		Todesfälle insgesamt		2,247	

Mit der erfolgreichen Einführung des sog. *DOTS-Programms (direct observed treatment, short course)* zur Bekämpfung der **Tuberkulose** in den 70er Jahren hatte man die Tuberkulose-Epidemie recht gut unter Kontrolle bekommen. Erst mit dem Ausbruch der HIV-Epidemie wurde die Tuberkulose wieder zunehmend zu einem Gesundheitsproblem. Aktuell beträgt die geschätzte jährliche Inzidenzrate der Tuberkulose 0.3%. In der Tuberkulose-Krankenstation in Mbeya sind 50-60% aller Patienten mit neu diagnostizierter Tuberkulose auch HIV-positiv. Höchstwahrscheinlich liegt die Mortalität, welche in Wirklichkeit auf AIDS zurückgeführt werden muss, um ein Vielfaches höher als offiziell dokumentiert, und viele Patienten, die amtlich an Pneumonie, akutem respiratorischem Infekt, Tuberkulose oder Diarrhö verstarben, waren in Wirklichkeit mit HIV infiziert.

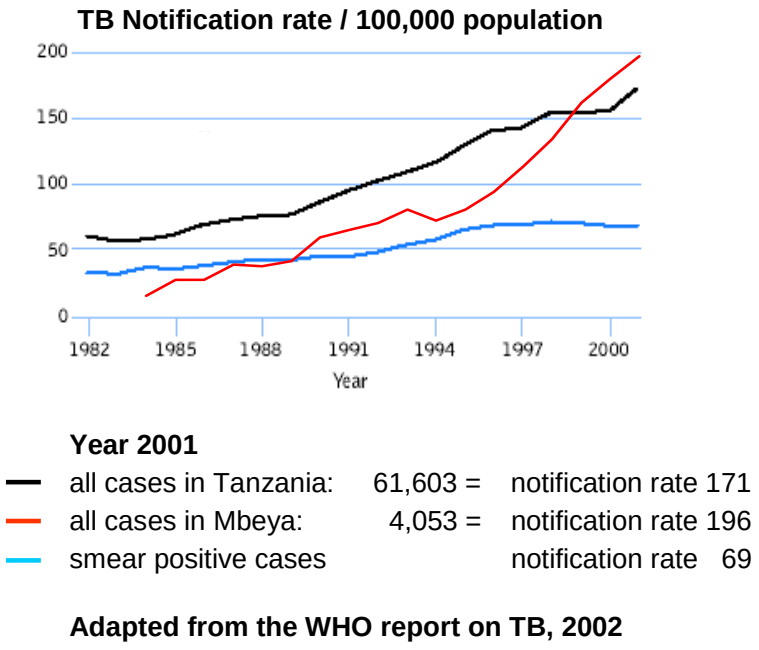

Abbildung 2. Häufigkeit der gemeldeten Tuberkulose-Fälle pro 100 000 Einwohner in den Jahren 1982 bis 2001. Quelle: WHO-Tuberkulose-Report 2002. Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Die Daten über **HIV/AIDS** aus Mbeya gehören zu den am besten dokumentierten in Afrika. HIV-Infektionen bei Frauen, die eine Pränatalklinik aufsuchen, werden seit mehr als 15 Jahren erfasst. Diese gesammelten Daten wurden kürzlich vom *MMRP* zusätzlich noch durch eine detaillierte Analyse spezifischer Untergruppen dieser Studienpopulation ergänzt. Als man eine sog. *Sentinel-Surveillance* in sechs pränatalen Pflegezentren in der Stadt, auf dem Land und an großen Straßen iniziierte (die *Sentinel-Surveillance* basiert auf der kontinuierlichen Überwachung und Meldung mittels geeigneter Sentinel-Stellen oder -Populationen (13)), betrug die HIV-Prävalenz zwischen vier und acht Prozent. Bis ins Jahr 1995 war die HIV-Prävalenz in allen Zentren auf bis zu 20 Prozent angestiegen, nimmt jedoch seitdem ab (in ländlichen Gegenden und an großen Straßen) oder stabilisiert sich (in städtischen Gegenden).

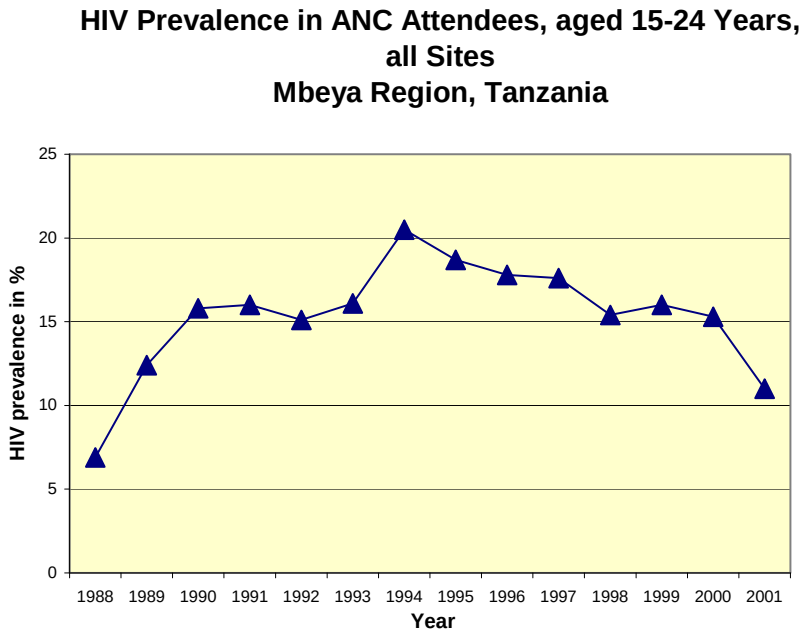

Abbildung 3. HIV-Prävalenzen in % bei Besucherinnen von Pränatal-Kliniken in der Region Mbeya in den Jahren 1988 bis 2001 (Alter: 15-24 Jahre). Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Zusätzlich zu den vorliegenden Daten von schwangeren Frauen wurde von Seiten des *MMRP* Datenmaterial zur populationsbasierten HIV-Prävalenz im Zuge der Rekrutierung diverser Studienpopulationen (Kohorten) gewonnen. Diese Daten korrelieren sehr gut mit den Daten der schwangeren Frauen. Die HIV-Prävalenzen betrugen im Einzelnen 68% in der Hochrisikogruppe der Frauen, die in Bars arbeiten *(**HISIS**, **HI**V-**S**uper**i**nfection **S**tudy)*, 19.6% in der städtischen allgemeinen Bevölkerung und 14.4% in der ländlichen Bevölkerung *(**CODE**, **Co**hort **De**velopment Study)*.

Tabelle 2. HIV-Prävalenzen in Mbeya an verschiedenen Standorten in den Jahren 1994/95 und 2001. Quelle: MOH/GTZ regional sentinel surveillance report. Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

HIV-Prävalenzen	alle Altersgruppen:	15-24 Jahre:
	1994/95 2001	1994/95 2001
insgesamt	20.3% 11.9%	20.6% 11.7%
In der Stadt	20.7% 17.0%	20.6% 17.6%
auf dem Land	16.5% 6.3%	15.6% 4.7%
an der Straße	25.6% 9.8%	26.7% 7.5%

Tabelle 3. HIV-Prävalenzen der Kohorten *CODE (**Co**hort **De**velopment Study)* und *HISIS (**HI**V-**S**uper**i**nfection **S**tudy)*. Quelle: *MMRP*, 2003. Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Kohorten-HIV-Prävalenzen	Frauen+Männer	Frauen	Männer
CODE Mbeya Stadt (Alter 18-45)	19,6%	21.8%	15.5%
CODE Mbeya Land (Alter 18-45)	14,4%	14.9%	12.0%
HISIS Hohes Risiko Region Mbeya (Alter 18-35)		67,8%	

1.3.5 Forschungsinfrastruktur

1.3.5.1 Personal und Kapazität

Abbildung 4. Das Forschungsteam des *MMRP*. Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Aktuell arbeiten 136 Mitarbeiter aus Tansania und neun Mitarbeiter aus Deutschland am *MMRP*. Zusätzlich unterstützt das *MMRP* mehrere *PhD-Studenten (**D**octor of **Ph**ilosophy in the Arts and Sciences)*. Da professionelles Training als Schlüsselinvestition für die Zukunft angesehen wird, unterstützt das *MMRP* die Ausbildung von klinischem Personal, Labortechnikern und Betreuern. Die ständigen Mitarbeiter nehmen regelmäßig an Workshops über Gute Klinische Praxis *(GCP, Good Clinical Practice)* und Gute Laborpraxis *(GLP, Good Laboratory Practice)* teil. In regelmäßigen Abständen besuchen Berater das *MMRP*-

Forschungszentrum, um beispielsweise *Quality Assurance/Quality Control (QA/QC)* im Labor umzusetzen, technische Geräte zu warten oder Interviewer in quantitativen und qualitativen Forschungstechniken zu trainieren.

1.3.5.2 Technische Infrastruktur

Die Hauptinfrastruktur befindet sich auf dem Gelände des *Mbeya Referral Hospital*. Diese Wahl ermöglicht eine enge Interaktion zwischen Klinik und Forschung:

- ⇨ Die Studienteilnehmer können aus dem Patientenpool rekrutiert werden.
- ⇨ Die Studienteilnehmer können zu weiteren Abklärungen ins Krankenhaus überwiesen werden.
- ⇨ Ärzte und Krankenschwestern können ihr Wissen und ihre Erfahrung mit dem Krankenhauspersonal teilen.
- ⇨ Die Studienteilnehmer können die Anonymität eines großen Krankenhauses nutzen, um Stigmatisierung zu vermeiden.

1.3.5.3 Klinische Einrichtungen

Zu den klinischen Einrichtungen des *MMRP* zählen eine Forschungsklinik auf dem Klinikgelände des Mbeya Referral Hospital, eine ausgelagerte Klinik im Dorf Itende und 15 sog. mobile Kliniken an verschiedenen Standorten im Umland der Stadt Mbeya, welche von den Mitarbeitern des *MMRP* alle drei Monate mit einem voll ausgestatteten Klinikmobil angefahren werden. In der Hauptklinik (vgl. Abbildung 5) können täglich bis zu 50 Patienten behandelt werden. Vormittags werden die Studienteilnehmer zu regelmäßigen Follow-Up-Visiten in die Klinik einbestellt. Nachmittags können sich die Studienteilnehmer bei akuter Krankheit unentgeltlich in der Klinik behandeln lassen. Diese Einrichtung findet großen Zuspruch bei der Bevölkerung und macht es außerdem möglich, die Krankheitsbürde der Studienpopulation im Detail zu erfassen und zu beschreiben.

Abbildungen 5-7. Forschungsklinik des *MMRP*. Die linke Abbildung (5) zeigt das Klinikgebäude. Die beiden Abbildungen rechts zeigen tansanische Mitarbeiter des Projektes im Forschungslabor (6, oben) und während der klinischen Untersuchung (7, unten). Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Abbildung 8. PatientInnen warten vor der Forschungsklinik des *MMRP*. Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Am Empfang werden die Teilnehmer anhand eines Bild-Ausweises identifiziert und sehen anschließend je nach Bedarf eine Study Nurse, einen Kliniker, einen HIV-Berater, einen Interviewer oder geben eine Blutprobe ab, welche im klinikeigenen Labor analysiert wird. Das Akutlabor führt z.B. *Rapid ELISAs (Enzyme Linked Immunosorbent Assays)* für sexuell übertragbare Infektionen und sämtliche parasitologischen Tests durch.

Mobile Kliniken:

Die Follow-Up-Visiten der Hochrisikokohorte der in Bars arbeitenden Frauen werden in 20 *High Transmission Areas (HTAs)* durchgeführt. Es handelt sich hierbei um Dörfer, die entlang des *Trans-African Highway* liegen. Da es aus technischen, logistischen und finanziellen Gründen unmöglich war, in jedem Dorf eine eigenständige Klinik aufzubauen, bringen die Mitarbeiter des *MMRP* die komplette Ausrüstung zum jeweiligen Zentrum und transformieren es für jeweils einen Tag im Monat in eine voll funktionstüchtige Forschungsklinik.

1.3.5.4 Zentrallabor

Das zentrale Labor befindet sich auf dem neuesten Stand der Technik und kann bis zu 60 Blutproben täglich weiter verarbeiten. Die Mitarbeiter des Labors (ein Biologe, zehn Labortechniker und fünf Laborassistenten) führen alle Prozeduren nach *GCLP*-Auflagen *(Good Clinical Laboratory Practice)* durch. Die Einheit für Zellisolation und -prozessierung (vgl. Abbildungen 9-11) verfügt über fünf Laminar-Flow-Abzüge und vier großvolumige Zentrifugen. Um einen reibungslosen Arbeitsablauf zu garantieren, werden alle Materialien für die Zellprozessierung schon vor Eintreffen der Blutproben aus den Kliniken vorbereitet.

Abbildungen 9-11. Zentrallabor des *MMRP*. Die drei Abbildungen zeigen Mitarbeiter des Projektes während ihrer Arbeit im Labor (Einheit für Zellisolation und -prozessierung). Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Folgende Bereiche und Verfahren werden im Labor abgewickelt:

Hämatologie, Serologie (HIV, Syphilis, Hepatitis B+C, HSV), Durchflusszytometrie für die CD4+/CD8+-Lymphozytenzahlen, immunologische Techniken wie *ELISPOT (Enzyme Linked Immuno Spot Technique)* und *ICC (Intracellular Cytokine Staining)*, Parasitologie, Viruslastbestimmung und Klinische Chemie.

Das Labor ist technisch derart ausgerüstet, dass es nahezu allen widrigen Umständen standhalten kann: Das Labor befindet sich hinter einer Luftschleuse unter konstantem positivem Druck, um den Staub der Außenluft nicht ins Innere des Labors vordringen zu lassen. Alle wichtigen Geräte sind vor Stromunterbrechungen und Überspannung geschützt: Ein automatischer Reservegenerator stellt eine kontinuierliche Stromversorgung sicher. Das Labor verfügt über einen eigenen 5.000-Liter-Wassertank und ist somit von der öffentlichen Wasserversorgung für zumindest eine Woche unabhängig. Zusätzlich werden alle Kühlschränke und Inkubatoren elektronisch hinsichtlich ihrer Temperatur überwacht.

1.3.5.5 Administration und Logistik

Administration:

Das Verwaltungsgebäude beherbergt insgesamt 20 mit Computern ausgerüstete Arbeitsplätze, an denen Daten in Echtzeit eingegeben und Datenanalysen durchgeführt werden. Am Ende jeder Woche ist jeweils ein neuer Datensatz komplett. Alle drei Gebäude (Klinik, Labor und Bürogebäude) sind miteinander durch ein Computernetzwerk verbunden. Aus Sicherheitsgründen werden sämtliche Daten auf zwei verschiedenen Rechnern unabhängig voneinander gesichert. Durch eine Satelliten-Internet-Verbindung, die auch dem Mbeya Referral Hospital zur Verfügung gestellt wurde, besteht eine Anbindung an die restliche Welt.

Abbildungen 12-14. Administration des *MMRP*. Die linke Abbildung (12) zeigt die Forschungsklinik. Die mittlere Abbildung (13) zeigt einen tansanischen Mitarbeiter des Projektes an seinem Arbeitsplatz. Die rechte Abbildung (14) zeigt die Anlieferung eines Containers. Mit freundlicher Genehmigung entnommen aus (2).

Logistik:

Der größte Teil der technischen Laborausrüstung wird aus Europa eingeschifft. Das *MMRP* hat die Möglichkeit, verderbliche Produkte innerhalb von drei Tagen aus Europa anliefern zu lassen. Andere Materialien werden in großer Menge angefordert und ein- bis zweimal im Jahr in einem großen Container geliefert (vgl. Abbildung 14). Viermal jährlich wird ein Teil der gesammelten Proben, in flüssigem Stickstoff kältekonserviert, zu den Partnern des *MMRP* nach Europa und Amerika verschickt, um dort analysiert zu werden.

1.4 Die Auswahl der 49 Laborparameter

Nach dieser ausführlichen Beschreibung des *MMRP* und seiner Forschungsarbeit möchte ich nun den Kreis schließen und auf die im Zentrum dieser Arbeit stehenden Laborparameter zu sprechen kommen. Da, wie ich weiter oben bereits beschrieben habe, die letztendliche Intention des *MMRP* ist, die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Impfstoffe und Medikamente vorherrschend im Bereich HIV/AIDS zu evaluieren, trafen wir in unserer Studie eine Auswahl von 49 essenziellen Laborparametern, anhand derer man in zukünftigen klinischen Studien den Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer umfassend und in aller Genauigkeit würde überwachen können. Gerade auch im Hinblick auf mehrere in Planung befindliche bzw. bereits angelaufene HIV-Impfstudien wählten wir folgende Parameter für die Referenzwertbestimmung aus:

Im Bereich **Hämatologie** veranlassten wir ein **großes Blutbild**, bestehend aus

1. **Kleinem Blutbild**:
   Erythrozyten; Hämoglobin; Hämatokrit; Mean corpuscular volume (MCV); Mean corpuscular hemoglobin (MCH); Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC); Leukozyten; Thrombozyten und
2. **Maschinellem Differenzialblutbild**:
   Neutrophile Granulozyten (Neutrophile); Lymphozyten; gemischte Fraktion der Eosinophilen Granulozyten (Eosinophile), Basophilen Granulozyten (Basophile) und Monozyten [alle Parameter jeweils in absoluter Zahl und in prozentualem Anteil an allen Leukozyten].

Im Bereich **Klinische Chemie** wurden folgende Parameter ermittelt:

1. **Serum-Enzyme**:
   Alaninaminotransferase (ALAT); Aspartataminotransferase (ASAT); Gammaglutamyltransferase (GGT); Alkalische Phosphatase (AP); Laktatdehydrogenase (LDH); Kreatinkinase (CK); Alpha-Amylase; Lipase
2. **Serum-Proteine:**
   Gesamtprotein; Albumin
3. **Stoffwechsel-Parameter:**
   totales Bilirubin; direktes Bilirubin; Glukose; Cholesterin; Triglyzeride

4. **Nierenfunktions-Parameter:**
   Kreatinin; Harnstoff-Stickstoff; Harnsäure

5. **Serum-Elektrolyte:**
   Kalzium; Chlorid; Natrium; Magnesium; Bikarbonat; anorganischer Phosphor; Kalium

Im Bereich **Lymphozyten-Immunphänotypisierung (LIP)** wurden bestimmt:

CD3+-Lymphozyten; CD4+-Lymphozyten (T-Helferzellen); CD8+-Lymphozyten (zytotoxische T-Zellen); Natürliche Killerzellen (NK-Lymphozyten); B-Lymphozyten (alle Parameter jeweils in absoluter Zahl und in prozentualem Anteil an allen Leukozyten); Gesamtlymphozytenzahl; CD4+/CD8+-Ratio;

Unter Zuhilfenahme all dieser Parameter sollte es zukünftigen Studienärzten möglich sein, eine mögliche Schädigung der essenziellen Organe und Funktionssysteme des menschlichen Körpers zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen. Die für unerwünschte Arzneimittelwirkungen der eingesetzten neuen Medikamente und Impfstoffe in besonderem Maße anfälligen Organe und Körperfunktionen werden unter anderem durch folgende Laborparameter überwacht:

⇨ **Leber:** ALAT, ASAT, GGT, AP, LDH, Albumin, Bilirubin

⇨ **Pankreas:** Alpha-Amylase, Lipase

⇨ **Herzmuskel/Skelettmuskel:** CK, LDH, ASAT

⇨ **Niere:** Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte

⇨ **Blutbildung/Immunsystem:** großes Blutbild, Parameter der LIP

⇨ **Stoffwechsel:** Bilirubin, Glukose, Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure

2. Problemstellung und Zielsetzung

Problemstellung:

1. In ganz Subsahara-Afrika herrscht ein Mangel an publizierten Daten über Referenzwerte für die schwarzafrikanische Bevölkerung der Region. Auch in Tansania wurden bisher keine repräsentativen Referenzwerte für die einheimische Bevölkerung erhoben.

2. Es ist bislang ungeklärt, ob sich die Labor-Referenzwerte von Menschen unterschiedlicher ethnischer Abstammung, beispielsweise von Schwarzafrikanern und Kaukasiern, unterscheiden. Die zur Klärung dieser spannenden Frage in der Vergangenheit durchgeführten Studien, auf die ich im Rahmen meiner Diskussion näher eingehen werde, kamen bisher zu keinem einheitlichen Ergebnis. Unklar ist in diesem Zusammenhang weiterhin, ob die festgestellten Abweichungen durch unterschiedliche genetische Ausstattung oder durch die verschiedenartigen Umweltbedingungen hervorgerufen werden.

Zielsetzung:

1. Es sollen Labor-Referenzwerte für 49 ausgewählte Laborparameter aus den Bereichen Klinische Chemie, Hämatologie und Lymphozyten-Immunphänotypisierung für gesunde Erwachsene aus der Region Mbeya in Südwest-Tansania bzw. in erweitertem Sinne für gesunde erwachsene Tansanier bestimmt werden.

2. Die in Mbeya bestimmten Referenzwerte sollen unter Zuhilfenahme verschiedener statistischer Methoden mit Referenzwerten einerseits aus den westlichen Industrieländern (aus Europa bzw. den USA), und andererseits aus anderen Ländern Subsahara-Afrikas verglichen werden, um Übereinstimmungen und Abweichungen festzustellen.

3. Im Anschluss werde ich Gründe für die festgestellten Abweichungen überlegen und diskutieren. Aus der Fülle der Ergebnisse werde ich die auffälligsten und mir am relevantesten erscheinenden Unterschiede aufgreifen und diese ins Zentrum meiner Erörterungen stellen.

4. Zuletzt werde ich Stärken und Schwächen der durchgeführten Referenzwertstudie diskutieren.

3. Material und Methoden

3.1 Die *CODE*-Studie *(Cohort development study* im Stadtbezirk Mbeya*)*

Da die Studienteilnehmer der Referenzwertstudie innerhalb der *CODE*-Studienkohorte rekrutiert wurden, werde ich in den folgenden Kapiteln zunächst kurz die *CODE*-Studie vorstellen.

3.1.1 Studienziele

1. Erstes wichtiges Ziel dieser Studie ist es, die Eignung unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen für die Durchführung von Impfstudien zu prüfen. Es werden drei Untergruppen hinsichtlich ihrer Rekrutierungseffizienz, ihrer Follow-up-Quote, der anfallenden Kosten und eines Verständnisses für die medizinische Forschung miteinander verglichen. Diese Kohortenentwicklungsstudie bildet das Fundament für zukünftige Impfstoff-Evaluationsstudien. Im Rahmen dieser Studie werden Datenbanken erstellt und eine gute Forschungsinfrastruktur geschaffen, welche eine effiziente Planung und Durchführung zukünftiger Impfstudien ermöglichen werden. Die *CODE*-Studie komplementiert in dieser Hinsicht die Kohortenentwicklungsstudien wissenschaftlicher Partnerorganisationen in Uganda und Kenia.

2. Weitere Ziele dieser Studie sind es, die Risikofaktoren für eine HIV-Infektion zu ermitteln, die Inzidenz und Prävalenz der HIV-Infektion bei erwachsenen Tansaniern im zeitlichen Verlauf zu dokumentieren, den Genotyp des zirkulierenden HIV-Stammes festzustellen sowie die Viruslast und die CD4+-Zellzahl im Blut infizierter Tansanier vor und nach Serokonversion zu bestimmen.

3. In der Studienpopulation diagnostizierte Krankheitsfälle von Malaria und sämtlichen Erkrankungen, welche mit einer HIV-Infektion assoziiert sind, werden erfasst und im Verlauf beobachtet.

4. Die Dokumentation des Risikoverhaltens und der persönlichen Einstellung der Studienteilnehmer gegenüber Impfungen soll wichtige Informationen für zukünftige Präventionsprogramme, Erziehungs- und Impfkampagnen liefern.

3.1.2 Methodik und Vorgehensweise

3096 erwachsene Tansanier wurden in der Stadt Mbeya und im nahegelegenen Dorf Itende innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten (Oktober 2003 bis März 2004) rekrutiert. Eine größere Studienklinik wurde auf dem Klinikgelände des *Mbeya Referral Hospital* eingerichtet, eine kleinere Studienklinik im Gesundheitszentrum des Dorfes Itende.

Die Studienteilnehmer der *CODE*-Studie wurden nach den Grundsätzen einer sog. bevölkerungsbasierten Stichprobe (8) rekrutiert. Die Studienkohorte wurde in drei Untergruppen unterteilt, welche auf unterschiedliche Weise geworben wurden:

1. Eine ländliche Untergruppe wurde durch eine von-Tür-zu-Tür-Kampagne im Dorf Itende geworben, welches ca. sieben Kilometer von der Stadt Mbeya entfernt in ländlicher Gegend liegt.
2. Eine erste städtische Untergruppe wurde durch eine von-Tür-zu-Tür-Kampagne in Ghana, einem Stadtbezirk von Mbeya, geworben.
3. Eine zweite städtische Untergruppe wurde durch öffentliche Werbung unter Verwendung von Lautsprechern in allen Teilen der Stadt Mbeya rekrutiert.

Bei jeder Follow-up-Visite füllen die Studienteilnehmer zunächst einen Fragebogen mit Hilfe der tansanischen Mitarbeiter aus. Im Anschluss werden sie ärztlich untersucht und geben eine Blutprobe (20 ml) für die Testung von HIV und anderen sexuell übertragbaren Infektionen sowie zusätzliche Röhrchen für die Bestimmung der in Kapitel 1.4 aufgeführten klinisch-chemischen, hämatologischen und immunologischen Laborparameter ab.

Sponsoren und Partner:

Das Projekt wird durch das *US Military HIV Research Program* finanziert. Wissenschaftliche Partner sind das *Regional Tanzanian Ministry of Health*, die *Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin der LMU München* und das *US Military HIV Research Program*.

3.2 Die Referenzwertstudie

3.2.1 Auswahl der Studienteilnehmer und Vorgehensweise

Die Daten für die Referenzwertstudie wurden in der Zeitspanne zwischen Dezember 2004 und Juli 2005 im Rahmen der Vorbereitungen für eine HIV-Impfstudie (Impfstoff: *Prime-boost-DNA/Adenovirus 5-HIV-Vaccine*) erhoben. Per Zufall wurden 508 Teilnehmer (267 weibliche und 241 männliche) aus der *CODE*-Studienpopulation ausgewählt, deren schriftliches Einverständnis schon zu Beginn der *CODE*-Studie eingeholt worden war.

Im Rahmen einer routinemäßigen Nachuntersuchung in einer der beiden Studienkliniken - auf dem Klinikgelände des *Mbeya Referral Hospital* oder im Gesundheitszentrum des Dorfes Itende - wurden bei den Probanden ein ihren gegenwärtigen Gesundheitsstatus erfragendes Interview und eine ärztliche Untersuchung durchgeführt sowie eine Blutprobe gewonnen. Im Falle eines Krankheitsverdachtes wurden weitere Labortests angeordnet (vgl. Kapitel 3.2.2). Sämtliche Untersuchungen wurden im Rahmen der *CODE*-Studien-Routine durchgeführt.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

In Übereinstimmung mit den *CLSI*- (ehemals *NCCLS*-) Richtlinien zur Determinierung von Labor-Referenzintervallen (53), welche äußerst strenge Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von Studienteilnehmern vorschreiben (*NCCLS 2000*), schlossen wir Probanden von der Studie aus, wenn

1. sie HIV-positiv waren,
2. sie berichteten, gegenwärtig Medikamente einzunehmen, schwanger zu sein, wenn ihre Körpertemperatur ≥ 37.5°C betrug, oder das Interview, die klinische Untersuchung oder die Laboruntersuchungen Krankheitssymptome, -zeichen oder -befunde offenbarten, welche die abgenommenen Laborparameter hätten beeinflussen können.

In einem **standardisierten Interview** wurden die Probanden von einem Studienarzt nach sämtlichen Krankheitssymptomen befragt und bei der Datenanalyse dann von der Studie ausgeschlossen, wenn eines dieser Symptome vorhanden war:

- ⇨ Allgemeinsymptome (Fieber, Halsschmerzen, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Nachtschweiß etc.)
- ⇨ Respiratorische Symptome (Brustschmerzen, Husten, Auswurf, Dyspnoe, Tachypnoe etc.)

- ⇨ Kardiovaskuläre Symptome (Kurzatmigkeit, Schwellung der Beine, präkordialer Schmerz etc.)
- ⇨ Gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen, Blut im Stuhl, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall etc.)
- ⇨ Urogenitale Symptome (schmerzhaftes oder schmerzloses genitales Ulkus, Ausfluss, Warzen, Blasen, geschwollene Lymphknoten, blutiger Urin, schmerzhaftes Urinieren, Polydipsie, Polyurie etc.)
- ⇨ Neurologische Symptome (Krampfanfälle, Ohnmacht, Schwindel, Gefühllosigkeit, Lähmung, Gedächtnisverlust etc.)

In der anschließenden **klinischen Untersuchung** durch den Studienarzt wurden die Probanden sorgfältig wie folgt untersucht und von der Studie ausgeschlossen, wenn ein Untersuchungsbefund auf eine Krankheit hindeutete:

- ⇨ Untersuchung auf allgemeine Krankheitszeichen (Ikterus, Zyanose, Pallor, Dehydratation, Auszehrung, generalisierte Lymphknotenschwellung, Hautkrankheiten etc.)
- ⇨ Untersuchung auf Kopf- und Nackenbefunde (Nackensteife, gerötete Rachenschleimhaut, Soor, Tonsillitis, Zahnprobleme, vergrößerte Schilddrüse, Ohrinfektion, Rhinitis etc.)
- ⇨ Genaue Untersuchung des respiratorischen Systems, des kardiovaskulären Systems, des urogenitalen Systems und des Nervensystems

Bei folgenden zusätzlichen angeordneten **Laboruntersuchungen** erfolgte ein Ausschluss der Probanden im Falle eines positiven Ergebnisses:

- ⇨ Tuberkulose (*AFB (Acid Fast Bacilli)* Sputum Ausstrich)
- ⇨ Malaria (Blutausstrich)
- ⇨ Typhus (*Widal*-Test)
- ⇨ Syphilis (*RPR (Rapid Plasma Reagin)*-Antikörper-Test)
- ⇨ Urinuntersuchung (auf Eier, Protozoen, Hefen, Erythrozyten, Leukozyten, Kristalle etc.)
- ⇨ Stuhluntersuchung (auf Eier, Zysten, Würmer, Protozoen, Larven, Hefen, Erythrozyten, Leukozyten etc.)

Einen weiteren Ausschluss von Extremwerten nach statistisch-mathematischen Kriterien beschreibe ich in Kapitel 3.4.2.

Die Studie wurde vom Forschungs- und Ethikkomitee des *Mbeya Referral Hospital*, vom Ethikkomitee des *Tanzanian National Institute for Medical Research (NIMR)* und vom Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der *LMU München* genehmigt. Von allen Studienteilnehmern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Finanzierung der Studie:

Die Studie wurde von der *Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of the Military Medicine* finanziell unterstützt.

3.3 Labormethoden

Die Blutentnahme erfolgte vormittags mit einem *winged infusion set* (sog. *butterfly*) mit zugehörigem *Multiadapter* der Firma *Sarstedt* (Nümbrecht, Deutschland), nachdem die nichtnüchternen Studienteilnehmer über 15 Minuten lang gesessen hatten. Die venösen Blutproben wurden in unbehandelten (für die Klinische Chemie) und *EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid)*-beschichteten (für die Hämatologie und LIP) *S-Monovetten* (*Vacutainer)* der Firma *Sarstedt* abgenommen, bei Raumtemperatur (ca. 22°C) gelagert und innerhalb von vier bzw. 24 Stunden (betreffend die Hämatologie / Klinische Chemie bzw. LIP) entsprechend den Angaben des Herstellers für den jeweiligen Test oder Laboranalysator unter Verwendung der von den Herstellern mitgelieferten Originalreagenzien weiterverarbeitet. Der HIV-Status wurde im Rahmen der *CODE*-Studien-Routine bestimmt, wobei zwei unterschiedliche diagnostische *Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA)* verwendet wurden (*Enzygnost® Anti HIV1/2 Plus*, Dade Behring, Liederbach, Deutschland; und *Determine™ HIV 1/2*, Abbott, Wiesbaden, Deutschland). Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen wurden zusätzlich ein *Western Blot* durchgeführt (*Genelabs Diagnostics*, Singapore) und die RNA-Viruslast mit einem *Roche Amplicor Viral load assay 1.5* (*Roche Diagnostics*, Basel, Schweiz) bestimmt.

Klinisch-chemische Laborparameter wurden in Serumproben nach Zentrifugation mit einem *Cobas Integra 400 Plus analyzer* (*Roche Diagnostics*, Mannheim, Deutschland) (58) gemessen. Hämatologische Parameter wurden mit einem *Sysmex Hämatologie-Analysator KX-21N* (*Sysmex Corp.*, Kobe, Japan) und die Parameter der Lymphozyten-Immunphänotypisierung mit einem *FACScalibur Durchflusszytometer* mit zugehöriger *MultiSET* Software in *Tru-COUNT-Röhrchen* (*Becton, Dickinson and Company*, Franklin Lakes, New Jersey, USA) be-

stimmt. Alle Analysegeräte wurden gewissenhaft von geschultem Laborpersonal gemäß den Anweisungen des jeweiligen Herstellers und den im Labor gültigen *SOPs (standard operating procedures)* bedient und im Rahmen regelmäßiger Qualitätskontrollen nach standardisierten Protokollen hinsichtlich korrekter Analysen überwacht. Alle Arbeitsschritte wurden nach *GCLP*-Auflagen *(good clinical laboratory practice)* durchgeführt. Die Qualität der Labortests wurde regelmäßig durch die Teilnahme am *proficiency testing program* (Programm zur Befähigungstestung) des *College of American Pathologists* (Northfield, Illinois, USA) überprüft.

3.4 Statistik

3.4.1 Eingabe und Inspektion der Daten

Die gesammelten Daten wurden zweifach in eine *Microsoft Access* Datenbank (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) eingegeben, verglichen, bei falscher Dateneingabe korrigiert und anschließend in das Statistikprogramm *Stata 9 SE* (Stata Corp., College Station, Texas, USA) für die statistische Analyse importiert. Den Ausschluss von Studienteilnehmern aus dem originalen Datensatz aufgrund eines beeinträchtigten Gesundheitszustandes habe ich in Kapitel 3.2.2 bereits beschrieben. Nach Inspektion der Daten schloss ich weitere 22 Werte für einzelne Parameter von der Analyse aus, welche ich als fehlerhaft beurteilte, da sie aus physiologischen Gründen nicht mit dem Leben vereinbar waren. Die Entstehung dieser *unmöglichen* Werte könnte durch Geräteversagen, fehlerhafte Laborutensilien, eingetrocknete Proben, Fehler bei der Verarbeitung der Proben, Übertragungsfehler oder Kommastellenfehler im Labor bedingt sein.

3.4.2 Identifikation und Ausschluss von Extremwerten

Sogenannte *Ausreißer* im verbleibenden Datensatz identifizierte und schloss ich in Übereinstimmung mit den *CLSI*-Richtlinien zur Determinierung von Labor-Referenzintervallen (53) durch einen einheitlichen Prozess aus, wobei ich das folgende von Horn et al. empfohlene Verfahren (33, 34) anwandte:

Zunächst wurden die Originaldaten durch *Box-Cox-Transformation* einer Normalverteilung angenähert. Mittels dieser nichtlinearen Transformationsmethode wurde es möglich, eine eventuelle Schiefe der Verteilung zu beseitigen und durch Symmetrisierung der Daten Außenseiter besser zu beurteilen. Anschließend bestimmte ich die untere und obere Quartile, i. e. die 25.- und 75.-Perzentile (Q25 und Q75) und die Quartilsdifferenz (*interquartile range, IQR*

= Q75 - Q25) für jeden Parameter. Der untere Cut-off wurde als Q25 - (1.5 x IQR) und der obere Cut-off als Q75 + (1.5 x IQR) definiert. Werte unterhalb des unteren Cut-offs und oberhalb des oberen Cut-offs wurden als Außenseiter angesehen und nicht in die weitere Datenanalyse miteinbezogen. Diese Vorgehensweise resultierte in einem Ausschluss von bis zu 13 Ausreißern für jeden gemessenen Laborparameter. Das Ausschließen sowie das Fehlen einzelner Werte für einige Parameter führten zu unterschiedlichen Stichprobengrößen der einzelnen Laborparameter. Ich gebe aus diesem Grund in den Tabellen 5-10 (Seite 52-57) den Stichprobenumfang für jeden durchgeführten Test zusammen mit den Ergebnissen an.

3.4.3 Bestimmung der Referenzintervalle

Mehr als 60% der gemessenen Laborparameter stimmten nach Durchführung des *Shapiro-Wilk-Testes* auf Normalverteilung (6) nicht mit einer Gauß'schen Normalverteilung überein. Aus diesem Grund wandte ich nichtparametrische Verfahren zur Beschreibung und Auswertung der Daten an - eine Vorgehensweise, die auch in den *CLSI-Guidelines* (53) als Standardmethode empfohlen wird. Obwohl in der wissenschaftlichen Literatur sowohl 95%-Referenzintervalle (2.5- bis 97.5-Perzentile) als auch 90%-Referenzintervalle (5.0- bis 95.0-Perzentile) Verwendung finden, entschied ich mich (53) für die Bestimmung von 95%-Referenzintervallen, da diese häufiger verwendet werden. Die 95%-Referenzintervalle, deren untere Grenze die 2.5-Perzentile und deren obere Grenze die 97.5-Perzentile darstellt, sowie die Mediane wurden direkt aus den Daten extrapoliert.

In den Tabellen 5-7 (Seite 52-54) habe ich jeweils die Stichprobengröße, den Median, die 2.5- und 97.5-Perzentile und somit die untere und obere Grenze des 95%-Referenzintervalls für die Parameter der Klinischen Chemie (Tabelle 5), der Hämatologie (Tabelle 6) und der Lymphozyten-Immunphänotypisierung (Tabelle 7) dargestellt. Diese Größen habe ich jeweils für beide Geschlechter gemeinsam, sowie für Frauen und Männer separat berechnet.

3.4.4 Vergleich der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche aus Mbeya

Zur Beantwortung der Frage, ob gemeinsame oder separate Referenzbereiche für weibliche und männliche Studienteilnehmer Verwendung finden sollten, setzte ich mich mit zwei unterschiedlichen Verfahren auseinander.

3.4.4.1 *Mann-Whitney-Test* und *p-Werte*

Durch Anwendung des nicht-parametrischen *Mann-Whitney-Tests* (6) berechnete ich die Irrtumswahrscheinlichkeit (*p-value*) zur Klärung der Frage, ob sich die beiden Messreihen signifikant voneinander unterschieden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit gibt die jeweilige Wahrscheinlichkeit an, mit der die sog. Nullhypothese - in diesem Fall, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt - angenommen werden kann. Das Signifikanzniveau legte ich auf 1% ($p = 0.01$) fest, was in diesem Zusammenhang bedeutet, dass ich bei einem p-Wert von < 1% einen signifikanten Unterschied der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche annahm.

3.4.4.2 Übereinstimmung in der Klassifizierung der Messwerte

Ein weiteres Verfahren zu Beurteilung, ob gemeinsame oder getrennte Referenzbereiche für zwei Untergruppen ermittelt werden sollten, wurde von mir auf folgende Weise tabellarisch und graphisch umgesetzt:

In den Tabellen 5-7 wird in der Rubrik *korrekt* jeweils derjenige Anteil aller Mbeya-Messwerte aufgeführt, welcher im separaten wie im gemeinsamen Referenzbereich übereinstimmend klassifiziert würde. In der Rubrik *falsch normal* wird jeweils derjenige Anteil aller Mbeya-Messwerte angegeben, welcher im gemeinsamen Referenzbereich als unauffällig, in separaten Referenzbereichen aber als auffällig klassifiziert wurde. Umgekehrt wird in der Rubrik *falsch abnormal* jeweils derjenige Anteil aller Mbeya-Messwerte aufgeführt, welcher im gemeinsamen Referenzbereich fälschlich, d. h. anders als im separaten Referenzbereich, als außerhalb des Referenzbereichs liegend klassifiziert würde. Es handelt sich somit um ein Verfahren, welches die prozentuale Übereinstimmung der beiden möglichen Klassifizierungen testet.

In der untersten Zeile jeder Tabelle habe ich zusammenfassend berechnet, wie hoch der Anteil an *korrekter*, *falsch normaler* und *falsch abnormaler* Klassifizierung jeweils durchschnittlich bei den 25 Variablen der klinischen Chemie, den 14 Variablen der Hämatologie und den zwölf Variablen der Lymphozyten-Immunphänotypisierung wäre.

3.4.5 Vergleich der Referenzbereiche unterschiedlicher Studienpopulationen

Um die Referenzintervalle unterschiedlicher Studienpopulationen miteinander zu vergleichen, wandte ich wiederum die oben beschriebenen Verfahren an, die ich bereits zur Beantwortung der Frage angewandt habe, inwieweit sich die Referenzbereiche von weiblichen und männlichen Studienteilnehmern voneinander unterscheiden:

3.4.5.1 Übereinstimmung in der Klassifizierung der Messwerte

Auf die unterschiedlichen Standorte angewendet bedeutet dies:

In den Tabellen 8-10 (Seite 55-57) wird in der Rubrik *korrekt* jeweils derjenige Anteil aller Mbeya-Messwerte aufgeführt, welcher im Referenzbereich des anderen Standortes wie auch im Mbeya-Referenzbereich übereinstimmend als innerhalb oder außerhalb des Referenzbereichs liegend klassifiziert würde. In der Rubrik *falsch normal* wird jeweils derjenige Anteil aller Mbeya-Messwerte angegeben, welcher im Referenzbereich des anderen Standortes fälschlich, d. h. anders als im Mbeya-Referenzbereich, als innerhalb des Referenzbereichs liegend klassifiziert würde. Umgekehrt wird in der Rubrik *falsch abnormal* jeweils derjenige Anteil aller Mbeya-Messwerte aufgeführt, welcher im Referenzbereich des anderen Standortes fälschlich, d. h. anders als im Mbeya-Referenzbereich, als außerhalb des Referenzbereichs liegend klassifiziert würde.

Am unteren Ende der Tabellen 8-10 befindet sich wie zuvor zum Zweck einer allgemeinen Übersicht eine Schätzung, wie gut sämtliche Referenzbereiche der klinischen Chemie, Hämatologie und Lymphozyten-Immunphänotypisierung aus Mbeya durchschnittlich mit den Referenzbereichen des jeweiligen anderen Standortes übereinstimmten. Dies wird auch hier wieder in den Rubriken *korrekt*, *falsch normal* und *falsch abnormal* ersichtlich. Diese generelle Übereinstimmung testete ich jeweils für separate und gemeinsame Referenzbereiche für beide Geschlechter sowie insgesamt. Der hierdurch entstehende Gesamteindruck soll es ermöglichen, die Ähnlichkeit der Referenzbereiche auf einen Blick zu beurteilen.

3.4.5.2 Vergleich der Mediane

In einem zweiten Verfahren verglich ich die Mediane der hinzugezogenen Textquellen (soweit vorhanden) mit den Medianen aus Mbeya. Dies tat ich, indem ich die Differenz der beiden Mediane bestimmte und diese in Beziehung zur absoluten Größe des Mbeya-Referenzintervalls setzte, indem ich sie nach folgender Formel als deren prozentualen Anteil angab:

$$(\tilde{x}X - \tilde{x}M) / (O - U)$$

$\tilde{x}$M Median aus Mbeya

$\tilde{x}$X Median der anderen Textquelle

O obere Referenzbereichsgrenze des Mbeya-Referenzintervalls

U untere Referenzbereichsgrenze des Mbeya-Referenzintervalls

3.4.6 Vergleich der absoluten Größen der Referenzbereiche

Als letzten Vergleich stellte ich noch die absoluten Größen der Referenzbereiche aus Mbeya den absoluten Größen der Vergleichs-Referenzbereiche gegenüber. Nach der Formel

$$(97.5 \text{ Perzentile} - 2.5 \text{ Perzentile})_{\text{Vergleichsquelle}} / (97.5 \text{ Perzentile} - 2.5 \text{ Perzentile})_{\text{Mbeya}}$$

subtrahierte ich vom jeweiligen Wert der 97.5-Perzentile den entsprechenden Wert der 2.5-Perzentile und stellte die berechneten absoluten Referenzbereichsgrößen der jeweiligen Vergleichsquelle den absoluten Referenzbereichsgrößen aus Mbeya gegenüber.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

4.1.1 *CODE*-Studie

Alle Studienteilnehmer der *CODE*-Studie sind Afrikaner. Da im Rahmen der *CODE*-Studie keine Daten über den ethnischen Hintergrund der Teilnehmer erhoben wurden, zitiere ich an dieser Stelle eine laufende Studie (1), deren bisherige Erhebungen in der Region Mbeya die folgende Verteilung der Stammeszugehörigkeit der einheimischen Bevölkerung feststellten:

⇨ 43% Nyakyusa,

⇨ 13% Safwa,

⇨ 8% Kinga,

⇨ 36% andere Volksstämme.

Zum Zeitpunkt der Anwerbung der *CODE*-Studienteilnehmer - etwa zweieinhalb Jahre bevor die Daten für die Referenzwertstudie gesammelt wurden - betrug die Prävalenz der HIV-Infektion in der *CODE*-Studienpopulation 16.7%. Durch Antikörperuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich 5% der *CODE*-Studienteilnehmer in der Vergangenheit mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert hatten und 0.1% akut mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert waren. Prävalenzen von Malaria-, Schistosomen- und intestinalen Helminthen-Infektionen wurden in der *CODE*-Studienpopulation nicht erhoben. Erste Ergebnisse einer anderen Studie in der Region Mbeya (1) deuten jedoch an, dass die Prävalenz von Plasmodium-falciparum-Malaria in der entsprechenden Altersgruppe unter 0.5% liegt und die Prävalenz von Schistosoma-haematobium-Infektionen etwa 1.3% beträgt. Interview-Daten derselben Studie (1) zeigen ferner, dass die Prävalenz des regelmäßigen Tabakkonsums in der entsprechenden Altersgruppe bei Männern zwischen 10% und 16% und bei Frauen 0% beträgt.

4.1.2 Referenzwert-Studie

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien schlossen wir 52 Frauen und 22 Männer aus der Studie aus, weil sie HIV-positiv waren. Weitere 70 HIV-negative Frauen und 63 HIV-negative Männer wurden von der Studie ausgeschlossen, weil sie berichteten, gegenwärtig Medikamente einzunehmen, schwanger zu sein, weil ihre Körpertemperatur ≥ 37.5°C betrug, oder das Interview, die klinische Untersuchung oder die Laboruntersuchungen Krankheitssymptome, -zeichen oder -befunde offenbarten, welche die abgenommenen Laborparameter hätten beeinflussen können

Nach Ausschluss aller betroffenen Probanden verblieben 301 Studienteilnehmer (145 Frauen und 156 Männer) in unserem Studienkollektiv. Sie waren jeweils zwischen 19 und 48 Jahren alt, mit einem mittleren Alter von 26 Jahren der Frauen und 29 Jahren der Männer.

Im Folgenden werde ich das Kollektiv der Studienteilnehmer unter sozialen Gesichtspunkten näher beschreiben. Die entsprechenden Daten wurden im Rahmen der *CODE*-Studienroutine erhoben und erlauben einen tieferen Einblick in die gesellschaftlichen und sozioökonomischen Verhältnisse der in Mbeya ansässigen Bevölkerung.

Von den insgesamt 301 Studienteilnehmern lebten zum Zeitpunkt der Rekrutierung 39.5% im Dorf Itende, 18.9% im Stadtteil Ghana und 41.5% in anderen Stadtteilen von Mbeya. 60.7% der Studienteilnehmer bekannten sich zum protestantischen Glauben, 17.6% waren katholisch, 5.6% muslimisch und 15.9% gaben keine Religion an (vgl. Abbildung 15 auf Seite 43). 50.2% der Studienteilnehmer waren mit einem Ehepartner verheiratet, 1.3% mit zwei oder mehr Ehepartnern. 44.5% der Studienteilnehmer waren alleinstehend und nur 4.0% lebten in dauerhaften nicht-ehelichen Partnerschaften (vgl. Abbildung 16 auf Seite 43). Abbildungen 17 und 18 auf Seite 44 illustrieren, wie viele Kinder die Studienteilnehmer zum Rekrutierungszeitpunkt hatten und mit wie vielen Menschen sie jeweils in einem gemeinsamen Haushalt lebten. Fast 70% der Studienteilnehmer gaben an, nie Alkohol zu trinken. Abbildung 19 auf Seite 45 illustriert den durchschnittlichen Alkoholkonsum der Studienteilnehmer. Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer hatte als höchsten Schulabschluss die Grundschule (sog. *primary school*) abgeschlossen, 10.6% der Studienteilnehmer hatten die Mittelschule (sog. *secondary school*) abgeschlossen und nur 2.0% hatten die Oberschule (sog. *post-secondary school*) beendet (vgl. Abbildung 20 auf Seite 45). Wie Abbildung 21 auf Seite 46 veranschaulicht, waren die häufigsten Berufe der Studienteilnehmer Bauer/Bäuerin und GärtnerIn, StraßenverkäuferIn, gelernte(r) und ungelernte(r) ArbeiterIn, FacharbeiterIn, SchülerIn

bzw. StudentIn, Geschäftsmann/-frau und Hausangestellte(r). 15.3% der Studienteilnehmer gaben an, nicht zu arbeiten. Interessant war auch der Impfstatus der Studienteilnehmer (vgl. Tabelle 4). Die höchsten Impfraten wurden für Pocken, Tetanus, Polio, Mastern und Diphtherie festgestellt. Insgesamt nur einer bzw. zwei Studienteilnehmer gaben an, gegen Gelbfieber, Meningitis oder Hepatitis B geimpft worden zu sein.

Tabelle 4. Impfstatus der Studienteilnehmer in Prozent (Tb=Tuberkulose; Hep. B=Hepatitis B).

in Prozent	Tetanus	Diphtherie	Polio	Masern	Tb	Gelbfieber	Meningitis	Hep. B	Pocken
Geimpft (%)	34,2	6,3	21,6	14,6	2,0	0,3	0,7	0,3	52,2
nicht geimpft (%)	37,9	65,8	49,2	54,2	67,1	71,8	71,4	71,8	19,6
ohne Angabe (%)	27,9	27,9	29,2	31,2	30,9	27,9	27,9	27,9	28,2
Total (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

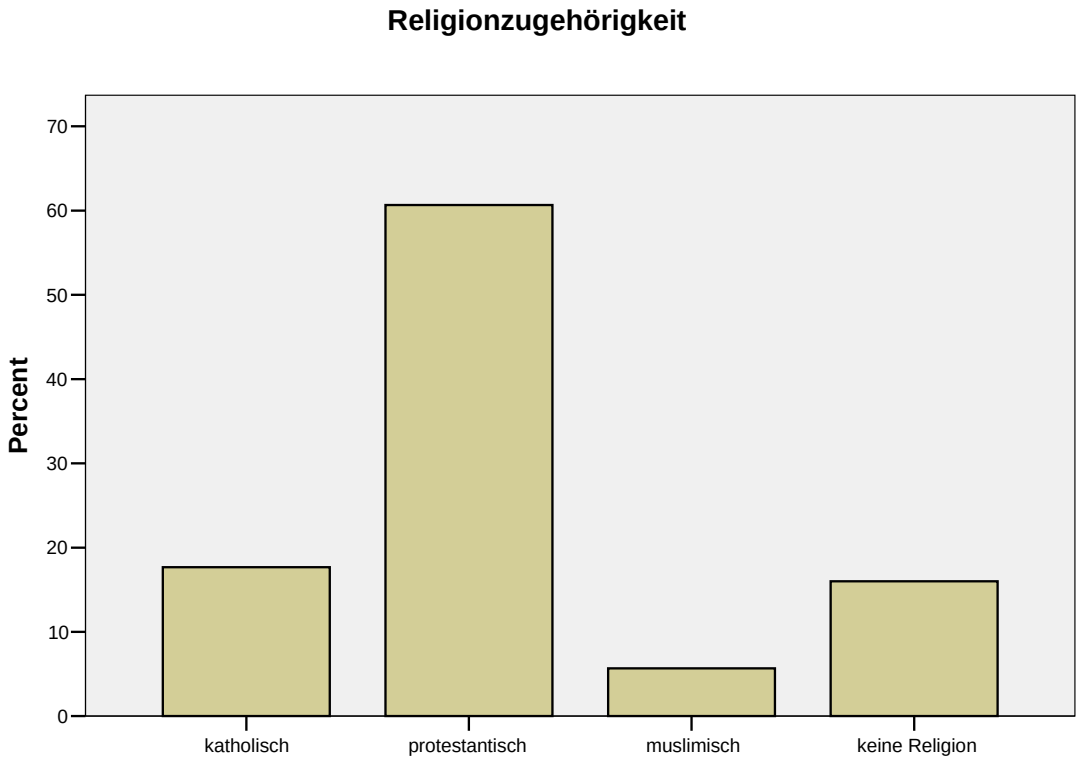

Abbildung 15. Religionszugehörigkeit der Studienteilnehmer.

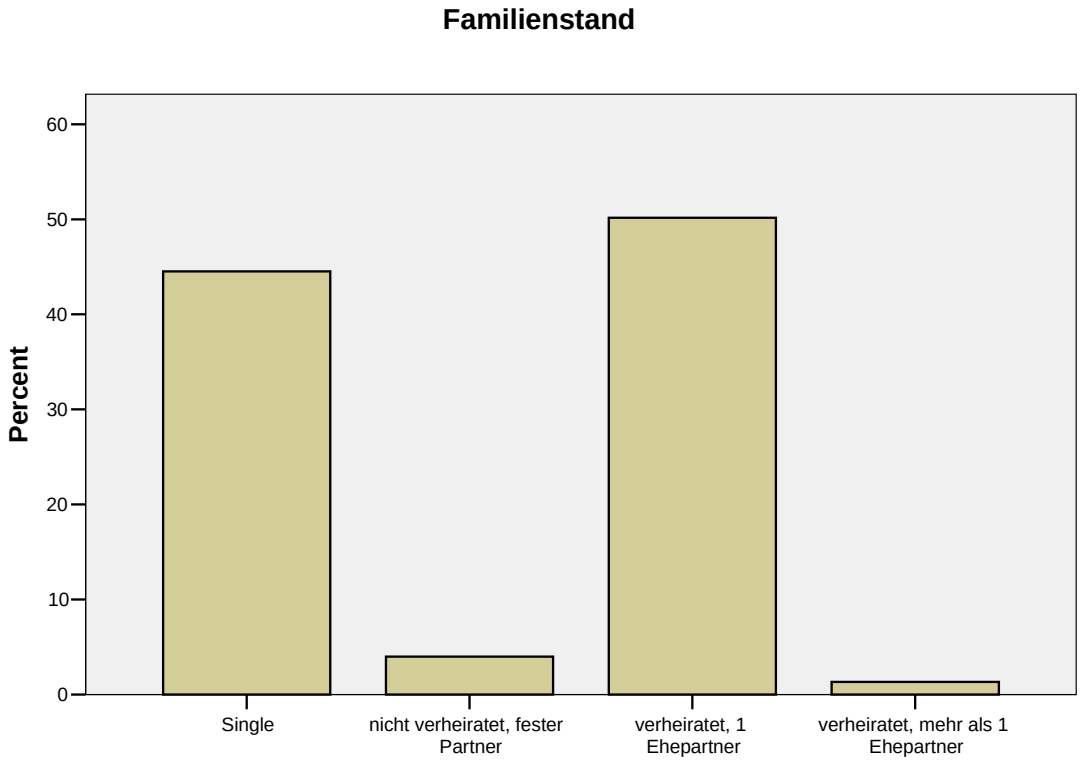

Abbildung 16. Familienstand der Studienteilnehmer.

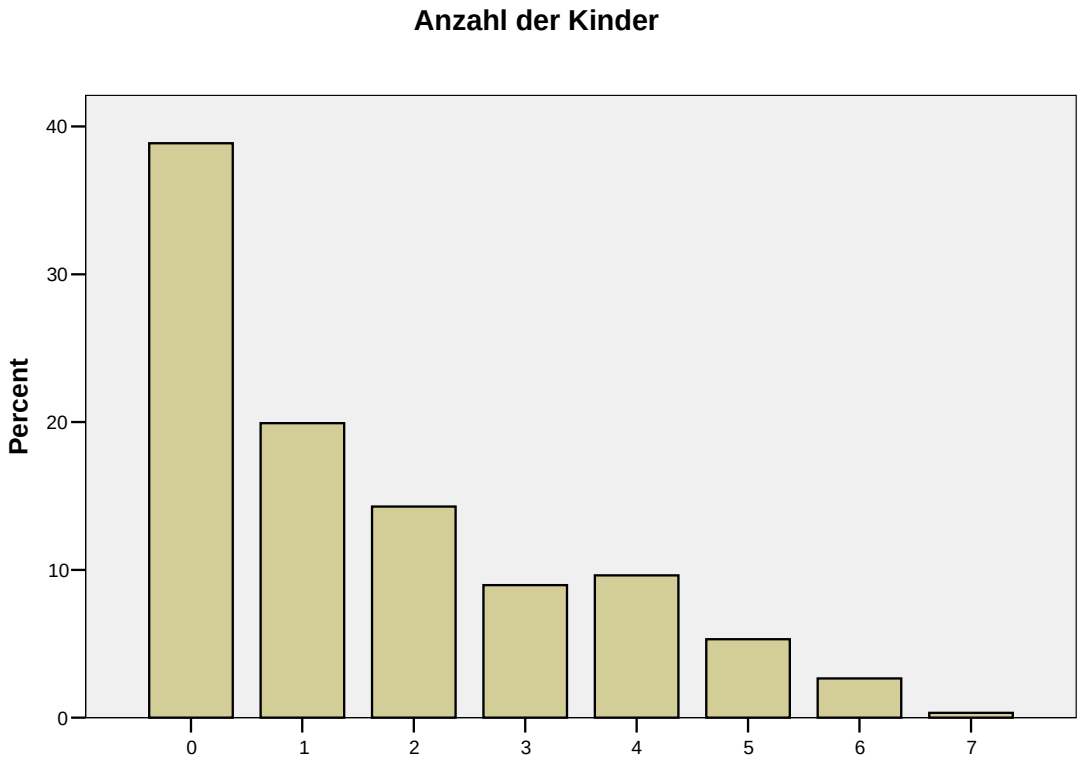

Abbildung 17. Kinderzahl der Studienteilnehmer.

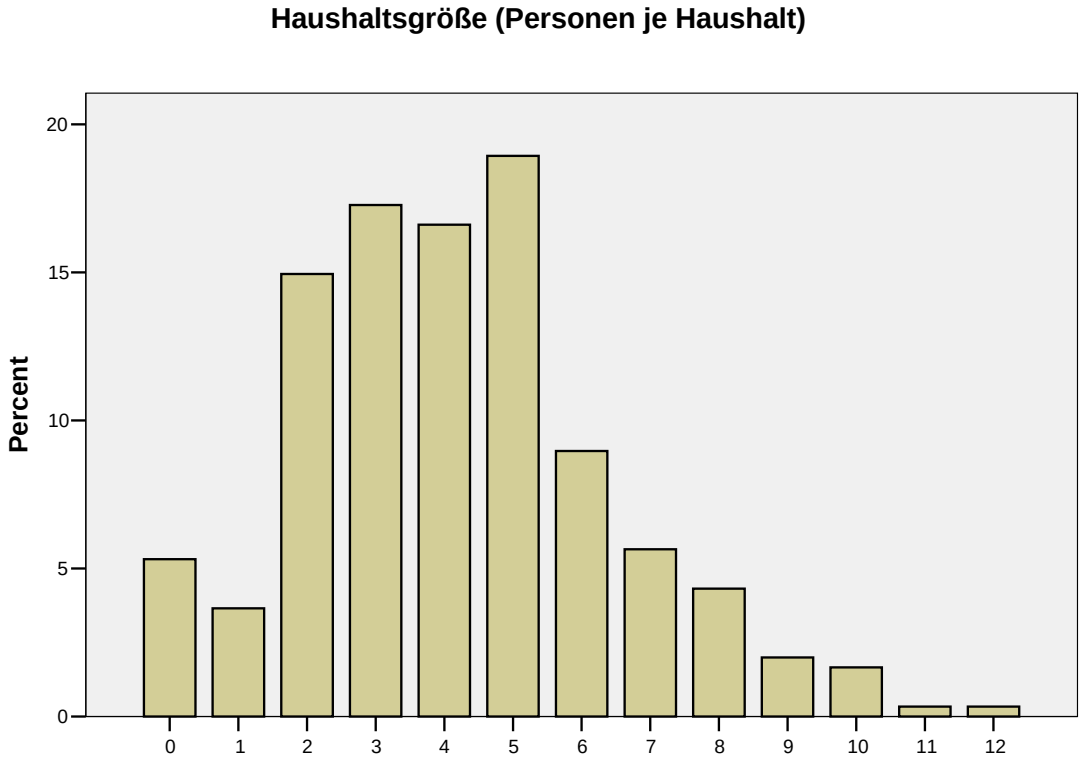

Abbildung 18. Haushaltsgröße der Studienteilnehmer.

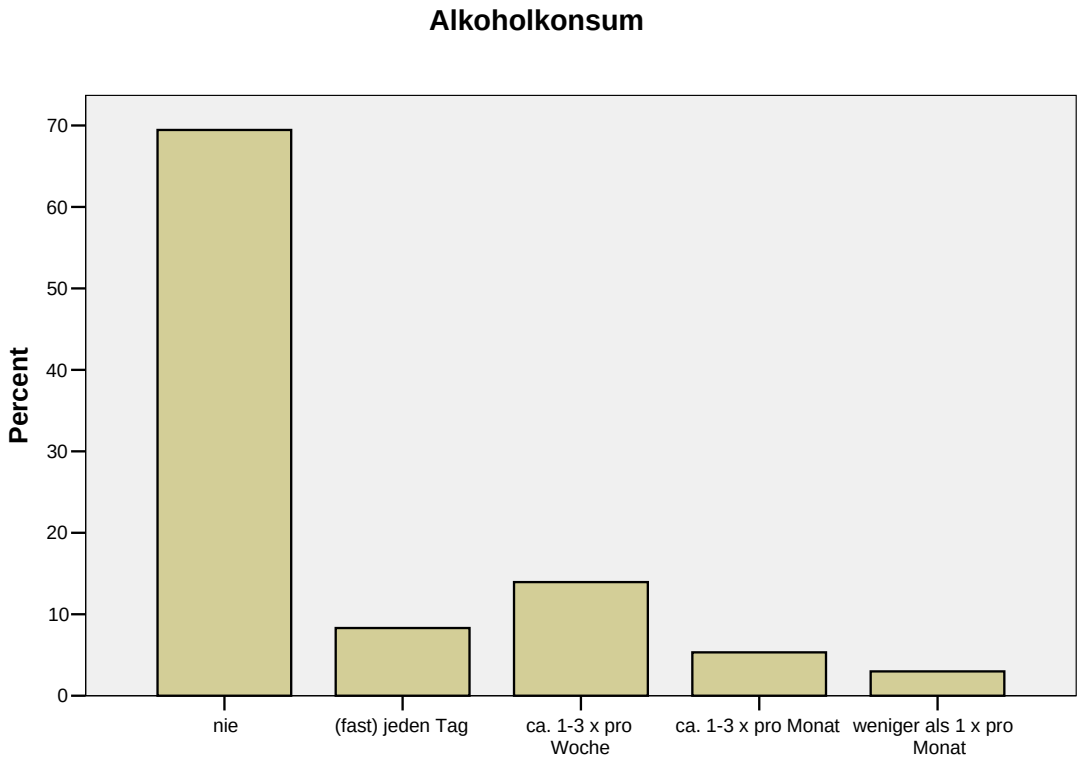

Abbildung 19. Durchschnittlicher Alkoholkonsum der Studienteilnehmer.

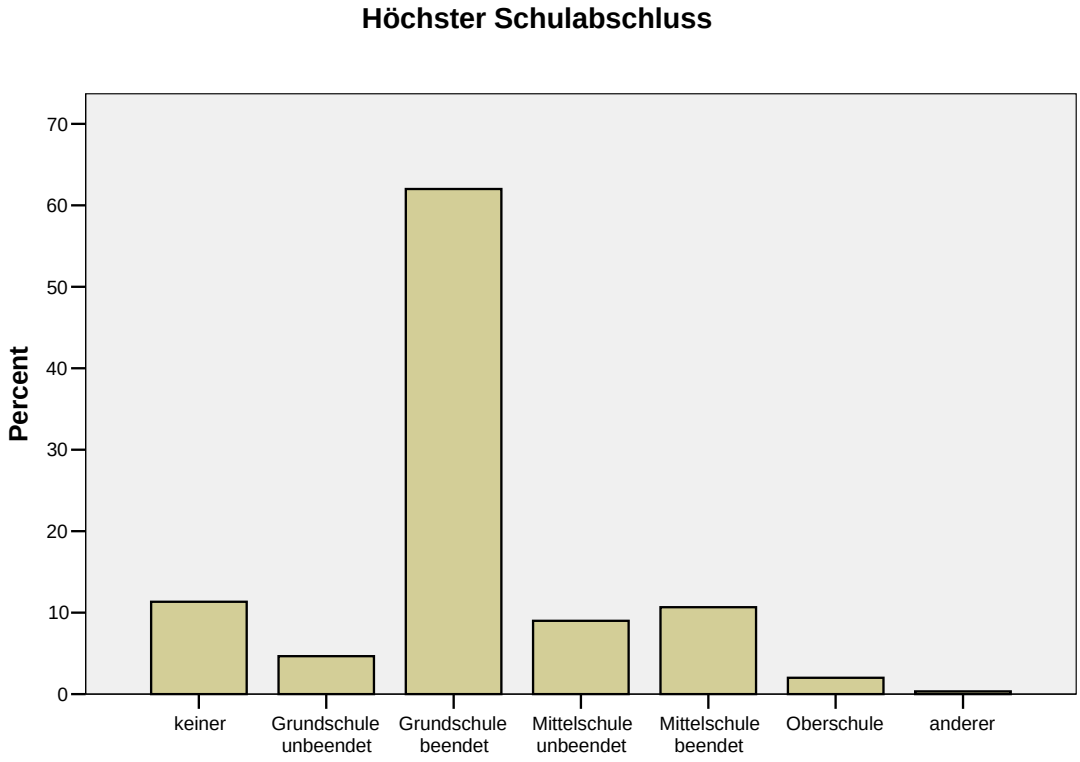

Abbildung 20. Höchster Schulabschluss der Studienteilnehmer.

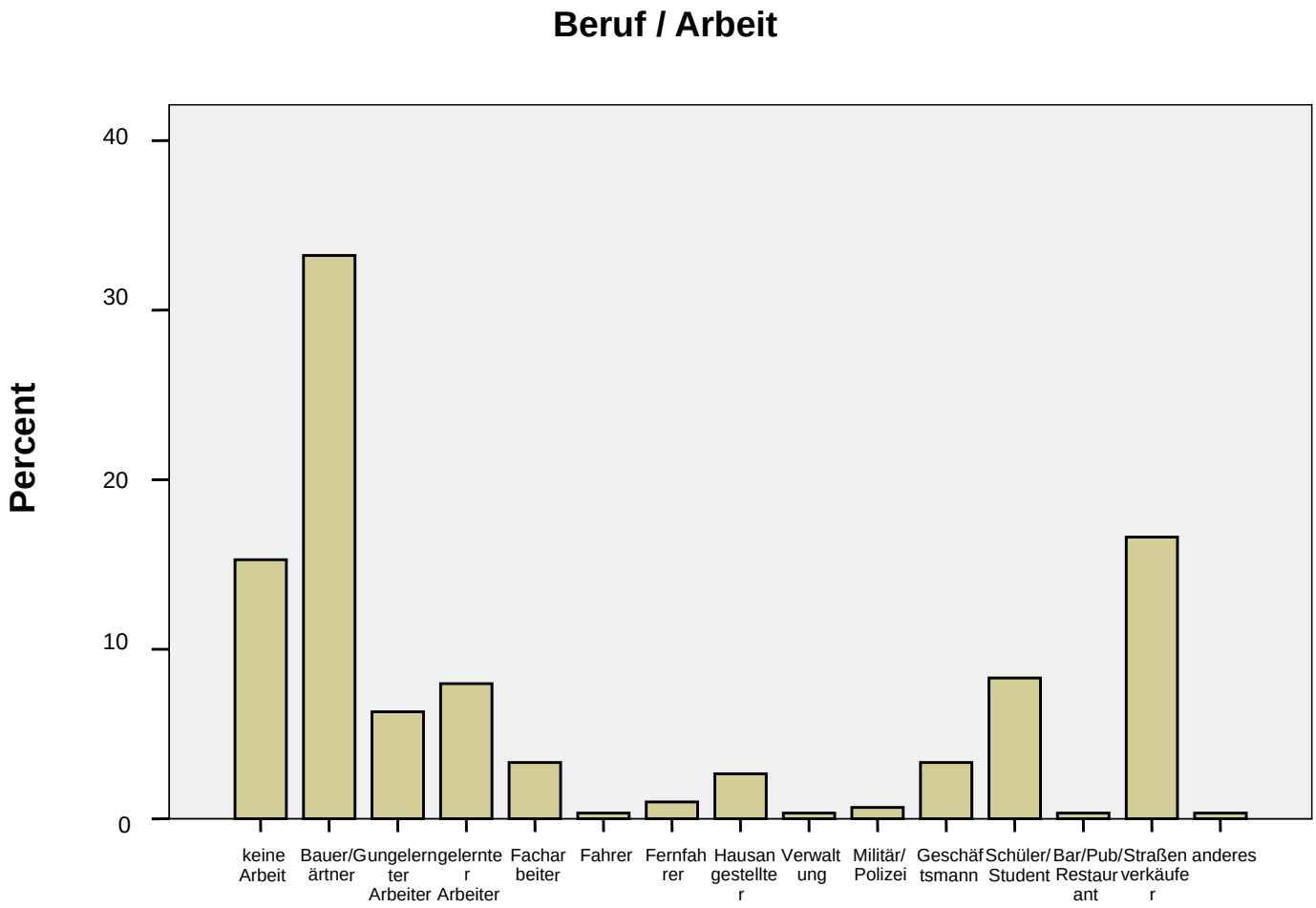

Abbildung 21. Berufszweige und Arbeitsbereiche der Studienteilnehmer.

4.2 Referenzwerte für gesunde Tansanier

Zur Veranschaulichung habe ich die Referenzwerte für gesunde tansanische Frauen und Männer zunächst graphisch in Form von Boxplots in Abbildung 22 (Klinische Chemie), Abbildung 23 (Hämatologie) und Abbildung 24 (Lymphozyten-Immunphänotypisierung) auf den Seiten 49-51 dargestellt.

Die ausführlichen Ergebnisse meiner statistischen Analysen finden sich in Tabelle 5 (Klinische Chemie), Tabelle 6 (Hämatologie) und Tabelle 7 (Lymphozyten-Immunphänotypisierung) auf den Seiten 52-54.

Wie erwartet, war der Anteil diskordanter Klassifizierungen (siehe Rubriken *falsch normal* und *falsch abnormal*) in den geschlechtsspezifischen und den gemeinsamen Referenzbereichen am höchsten für diejenigen Parameter, für welche auch weltweit Anwendung findende Fachbücher wie *Harrison's principles of internal medicine* (40) oder das in Deutschland weit verbreitete Fachbuch *Innere Medizin, eine vorlesungsorientierte Darstellung* von Gerd Herold (31) geschlechtsspezifische Referenzbereiche angeben.

Kasper, Harrison et al. (40) definieren geschlechtsspezifische Referenzbereiche für folgende Parameter, für welche ich die in Klammern gesetzten p-Werte und übereinstimmenden korrekten Klassifizierungen in meinen Analysen ermittelte:

⇨ Kreatinkinase [$p<0.0001$, korr. Klass. 95.7%] und

⇨ Harnsäure [$p<0.0001$, korr. Klass. 96.3%] in Tabelle 5,

⇨ Hämoglobin [$p<0.0001$, korr. Klass. 96.0%] und

⇨ Hämatokrit [$p<0.0001$, korr. Klass. 95.7%] in Tabelle 6.

Herold et al. (31) geben separate Referenzbereiche für weit mehr Laborparameter an, als es Kasper, Harrison et al. (40) tun. Es handelt sich zusätzlich um folgende Parameter (meine Analyseergebnisse wiederum in Klammern):

⇨ Alaninaminotransferase [$p<0.0001$, korr. Klass. 99.3%],

⇨ Aspartataminotranferase [$p<0.0001$, korr. Klass. 97.8%],

⇨ Gammaglutamyltransferase [$p<0.0001$, korr. Klass. 98.5%],

⇨ Alkalische Phosphatase [$p=0.0832$, korr. Klass. 98.3%],

⇨ Laktatdehydrogenase [p=0.9505, korr. Klass. 99.6%] und

⇨ Kreatinin [p<0.0001, korr. Klass. 97.0%] in Tabelle 5, sowie

⇨ Erythrozyten [p<0.0001, korr. Klass. 96.0%] in Tabelle 6.

Die Laborwerte von Frauen und Männern aus Mbeya unterscheiden sich hier zum Teil schon in geringerem Maße, was man an den höheren p-Werten (siehe Alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase) oder den höheren übereinstimmenden Klassifizierungen (siehe Alaninaminotransferase, Laktatdehydrogenase) ersehen kann.

Für einige Laborparameter, für welche in der medizinischen Fachliteratur (31, 40, 76, 85) durchweg gemeinsame Referenzbereiche angegeben werden, fand ich hingegen signifikante Geschlechtsunterschiede ($p<0.01$) und zugleich eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von Fehlklassifizierungen. Dies sind unter anderem ~3% Fehlklassifizierungen für Kalzium und Kalium (Tabelle 5), und >2% Fehlklassifizierungen für Bikarbonat (Tabelle 5), Leukozyten und Thrombozyten (Tabelle 6), sowie für CD4+-Lymphozyten (Tabelle 7).

Für zwei Laborparameter (anorganischer Phosphor in Tabelle 5, Lymphozyten in Tabelle 6) gab es keine Fehlklassifizierungen, obwohl die entsprechenden p-Werte einen signifikanten Geschlechtsunterschied ($p<0.01$) anzeigten. Dieser Unterschied wird also durch Unterschiede in der Verteilung der Werte die innerhalb des Referenzbereiches liegen verursacht.

Bei einigen anderen Parametern kam es hingegen zu >2% Fehlklassifizierungen, obwohl das Signifikanzniveau von 1% nicht unterschritten wurde. Dies war bei folgenden Parametern der Fall: Lipase (Tabelle 5), mean corpuscular hemoglobin (Tabelle 6), CD3+-Lymphozyten (%), CD8+-Lymphozyten sowie die CD4+/CD8+-Ratio (Tabelle 7).

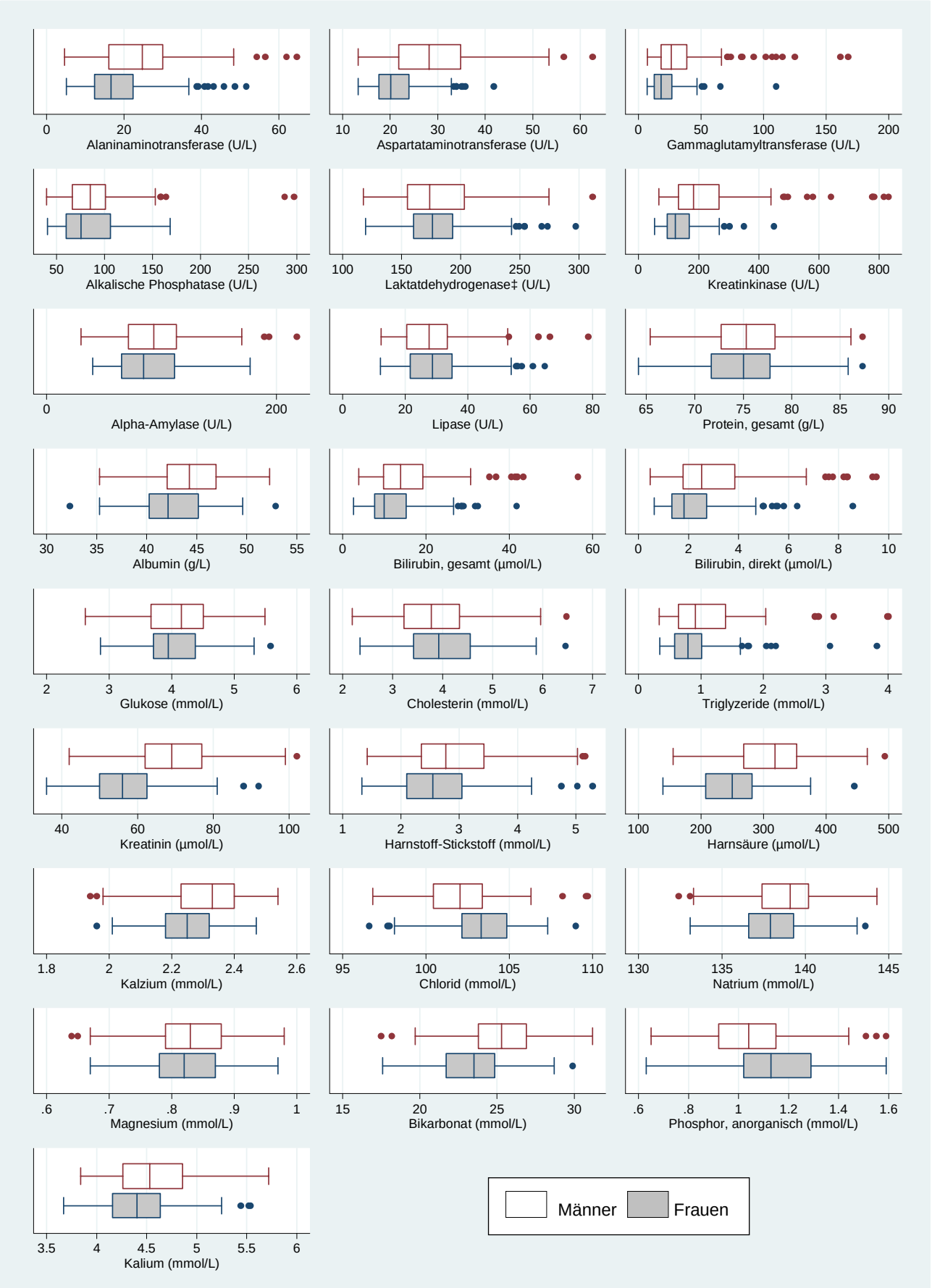
0 20 40 60
Alaninaminotransferase (U/L)
10 20 30 40 50 60
Aspartataminotransferase (U/L)
0 50 100 150 200
Gammaglutamyltransferase (U/L)
50 100 150 200 250 300
Alkalische Phosphatase (U/L)
100 150 200 250 300
Laktatdehydrogenase‡ (U/L)
0 200 400 600 800
Kreatinkinase (U/L)
0 200
Alpha-Amylase (U/L)
0 20 40 60 80
Lipase (U/L)
65 70 75 80 85 90
Protein, gesamt (g/L)
30 35 40 45 50 55
Albumin (g/L)
0 20 40 60
Bilirubin, gesamt (µmol/L)
0 2 4 6 8 10
Bilirubin, direkt (µmol/L)
2 3 4 5 6
Glukose (mmol/L)
2 3 4 5 6 7
Cholesterin (mmol/L)
0 1 2 3 4
Triglyzeride (mmol/L)
40 60 80 100
Kreatinin (µmol/L)
1 2 3 4 5
Harnstoff-Stickstoff (mmol/L)
100 200 300 400 500
Harnsäure (µmol/L)
1.8 2 2.2 2.4 2.6
Kalzium (mmol/L)
95 100 105 110
Chlorid (mmol/L)
130 135 140 145
Natrium (mmol/L)
.6 .7 .8 .9 1
Magnesium (mmol/L)
15 20 25 30
Bikarbonat (mmol/L)
.6 .8 1 1.2 1.4 1.6
Phosphor, anorganisch (mmol/L)
3.5 4 4.5 5 5.5 6
Kalium (mmol/L)
Männer
Frauen

Abbildung 22. (betreffend Abbildung auf Seite 49) Boxplots für sämtliche bestimmten Parameter der Klinischen Chemie. Innerhalb der Boxen befinden sich 50% aller Messwerte und der als vertikale Linie eingezeichnete Median. Die vertikalen Extensionslinien stellen den Minimal- und Maximalwert der Messreihe dar. Ausreißer bzw. Extremwerte sind als Kreise und Sterne außerhalb der Extensionslinien eingezeichnet.

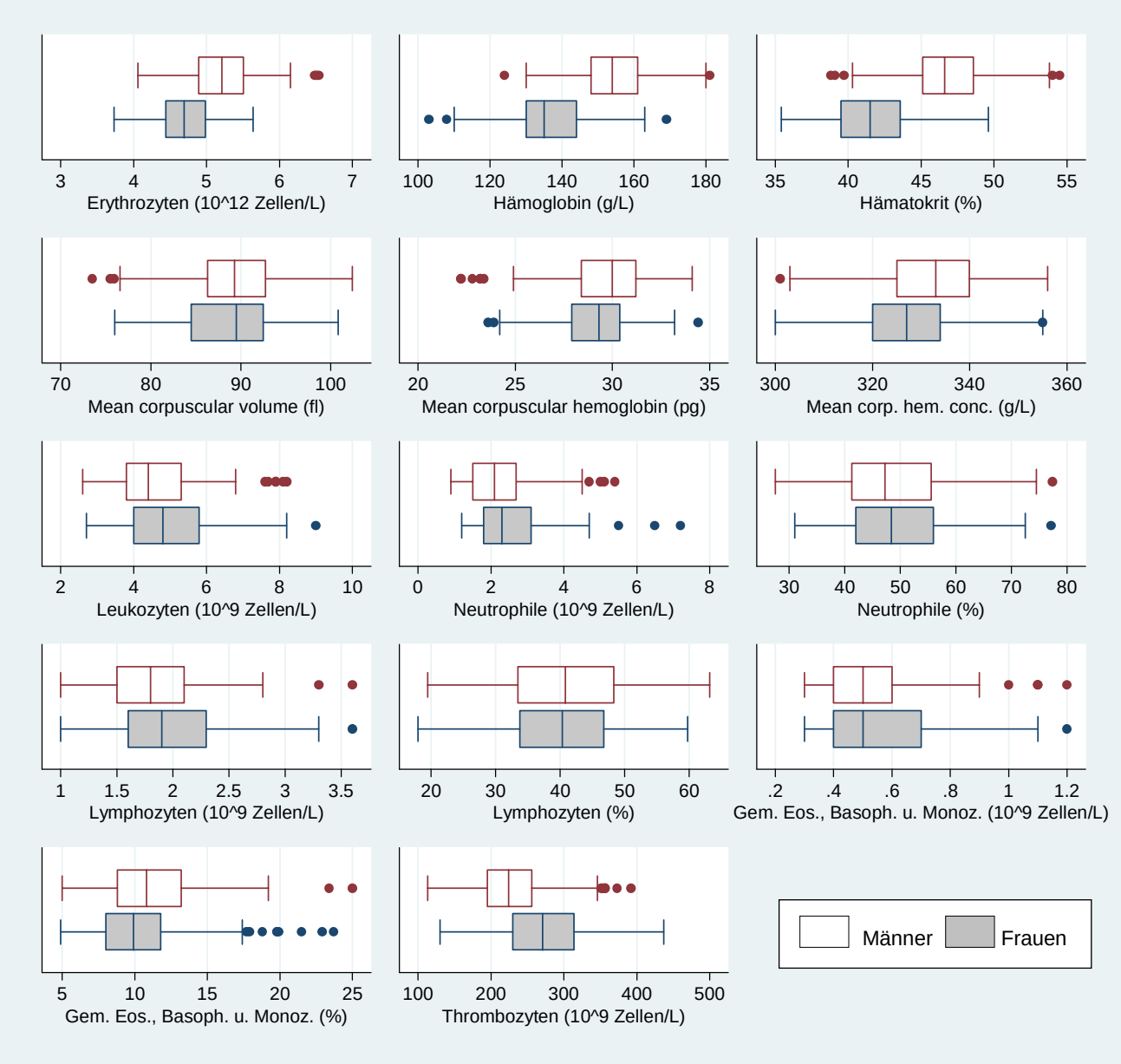

Abbildung 23. Boxplots für sämtliche bestimmten Parameter der Hämatologie. Innerhalb der Boxen befinden sich 50% aller Messwerte und der als vertikale Linie eingezeichnete Median. Die vertikalen Extensionslinien stellen den Minimal- und Maximalwert der Messreihe dar. Ausreißer bzw. Extremwerte sind als Kreise und Sterne außerhalb der Extensionslinien eingezeichnet.

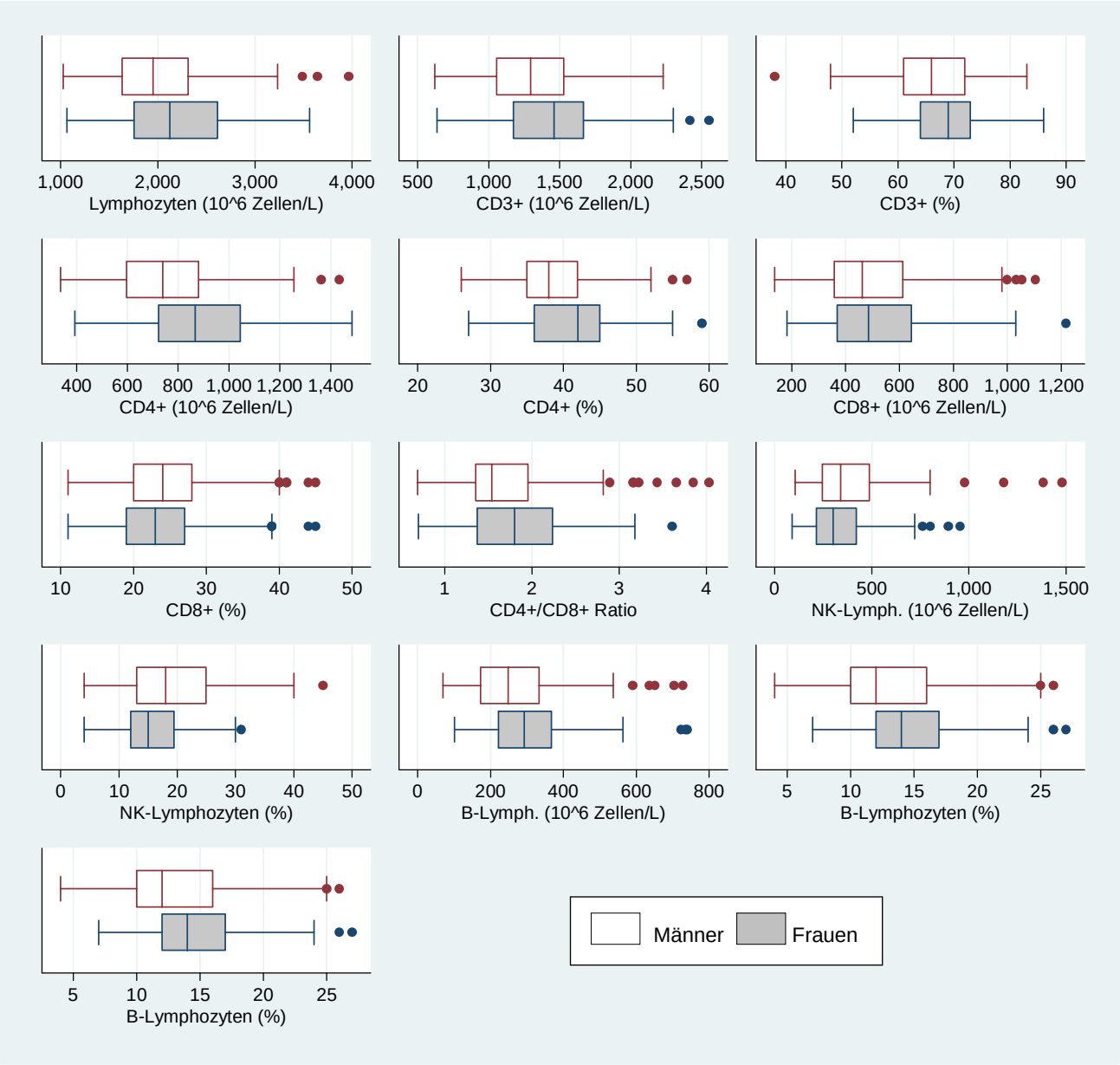

Abbildung 24. Boxplots für sämtliche bestimmten Parameter der Lymphozyten-Immunphänotypisierung. Innerhalb der Boxen befinden sich 50% aller Messwerte und der als vertikale Linie eingezeichnete Median. Die vertikalen Extensionslinien stellen den Minimal- und Maximalwert der Messreihe dar. Ausreißer bzw. Extremwerte sind als Kreise und Sterne außerhalb der Extensionslinien eingezeichnet.

Tabelle 5. Klinisch-chemische Referenzwerte für Serumproben von Erwachsenen aus der Region Mbeya, Tansania.

	Frauen und Männer kombiniert			nur Frauen			nur Männer			Differenz* Frauen/	Übereinstimmung (%) †		
Analyt (Einheit)	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	Männer P =	falsch normal	falsch abnorm.	korrekt
Enzyme													
Alaninaminotransferase (U/L)	273	19,0	7,7 ; 48,3	133	16,6	6,7 ; 44,9	140	24,7	9,1 ; 55,3	<0.0001	0,37	0,37	99,3
Aspartataminotransferase (U/L)	269	22,8	14,3 ; 48,1	132	20,1	13,5 ; 35,2	137	28,2	15,2 ; 53,4	<0.0001	1,12	1,12	97,8
Gammaglutamyltransferase (U/L)	266	22,1	8,1 ; 107,8	130	18,1	7,3 ; 51,8	136	26,2	9,3 ; 120,8	<0.0001	0,75	0,75	98,5
Alkalische Phosphatase (U/L)	236	80,0	45,6 ; 158,4	119	75,4	45,3 ; 155,0	117	85,0	45,4 ; 170,4	0,0832	0,42	1,27	98,3
Laktatdehydrogenase‡ (U/L)	271	175	127 ; 264	133	176	128 ; 264	138	174	125 ; 268	0,9505	0,00	0,37	99,6
Kreatinkinase (U/L)	230	153	62 ; 671	115	122	57 ; 307	115	183	77 ; 787	<0.0001	1,72	2,58	95,7
Alpha-Amylase (U/L)	270	87,2	42,8 ; 164,4	132	84,5	41,8 ; 160,4	138	93,2	49,6 ; 180,1	0,2097	0,74	0,74	98,5
Lipase (U/L)	236	27,9	13,8 ; 60,9	119	28,8	15,4 ; 57,3	117	27,7	13,3 ; 62,9	0,2956	0,85	1,69	97,5
Serumproteine													
Protein, gesamt (g/L)	267	75,1	66,3 ; 85,1	131	75,0	65,8 ; 85,5	136	75,3	67,2 ; 85,2	0,3106	0,37	0,37	99,3
Albumin (g/L)	268	43,33	35,60 ; 50,40	131	42,12	35,57 ; 49,27	137	44,28	37,06 ; 50,72	<0.0001	1,12	0,75	98,1
Metabolismus													
Bilirubin, gesamt (µmol/L)	255	11,5	5,2 ; 41,0	126	10,0	4,5 ; 31,3	129	13,9	6,0 ; 42,0	0,0002	0,78	0,78	98,4
Bilirubin, direkt (µmol/L)	233	2,21	0,72 ; 8,22	117	1,81	0,70 ; 5,83	116	2,53	0,93 ; 8,43	0,0001	0,43	0,86	98,7
Glukose (mmol/L)	262	4,05	2,92 ; 5,23	126	3,95	3,30 ; 5,06	136	4,16	2,88 ; 5,30	0,2352	1,15	0,76	98,1
Cholesterin (mmol/L)	272	3,84	2,47 ; 5,53	133	3,92	2,82 ; 5,50	139	3,77	2,32 ; 5,67	0,0564	0,74	0,74	98,5
Triglyzeride (mmol/L)	272	0,85	0,39 ; 2,88	133	0,79	0,38 ; 2,18	139	0,91	0,39 ; 3,01	0,0067	0,37	0,37	99,3
Nierenfunktion													
Kreatinin (µmol/L)	270	62	42 ; 90	132	56	40 ; 81	138	69	48 ; 96	<0.0001	1,85	1,11	97,0
Harnstoff-Stickstoff (mmol/L)	265	2,69	1,53 ; 4,96	130	2,55	1,47 ; 4,61	135	2,77	1,57 ; 5,01	0,0010	0,75	0,75	98,5
Harnsäure (µmol/L)	270	278	164 ; 446	133	250	148 ; 360	137	318	196 ; 459	<0.0001	1,85	1,85	96,3
Serumelektrolyte													
Kalzium (mmol/L)	264	2,29	2,01 ; 2,50	129	2,25	2,02 ; 2,46	135	2,33	1,99 ; 2,52	<0.0001	1,52	1,52	97,0
Chlorid (mmol/L)	232	102,7	98,0 ; 107,1	116	103,3	97,8 ; 107,0	116	102,1	97,9 ; 108,3	<0.0001	0,00	0,86	99,1
Natrium (mmol/L)	257	138,4	133,6 ; 142,5	127	137,9	133,4 ; 142,3	130	139,1	133,6 ; 143,1	0,0004	0,00	0,39	99,6
Magnesium (mmol/L)	268	0,83	0,69 ; 0,96	132	0,82	0,71 ; 0,95	136	0,83	0,67 ; 0,97	0,1802	0,75	0,37	98,9
Bikarbonat (mmol/L)	270	24,3	19,0 ; 29,8	132	23,5	18,6 ; 28,2	138	25,3	20,0 ; 30,1	<0.0001	1,11	1,48	97,4
Phosphor, anorganisch (mmol/L)	271	1,08	0,70 ; 1,50	132	1,13	0,72 ; 1,52	139	1,04	0,70 ; 1,48	<0.0001	0,00	0,00	100,0
Kalium (mmol/L)	269	4,49	3,83 ; 5,52	130	4,41	3,80 ; 5,39	139	4,53	3,86 ; 5,60	0,0054	1,49	1,49	97,0
Durchschnittl. Übereinstimmung (%):											0,81	0,93	98,3

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests für Differenzen zwischen den Geschlechtern; † Übereinstimmung der Klassifizierung wenn gemeinsame versus geschlechts-spezifische Referenzbereiche verwendet werden: falsch normal = klassifiziert als normal hinsichtlich des gemeinsamen Referenzbereichs aber als abnormal hinsichtlich des geschlechts-spezifischen Referenzbereichs; falsch abnormal = abnormal hinsichtlich des gemeinsamen Referenzbereichs aber normal hinsichtlich des geschlechts-spezifischen Referenzbereichs; korrekt = Klassifizierungen stimmen überein; ‡ LDH wurde nach den bisherigen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) bestimmt und mit dem Umrechnungsfaktor 0.545 (19) konvertiert, um der jetzt gültigen IFCC-Standardmethode zu entsprechen.

Tabelle 6. Hämatologische Referenzwerte für Erwachsene aus der Region Mbeya, Tansania.

	Frauen und Männer kombiniert			nur Frauen			nur Männer			Diffe-renz* Frauen/ Männer	Übereinstimung (%) †		
Analyt (Einheit)	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	P =	falsch normal	falsch abnorm.	korrekt
Erythrozyten (10^{12} Zellen/L)	272	4,96	4,01 ; 6,12	127	4,69	3,84 ; 5,59	145	5,21	4,41 ; 6,27	<0.0001	2,21	1,84	96,0
Hämoglobin (g/L)	276	147	117 ; 172	128	135	111 ; 157	148	154	137 ; 177	<0.0001	2,17	1,81	96,0
Hämatokrit (%)	276	44,7	36,5 ; 52,7	127	41,5	36,2 ; 46,8	149	46,6	40,2 ; 53,7	<0.0001	2,17	2,17	95,7
Mean corpuscular volume (fl)	274	89,4	77,6 ; 98,1	125	89,5	77,7 ; 97,9	149	89,3	76,4 ; 98,8	0,3981	0,73	0,73	98,5
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	272	29,7	23,6 ; 33,1	125	29,3	24,2 ; 33,1	147	30,0	23,1 ; 33,2	0,0241	1,10	1,10	97,8
Mean corp. hem. conc. (g/L)	275	330	306 ; 349	127	327	304 ; 348	148	333	306 ; 351	0,0004	0,00	0,36	99,6
Leukozyten (10^9 Zellen/L)	279	4,6	3,0 ; 7,9	129	4,8	3,2 ; 8,0	150	4,4	2,8 ; 7,9	0,0053	0,72	1,43	97,8
Neutrophile (10^9 Zellen/L)	276	2,2	1,1 ; 4,7	126	2,3	1,2 ; 5,4	150	2,1	1,1 ; 4,8	0,0154	0,00	0,00	100,0
Neutrophile (%)	275	48,1	32,0 ; 69,1	127	48,4	32,5 ; 71,3	148	47,3	31,7 ; 69,3	0,5029	0,73	0,36	98,9
Lymphozyten (10^9 Zellen/L)	278	1,8	1,1 ; 3,0	129	1,9	1,1 ; 3,1	149	1,8	1,1 ; 2,8	0,0037	0,00	0,00	100,0
Lymphozyten (%)	279	40,5	20,8 ; 56,7	128	40,4	20,9 ; 56,7	151	40,8	20,8 ; 57,3	0,6069	0,00	0,36	99,6
Gemischt Eosinophile, Basophile und Monozyten (10^9 Zellen/L)	264	0,5	0,3 ; 1,1	122	0,5	0,3 ; 1,1	142	0,5	0,3 ; 1,1	0,5088	0,76	0,00	99,2
Gemischt Eosinophile, Basophile und Monozyten (%)	269	10,3	5,6 ; 19,8	125	9,9	5,6 ; 21,3	144	10,8	5,6 ; 18,6	0,0447	0,74	0,37	98,9
Thrombozyten (10^9 Zellen/L)	274	244	150 ; 395	127	271	151 ; 425	147	224	147 ; 356	<0.0001	1,09	1,46	97,4
Durchschnittl. Übereinstimmung (%):											0,89	0,86	98,3

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests für Differenzen zwischen den Geschlechtern; † Übereinstimmung der Klassifizierung wenn gemeinsame versus geschlechts-spezifische Referenzbereiche verwendet werden: falsch normal = klassifiziert als normal hinsichtlich des gemeinsamen Referenzbereichs aber als abnormal hinsichtlich des geschlechts-spezifischen Referenzbereichs; falsch abnormal = abnormal hinsichtlich des gemeinsamen Referenzbereichs aber normal hinsichtlich des geschlechts-spezifischen Referenzbereichs; korrekt = Klassifizierungen stimmen überein.

Tabelle 7. Lymphozyten-Immunphänotypisierung - Referenzwerte für Erwachsene aus der Region Mbeya, Tansania.

	Frauen und Männer kombiniert			nur Frauen			nur Männer			Diffe-renz* Frauen/	Übereinstimmung (%)†		
Analyt (Einheit)	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	n	Median	Perzentilen 2.5 ; 97.5	Männer P =	falsch normal	falsch abnorm.	korrekt
Lymphozyten (10^6 Zellen/L)	276	2016	1168 ; 3320	130	2122	1184 ; 3320	146	1952	1145 ; 3315	0,0129	0,36	0,36	99,3
CD3+ (10^6 Zellen/L)	274	1360	683 ; 2106	131	1460	686 ; 2291	143	1295	668 ; 2047	0,0017	0,73	1,09	98,2
CD3+ (%)	281	68	52 ; 80	132	69	52 ; 80	149	66	50 ; 80	0,0450	1,42	1,07	97,5
CD4+ (10^6 Zellen/L)	273	802	406 ; 1392	130	866	409 ; 1448	143	739	382 ; 1241	<0.0001	1,10	1,47	97,4
CD4+ (%)	279	40	27 ; 52	131	42	29 ; 53	148	38	27 ; 52	0,0004	0,72	0,00	99,3
CD8+ (10^6 Zellen/L)	275	473	188 ; 990	129	486	197 ; 983	146	463	166 ; 1011	0,4344	1,09	1,09	97,8
CD8+ (%)	281	24	13 ; 40	132	23	12 ; 39	149	24	13 ; 41	0,1628	0,00	1,78	98,2
CD4+/CD8+ Ratio	274	1,66	0,83 ; 3,19	128	1,80	0,75 ; 3,09	146	1,54	0,85 ; 3,51	0,0103	1,09	1,09	97,8
NK-Lymph. (10^6 Zellen/L)	281	325	123 ; 801	132	302	124 ; 788	149	339	114 ; 1029	0,0766	0,00	0,71	99,3
NK-Lymphozyten (%)	280	17	6 ; 34	132	15	6 ; 30	148	18	7 ; 38	0,0012	1,07	2,14	96,8
B-Lymph. (10^6 Zellen/L)	277	265	109 ; 637	130	293	116 ; 679	147	248	93 ; 641	0,0031	0,72	0,72	98,6
B-Lymphozyten (%)	278	13	6 ; 24	130	14	7 ; 24	148	12	5 ; 24	0,0199	1,08	0,72	98,2
Durchschnittl. Übereinstimmung (%):											0,78	1,02	98,2

* p-Wert des Mann-Whitney-Tests für Differenzen zwischen den Geschlechtern; † Übereinstimmung der Klassifizierung wenn gemeinsame versus geschlechts-spezifische Referenzbereiche verwendet werden: falsch normal = klassifiziert als normal hinsichtlich des gemeinsamen Referenzbereichs aber als abnormal hinsichtlich des geschlechts-spezifischen Referenzbereichs; falsch abnormal = abnormal hinsichtlich des gemeinsamen Referenzbereichs aber normal hinsichtlich des geschlechts-spezifischen Referenzbereichs; korrekt = Klassifizierungen stimmen überein.

Tabelle 8. Klinisch-chemische Referenzwerte für Erwachsene aus Mbeya, verglichen mit den Referenzwerten zweier anderer Standorte (44, 58).

Ort/Quelle:		Mbeya	Massachusetts, Kratz et al.				Roche, Heil et al.			
		Ref.-Bereich	Ref.-Bereich*	Übereinstimmung (%)†			Ref.-Bereich*	Übereinstimmung (%)†		
Analyt (Einheit)	Sex	unten‡ ; oben	unten ; oben	falsch normal	falsch abnorm.	korrekt	unten ; oben	falsch normal	falsch abnorm.	korrekt
Enzyme										
Alaninamino-transferase (U/L)	f&m	0,0 ; 48,3	0,0 ; 35,0	0,0	8,4	91,6	- -	-	-	-
	f	0,0 ; 44,9	- -	-	-	-	0,0 ; 31,0	0,0	6,2	93,8
	m	0,0 ; 55,3	- -				0,0 ; 41,0			
Aspartatamino-transferase (U/L)	f&m	0,0 ; 48,1	0,0 ; 35,0	0,0	11,5	88,5	- -	-	-	-
	f	13,5 ; 35,2	- -				10,0 ; 35,0	1,9	0,4	97,8
	m	15,2 ; 53,4	- -	-	-	-	10,0 ; 50,0			
Gammaglutamyl-transferase (U/L)	f&m	8,1 ; 107,8	1,0 ; 94,0	0,0	0,8	99,3	- -	-	-	-
	f	7,3 ; 51,8	- -	-	-	-	6,0 ; 42,0	1,1	6,8	92,1
	m	9,3 ; 120,8	- -				10,0 ; 71,0			
Alkalische Phosphatase (U/L)	f&m	45,6 ; 158,4	30,0 ; 120,0	2,1	13,1	84,8	- -	-	-	-
	f	45,3 ; 155,0	- -	-	-	-	35,0 ; 104,0	1,3	16,9	81,8
	m	45,4 ; 170,0	- -				40,0 ; 129,0			
Laktatdehydrogenase (U/L)	f&m	127 ; 264	100 ; 190	2,2	30,3	67,5	135 ; 250	0,0	4,4	95,6
Kreatinkinase (U/L)	f	57 ; 307	40 ; 150	1,7	22,2	76,1	26 ; 192	1,7	17,4	80,9
	m	77 ; 787	60 ; 400				39 ; 308			
Alpha-Amylase (U/L)	f&m	42,8 ; 164,4	60,0 ; 180,0	1,1	13,3	85,6	28,0 ; 100,0	2,2	36,3	61,5
Lipase (U/L)	f&m	13,8 ; 60,9	0,0 ; 160,0	4,2	0,0	95,8	13,0 ; 60,0	0,8	0,4	98,7
Serumproteine										
Protein, gesamt (g/L)	f&m	66,3 ; 85,1	55,0 ; 80,0	2,2	11,2	86,5	64,0 ; 83,0	2,2	3,4	94,4
Albumin (g/L)	f&m	35,60 ; 50,40	35,00 ; 55,00	3,7	0,0	96,3	34,00 ; 48,00	1,9	9,7	88,4
Metabolismus										
Bilirubin, gesamt (µmol/L)	f&m	5,2 ; 41,0	5,1 ; 17,0	0,0	27,8	72,2	0,0 ; 17,0	0,0	25,9	74,1
Bilirubin, direkt (µmol/L)	f&m	0,72 ; 8,22	1,70 ; 5,10	0,0	40,8	59,2	0,00 ; 3,40	0,0	23,2	76,8
Glukose (mmol/L)	f&m	2,92 ; 5,23	4,20 ; 6,40	2,3	58,0	39,7	4,11 ; 5,89	2,3	52,3	45,4
Cholesterin (mmol/L)	f&m	0,00 ; 5,53	0,00 ; 6,18	3,7	0,0	96,3	0,00 ; 6,20	1,5	0,0	98,5
Triglyzeride (mmol/L)	f&m	0,00 ; 2,88	0,00 ; 1,80	1,8	4,0	94,1	0,00 ; 2,30	0,0	1,1	98,9
Nierenfunktion										
Kreatinin (µmol/L)	f&m	0 ; 90	0 ; 133	3,7	0,0	96,3	- -	-	-	-
	f	40 ; 81	- -	-	-	-	44 ; 80	1,1	13,0	85,9
	m	48 ; 96	- -				62 ; 106			
Harnstoff-Stickst. (mmol/L)	f&m	1,53 ; 4,96	3,60 ; 7,10	2,3	80,8	17,0	2,14 ; 7,14	2,3	18,5	79,2
Harnsäure (µmol/L)	f	148 ; 360	90 ; 360	3,0	0,0	97,0	0 ; 340	0,0	2,6	97,4
	m	196 ; 459	150 ; 480				0 ; 420			
Serumelektrolyte										
Kalzium (mmol/L)	f&m	2,01 ; 2,50	2,20 ; 2,60	2,3	23,1	74,6	2,09 ; 2,54	2,3	5,3	92,4
Chlorid (mmol/L)	f&m	98,0 ; 107,1	98,0 ; 106,0	0,0	5,6	94,4	98,0 ; 107,0	0,0	0,0	100,0
Natrium (mmol/L)	f&m	133,6 ; 142,5	136,0 ; 145,0	2,3	12,5	85,2	136,0 ; 145,0	2,3	12,5	85,2
Magnesium (mmol/L)	f&m	0,69 ; 0,96	0,80 ; 1,20	1,9	27,2	70,9	0,70 ; 1,05	1,9	1,1	97,0
Bikarbonat (mmol/L)	f&m	19,0 ; 29,8	21,0 ; 30,0	0,7	4,4	94,8	23,0 ; 29,0	0,0	29,6	70,4
Phosphor, anorganisch (mmol/L)	f&m	0,70 ; 1,50	1,00 ; 1,40	0,0	31,7	68,3	0,87 ; 1,45	0,0	12,2	87,8
Kalium (mmol/L)	f&m	3,83 ; 5,52	3,50 ; 5,00	1,9	7,4	90,7	3,50 ; 5,10	1,9	5,2	92,9
Durchschnittl. Übereinstimmung (%)			gemeinsame Bereiche:	1,7	17,9	80,4		1,2	13,4	85,4
			geschl.-spez. Bereiche:	2,4	11,1	86,6		1,0	9,0	89,9
			insgesamt:	1,7	17,4	80,9		1,1	12,2	86,7

* beide Vergleichsquellen geben lediglich die untere und obere Referenzbereichsgrenze an, jedoch keine spez. Perzentilen; † Übereinstimmung der Klassifizierung, wenn Vergleichs-Referenzbereiche versus Mbeya-Referenzbereiche verwendet werden: falsch normal = klassifiziert als normal hinsichtlich des Mbeya-Referenzbereichs aber als abnormal hinsichtlich des Vergleichs-Referenzbereichs; falsch abnormal = klassifiziert als abnormal hinsichtlich des Mbeya-Referenzbereichs aber als normal hinsichtlich des Vergleichs-Referenzbereichs; korrekt = Klassifizierungen stimmen überein; ‡ einige der Mbeya 2.5 Perzentilen wurden auf Null gesetzt, um mit den Vergleichs-Referenzbereichen verglichen werden zu können und weichen deshalb von den Werten in Tabelle 1.a ab.

Tabelle 9. Hämatologische Referenzwerte aus Mbeya, verglichen mit den Referenzwerten von vier anderen Standorten (44, 45, 48, 81).

Ort/Quelle:		Tansania, Mbeya		Massachusetts, Kratz et al.				Zentralafrik. Republik, Menard et al.				Äthiopien, Tsegaye et al.				Uganda, Lugada et al.			
n:		für n vgl. Tbl. 1.b		n nicht erwähnt				f = 82, m = 68				f = 205, m = 280				f = 435, m = 410			
		Median			(%)†			Median‡		(%)†		Median‡		(%)†		Median‡		(%)†	
Analyt (Einheit)	Sex		Perzentilen 2.5 ; 97.5	Bereich* unten ; oben	false norm	false abnor	korr.	(Diff.%)	Perzentilen 2.5 ; 97.5	false norm	false abnor	korr.	(Diff.%)	Perzentilen 2.5 ; 97.5	false norm	false abnor	korr.	(Diff.%)	Perzentilen 5.0 ; 95.0	false norm	false abnor	korr.
Erythrozyten	f	4.69	3.84 ; 5.59	4.00 ; 5.20	0,0	11.0	89.0	4.50 (-11)	3.42 ; 5.44	1,1	4,4	94,5	4.50 (-11)	3.70 ; 5.20	1,8	8,8	89,3	4.50 (-11)	3.70 ; 5.30	2,2	5,5	92,3
(10^{12} Zellen/L)	m	5.21	4.41 ; 6.27	4.50 ; 5.90				5.14 (-4)	4.50 ; 6.10				5.00 (-11)	4.30 ; 5.90				4.90 (-17)	3.80 ; 6.00			
Hämoglobin	f	135	111 ; 157	120 ; 160	0,7	2,5	96,7	125 (-22)	91 ; 149	2,2	4,0	93,8	144 (+20)	122 ; 166	1,8	4,3	93,8	125 (-22)	101 ; 143	2,2	14,5	83,3
(g/L)	m	154	137 ; 177	135 ; 175				149 (-13)	123 ; 173				161 (+18)	139 ; 183				141 (-33)	111 ; 168			
Hämatokrit	f	41.5	36.2 ; 46.8	36.0 ; 46.0	0,4	2,2	97,5	38.0 (-33)	28.0 ; 44.0	1,8	10,9	87,3	42.1 (+6)	35.3 ; 48.8	2,9	0,4	96,7	36.2 (-50)	29.6 ; 41.4	2,2	39,1	58,7
(%)	m	46.6	40.2 ; 53.7	41.0 ; 53.0				45.0 (-12)	39.0 ; 52.0				48.2 (+12)	41.6 ; 55.1				40.7 (-44)	32.2 ; 47.8			
Mean corpuscular	f&m	89.4	77.6 ; 98.1	80.0 ; 100.0	0,7	2,6	96,7	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-
volume (fl)	f	89.5	77.7 ; 97.9	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	81.4 (-40)	67.7 ; 92.6	2,2	15,3	82,5
	m	89.3	76.4 ; 98.8	- -				-	- -				-	- -				84.0 (-24)	69.9 ; 95.2			
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	f&m	29.7	23.6 ; 33.1	26.0 ; 34.0	1,1	6,6	92,3	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-
Mean corp. hem. conc. (g/L)	f&m	330	306 ; 349	310 ; 370	2,2	2,2	95,6	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-
Leukozyten	f&m	4.6	3.0 ; 7.9	4.5 ; 11.0	2,2	43,7	54,1	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	5.3 (+14)	3.4 ; 8.7	1,8	6,5	91,8
(10^9 Zellen/L)	f	4.8	3.2 ; 8.0	- -	-	-	-	4.9 (+2)	2.7 ; 8.0	1,8	0,4	97,9	5.9 (+23)	3.0 ; 12.2	2,2	0,7	97,1	-	- -	-	-	-
	m	4.4	2.8 ; 7.9	- -				5.1 (+13)	2.9 ; 8.5				5.9 (+29)	3.0 ; 9.8				-	- -			
Neutrophile (10^9 Zellen/L)	f&m	2.2	1.1 ; 4.7	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	1.8 (-11)	0.8 ; 3.4	1,1	12,0	87,0
Neutrophile (%)	f&m	48.1	32.0 ; 69.1	40.0 ; 70.0	0,0	18,5	81,5	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-
Lymphozyten	f&m	1.8	1.1 ; 3.0	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	2.4 (+32)	1.4 ; 4.2	1,8	12,2	86,0
(10^9 Zellen/L)	f	1.9	1.1 ; 3.1	- -	-	-	-	2.4 (+25)	1.5 ; 3.7	1,8	23,7	74,5	1.7 (-10)	1.1 ; 3.5	1,4	0,0	98,6	-	- -	-	-	-
	m	1.8	1.1 ; 2.8	- -				2.5 (+39)	1.5 ; 4.2				1.8 (0)	1.0 ; 3.5				-	- -			
Lymphozyten (%)	f&m	40.5	20.8 ; 56.7	22.0 ; 44.0	0,0	34,1	66,0	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-
	f	40.4	20.9 ; 56.7	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	33.5 (-19)	19.8 ; 55.4	1,4	2,2	96,4	-	- -	-	-	-
	m	40.8	20.8 ; 57.3	- -				-	- -				35.5 (-15)	16.0 ; 55.4				-	- -			
Thrombozyten	f&m	244	150 ; 395	150 ; 350	0,0	6,9	93,1	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-
(10^9 Zellen/L)	f	271	151 ; 425	- -	-	-	-	228 (-16)	117 ; 382	1,8	1,8	96,4	193 (-28)	98 ; 352	2,2	8,4	89,4	198 (-27)	100 ; 297	2,2	19,3	78,5
	m	224	147 ; 356	- -				225 (0)	124 ; 378				203 (-10)	97 ; 324				171 (-25)	80 ; 288			
			gemeinsame Bereiche:		0,9	16,4	82,8			-	-	-			-	-	-			1,6	10,2	88,3
Durchschnittl Übereinstim (%)			geschl.-spez. Bereiche:		0,4	5,2	94,4			1,8	7,5	90,7			2,0	3,5	94,5			2,2	18,7	79,1
			insgesamt:		0,7	13,0	86,3			1,8	7,5	90,7			2,0	3,5	94,5			2,0	15,6	82,5

* die Vergleichsquelle gibt lediglich die untere und obere Referenzbereichsgrenze an, jedoch keine spez. Perzentilen; † Übereinstimmung der Klassifizierung, wenn Vergleichs-Referenzbereiche versus Mbeya-Referenzbereiche verwendet werden: falsch normal = klassifiziert als abnormal hinsichtlich des Mbeya-Referenzbereichs aber als normal hinsichtlich des Vergleichs-Referenzbereichs; falsch abnormal = klassifiziert als normal hinsichtlich des Mbeya-Referenzbereichs aber als abnormal hinsichtlich des Vergleichs-Referenzbereichs; korrekt = Klassifizierungen stimmen überein; ‡ Median und Abweichung vom Mbeya-Median als prozentualer Anteil des Mbeya-Referenzbereichs (Diff.%)

Tabelle 10. Lymphozyten-Immunphänotypisierung - Referenzwerte aus Mbeya, verglichen mit Referenzwerten anderer Standorte (31, 41, 45, 83).

Ort/Quelle:		Tansania, Mbeya		Deutschland, Herold				Äthiopien, Kassu et al.				Uganda, Lugada et al.				Tansania, Urassa et al.			
n:		für n vgl. Tbl. 1.c		n nicht erwähnt				f = 87, m = 131				f = 199, m = 174				f = 107, m = 107			
		Median	Perzentilen	Bereich*	Übereinstimmung (%)†			Median‡	Perzentilen	Übereinstimmung (%)†		Median‡	Perzentilen	Übereinstimmung (%)†		Median‡	Perzentilen	Übereinstimmung (%)†	
Analyt (Einheit)	Sex		2.5 ; 97.5	unten ; oben	falsch normal	falsch abnorm	korr.	(Diff.%)	2.5 ; 97.5	falsch normal	falsch abnorm	korr.	(Diff.%)	5.0 ; 95.0	falsch normal	falsch abnorm	korr.	(Diff.%)	2.5 ; 97.5	falsch normal	falsch abnorm	korr.
Lymphozyten	f&m	2016	1168 ; 3320	1500 ; 4000	1.8	13,0	85,1	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	2245 (+11)	1189 ; 4941	1,8	0,7	97,5
(10^6 Zellen/L)	f	2122	1184 ; 3320	- -	-	-	-	1825 (-14)	937 ; 2993	1,8	2,5	95,7	-	- -	-	-	-	2362 (+11)	1276 ; 4056	2,5	0,4	97,1
	m	1952	1145 ; 3315	- -				1840 (-5)	1046 ; 3280				-	- -				2186 (+11)	1047 ; 6013			
CD3+	f&m	1360	683 ; 2106	900 ; 2300	1,5	6,6	92,0	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	1431 (+5)	769 ; 2798	2,2	1,8	96,0
(10^6 Zellen/L)	f	1460	686 ; 2291	- -	-	-	-	1407 (-3)	741 ; 2329	1,5	1,8	96,7	-	- -	-	-	-	1565 (+7)	881 ; 3016	2,2	3,3	94,5
	m	1295	668 ; 2047	- -				1344 (+4)	759 ; 2742				-	- -				1299 (0)	714 ; 2407			
CD3+	f&m	68	52 ; 80	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	70 (+7)	54 ; 83	1,4	3,2	95,4
(%)	f	69	52 ; 80	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	71 (+7)	56 ; 83	1,1	1,8	97,2
	m	66	50 ; 80	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	68 (+7)	50 ; 82			
CD4+	f&m	802	406 ; 1392	435 ; 1600	2,2	2,2	95,6	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	833 (+3)	405 ; 1500	2,2	0,0	97,8
(10^6 Zellen/L)	f	866	409 ; 1448	- -	-	-	-	749 (-11)	386 ; 1355	1,1	3,3	95,6	894 (+3)	454 ; 1485	2,2	0,7	97,1	911 (+4)	514 ; 1686	1,5	2,9	95,6
	m	739	382 ; 1241	- -				671 (-8)	391 ; 1145				754 (+2)	362 ; 1376				725 (-2)	383 ; 1321			
CD4+	f&m	40	27 ; 52	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	40 (0)	27 ; 55	1,1	0,0	98,9
(%)	f	42	29 ; 53	- -	-	-	-	42 (0)	29 ; 55	1,8	0,0	98,2	37 (-23)	23 ; 48	1,8	10,8	87,5	42 (0)	31 ; 55	2,2	1,1	96,8
	m	38	27 ; 52	- -				39 (+4)	23 ; 54				33 (-19)	17 ; 45				38 (0)	24 ; 55			
CD8+	f&m	473	188 ; 990	285 ; 1300	2,2	8,4	89,5	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	499 (+3)	261 ; 1033	1,1	5,5	93,5
(10^6 Zellen/L)	f	486	197 ; 983	- -	-	-	-	617 (+17)	258 ; 1301	2,2	5,5	92,4	492 (+1)	196 ; 1133	1,8	1,5	96,7	526 (+5)	300 ; 1300	1,1	5,8	93,1
	m	463	166 ; 1011	- -				619 (+19)	249 ; 1933				455 (-1)	204 ; 1174				479 (+2)	222 ; 1007			
CD8+	f&m	24	13 ; 40	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	25 (+4)	15 ; 41	0,7	4,3	95,0
(%)	f	23	12 ; 39	- -	-	-	-	34 (+41)	16 ; 54	1,4	8,5	90,0	21 (-9)	10 ; 34	0,7	6,1	93,2	24 (+4)	16 ; 41	0,4	6,1	93,6
	m	24	13 ; 41	- -				35 (+39)	17 ; 61				21 (-12)	8 ; 36				26 (+7)	15 ; 44			
CD4+/CD8+ Ratio	f&m	1.66	0.83 ; 3.19	0.6 ; 2.8	2,2	3,3	94,5	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	1.48 (-8)	0.61 ; 2.73	2,2	4,4	93,4
	f	1.8	0.75 ; 3.09	- -	-	-	-	1.20 (-26)	0.52 ; 2.60	2,2	6,9	90,9	1.90 (+4)	1.0 ; 3.1	0,7	1,8	97,5	1.57 (-10)	0.74 ; 2.92	1,1	5,8	93,1
	m	1.54	0.85 ; 3.51	- -				1.10 (-16)	0.41 ; 2.57				1.60 (+2)	0.7 ; 3.5				1.28 (-10)	0.59 ; 2.43			
NK-Lymphozyten	f&m	325	123 ; 801	200 ; 400	0,0	44,1	55,9	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	346 (+3)	118 ; 830	0,7	0,0	99,3
(10^6 Zellen/L)	f	302	124 ; 788	- -	-	-	-	183 (-18)	55 ; 496	2,1	11,0	86,8	-	- -	-	-	-	340 (+6)	109 ; 820	1,1	0,7	98,2
	m	339	114 ; 1029	- -				211 (-14)	69 ; 646				-	- -				348 (+1)	122 ; 972			
NK-Lymphozyten	f&m	17	6 ; 34	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	16 (-4)	6 ; 35	1,4	0,0	98,6
(%)	f	15	6 ; 30	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	15 (0)	6 ; 31	1,4	0,0	98,6
	m	18	7 ; 38	- -				-	- -				-	- -				18 (0)	6 ; 37			
B-Lymphozyten	f&m	265	109 ; 637	105 ; 620	0,0	0,4	99,6	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	253 (-2)	88 ; 654	1,4	0,0	98,6
(10^6 Zellen/L)	f	293	116 ; 679	- -	-	-	-	181 (-20)	63 ; 331	2,2	19,1	78,7	-	- -	-	-	-	279 (-2)	131 ; 819	1,8	1,1	97,1
	m	248	93 ; 641	- -				167 (-15)	47 ; 437				-	- -				238 (-2)	75 ; 595			
B-Lymphozyten	f&m	13	6 ; 24	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	13 (0)	6 ; 21	0,0	4,0	96,0
(%)	f	14	7 ; 24	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	-	- -	-	-	-	13 (-6)	7 ; 21	1,1	4,7	94,2
	m	12	5 ; 24	- -				-	- -				-	- -				12 (0)	6 ; 21			
Durchschnittl. Übereinstimung (%)				gemeinsame Bereiche:	1,4	11,1	87,5			-	-	-			-	-	-			1,4	2,0	96,7
				geschl.-spez. Bereiche:	-	-	-			1,8	6,5	91,7			1,4	4,2	94,4			1,5	2,8	95,8

* die Vergleichsquelle gibt lediglich die untere und obere Referenzbereichsgrenze an, jedoch keine spez. Perzentilen; † Übereinstimmung der Klassifizierung, wenn Vergleichs-Referenzbereiche versus Mbeya-Referenzbereiche verwendet werden: falsch normal = klassifiziert als abnormal hinsichtlich des Mbeya-Referenzbereichs aber als normal hinsichtlich des Vergleichs-Referenzbereichs; falsch abnormal = klassifiziert als normal hinsichtlich des Mbeya-Referenzbereichs aber als abnormal hinsichtlich des Vergleichs-Referenzbereichs; korrekt = Klassifizierungen stimmen überein; ‡ Median und Abweichung vom Mbeya-Median als prozentualer Anteil des Mbeya-Referenzbereichs (Diff.%).

4.3 Vergleich der Mbeya-Referenzwerte mit den Referenzwerten anderer Standorte

An dieser Stelle komme ich zu den zentralen Fragen meiner Dissertation. Im Verlauf dieses Kapitels werde ich Antworten auf folgende Fragen geben können:

- ⇨ Unterscheiden sich die Referenzwerte aus Mbeya von Referenzwerten aus den Vereinigten Staaten oder Europa?
- ⇨ Ähneln die Referenzwerte aus Mbeya den Referenzwerten aus anderen Ländern in Afrika südlich der Sahara?
- ⇨ Kann man Referenzwerte aus den Vereinigten Staaten oder Europa ohne Bedenken in Afrika südlich der Sahara verwenden?

4.3.1 Anmerkungen zu den Tabellen 8 bis 10

Da ich nur eine einzige recht unvollständige Serie von Referenzwerten für die Klinische Chemie aus einem einzigen anderen Staat in Subsahara-Afrika finden konnte - es handelt sich um Referenzwerte für Gesamtprotein, Albumin, Globuline und die Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und anorganisches Phosphat aus Ruanda (23) -, verglich ich in **Tabelle 8** (auf Seite 55) die Mbeya-Referenzwerte lediglich mit Vergleichsreferenzwerten aus zwei Industriestaaten: Zum einen handelt es sich um Referenzwerte, welche im Jahr 2004 im *New England Journal of Medicine* von Kratz et al. (44) publiziert wurden und welche aus dem *Massachusetts General Hospital* im Bundesstaat Massachusetts stammen, der an der Ostküste der Vereinigten Staaten gelegen ist. Diese Werte werden u. a. in *Harrison's principles of internal medicine* aus dem Jahr 2005 als Referenz angegeben (40). Als zweite Vergleichsquelle wählte ich Referenzwerte, die an unterschiedlichen Standorten (je nach Analyt) in Europa oder den Vereinigten Staaten determiniert wurden und die ich der im Jahr 2004 von *Roche Diagnostics* (Mannheim, Deutschland) herausgegebenen Broschüre *Reference ranges for adults and children. Pre-analytical considerations* der Autoren Heil, Koberstein und Zawta (29) entnahm.

In **Tabelle 9** (auf Seite 56) verglich ich die hämatologischen Referenzbereiche aus Mbeya zunächst wiederum mit entsprechenden Referenzbereichen aus Massachusetts (44). Zusätzlich stellte ich unseren Labor-Referenzbereichen korrespondierende Labor-Referenzbereiche aus drei weiteren Ländern in Subsahara-Afrika gegenüber. Diese Daten stammen aus der Zentralafrikanischen Republik (48), aus Äthiopien (81) und aus Uganda (45).

In **Tabelle 10** (auf Seite 57) verglich ich die Referenzintervalle der Lymphozyten-Immunphänotypisierung aus Mbeya zunächst mit entsprechenden Referenzintervallen aus Deutschland, da Kratz et al. (44) keine diesbezüglichen Referenzintervalle aus Massachusetts veröffentlicht hatten. Die eingesetzten Referenzintervalle aus Deutschland entnahm ich dem medizinischen Fachbuch *Innere Medizin, eine vorlesungsorientierte Darstellung* (31). Ergänzend zog ich immunologische Referenzintervalle zum Vergleich heran, welche aus Äthiopien (41), aus Uganda (45) sowie aus Dar es Salaam, der Hauptstadt von Tansania (83), stammen.

Zunächst gebe ich für jede Referenzquelle die untere und obere Grenze des Referenzintervalls an. In Mbeya sind dies jeweils die 2.5- und 97.5-Perzentile. In Massachusetts (44), bei den Werten von Roche Diagnostics (58) und den Werten aus Deutschland (31) wird von den Autoren nicht erwähnt, ob es sich um 95%-Referenzintervalle oder um 90%-Referenzintervalle handelt. Aus diesem Grund konnte ich hier lediglich von unterer und oberer Referenzbereichsgrenze sprechen. In Uganda bestimmten Lugada et al. (45) 90%-Referenzintervalle, weshalb hier die 5.0- und 95.0-Perzentile die Grenzen des Referenzbereichs darstellen. In allen anderen afrikanischen Ländern (41, 48, 81, 83) wurden ebenso wie in Mbeya 95%-Referenzintervalle bestimmt. Da die unterschiedlichen Quellen abweichend voneinander für die einzelnen Variablen gemeinsame oder separate Referenzbereiche für Frauen und Männer definierten, habe ich je nach Referenzquelle die gemeinsamen oder geschlechtsspezifischen 2.5- und 97.5-Perzentilen und gegebenenfalls die Mediane aus Mbeya zum Vergleich herangezogen.

Für einige Parameter setzen die Autoren der Vergleichsstudien als untere Referenzbereichsgrenze 0 anstatt der 2.5- oder 5.0-Perzentile fest, da sie wohl einen fehlenden Nachweis bzw. ein sehr niedriges Level des Analyten als natürlich oder unbedenklich ansahen. Um unsere Daten statistisch vergleichbar zu machen, folgte ich diesem Ansatz und setzte an entsprechender Stelle ebenso 0 als untere Referenzbereichsgrenze fest.

Zu guter Letzt möchte noch kurz anmerken, dass meine Tabellen an vielen Stellen deshalb Lücken aufweisen, weil nicht jede Vergleichsquelle dieselben Laborparameter wie wir in Mbeya in ihre Analysen einbezog.

4.3.2 Vergleich der klinisch-chemischen Referenzwerte

Mbeya im Vergleich mit Massachusetts:

Insgesamt ist die Übereinstimmung in der Klassifizierung der Messwerte relativ gering: Hätte man die Mbeya-Messwerte mit Hilfe der entsprechenden Referenzbereiche aus Massachusetts klassifiziert, wären durchschnittlich 1.7% der Werte fälschlich als normal klassifiziert worden, 17.4% der Werte fälschlich als abnormal und nur 80.9% der Werte wären übereinstimmend in beiden Referenzbereichen klassifiziert worden. 14 der insgesamt 25 Parameter der klinischen Chemie hätten >10% Fehlklassifizierungen aufgewiesen, neun der 25 Parameter hätten >20% Fehlklassifizierungen und fünf Parameter sogar >30% Fehlklassifizierungen aufgewiesen. Zur Veranschaulichung:

Tabelle 11. Fehlklassifizierungen Klinische Chemie: Mbeya - Massachusetts

Fehlklassifizierungen		
10 - 20 %	**20 - 30 %**	**> 30 %**
Aspartataminotransferase	Kreatinkinase	Anorganischer Phosphor
Totales Protein	Kalzium	Laktatdehydrogenase
Alpha-Amylase	Totales Bilirubin	Direktes Bilirubin
Natrium	Magnesium	Glukose
Alkalische Phosphatase		Harnstoff-Stickstoff

Vergleich der in Mbeya ermittelten Werte mit den Werten von Roche Diagnostics:

Insgesamt betrug die Übereinstimmung in der Klassifizierung der Messwerte zwischen Mbeya und Roche, die ihre Referenzwerte in Europa und/oder den Vereinigten Staaten bestimmten, 86.7% und war somit höher als zwischen Mbeya und Massachusetts (80.9%). Durchschnittlich wären 13.3% der Messwerte aus Mbeya in den Referenzintervallen von Roche abweichend von Mbeya (1.1% fälschlich als normal, 12.2% fälschlich als abnormal) klassifiziert worden. Zwölf der 25 Parameter wiesen >10% Fehlklassifikationen auf, sechs der 25 Parameter >20% Fehlklassifikationen und zwei Parameter >30% Fehlklassifikationen. Zur besseren Veranschaulichung:

Tabelle 12. Fehlklassifizierungen Klinische Chemie: Mbeya - Roche Diagnostics

Fehlklassifizierungen		
10 - 20 %	**20 - 30 %**	**> 30 %**
Albumin	Harnstoff-Stickstoff	Alpha-Amylase
Anorganischer Phosphor	Direktes Bilirubin	Glukose
Kreatinin	Totales Bilirubin	
Natrium	Bikarbonat	
Alkalische Phosphatase		
Kreatinkinase		

4.3.3 Vergleich der hämatologischen Referenzwerte

Mbeya im Vergleich mit Massachusetts:

Die generelle Übereinstimmung in der Klassifizierung der hämatologischen Messwerte zwischen Mbeya und Massachusetts lag bei 86.3% und war somit größer als die Übereinstimmung in der Klinischen Chemie, die nur 80.9% ausmachte. 0.7% aller hämatologischen Messwerte wären insgesamt fälschlich als normal und 13.0% aller Werte fälschlich als abnormal klassifiziert worden. Vier der zehn verglichenen Parameter hätten >10% Fehlklassifizierungen aufgewiesen, zwei der zehn Parameter >30% Fehlklassifizierungen. Zur Veranschaulichung:

Tabelle 13. Fehlklassifizierungen Hämatologie: Mbeya – Massachusetts

Fehlklassifizierungen	
10 - 20 %	**> 30 %**
Erythrozyten	Lymphozyten in %
Neutrophile in %	Leukozyten

Mbeya im Vergleich mit der Zentralafrikanischen Republik:

Zwischen Mbeya und der Zentralafrikanischen Republik kam es insgesamt zu einer korrekten Klassifizierung von 90.7% bei 1.8% fälschlich normalen und 7.5% fälschlich abnormalen Klassifizierungen. Zwei der sechs Parameter zeigten >10% Fehlklassifizierungen, ein Parameter >20% Fehlklassifizierungen. Zur Veranschaulichung:

Tabelle 14. Fehlklassifizierungen Hämatologie: Mbeya - Zentralafrikanische Republik

Fehlklassifizierungen	
10 - 20 %	**20 - 30 %**
Hämatokrit	Lymphozyten

Auch die Mediane dieser beiden Parameter unterschieden sich anschaulich voneinander: Nach Anwendung der in Kapitel 3.4.5.2 bereits genannten Formel kam es zu folgenden Unterschieden des Massachusetts-Median zum Mbeya-Median in Prozent des Mbeya-Referenzbereichs:

⇨ Hämatokrit: Unterschiede von -33% (Frauen) und von -12% (Männer)

⇨ Lymphozyten: Unterschied von +25% (Frauen), von +39% (Männer)

Mbeya im Vergleich mit Äthiopien:

Die Übereinstimmung in der Klassifizierung zwischen beiden Ländern betrug 94.5%. Lediglich 2.0% der Werte wären falsch normal und 3.5% der Werte falsch abnormal klassifiziert worden. Zwei der insgesamt sieben Parameter hätten >10% Fehlklassifizierungen gezeigt. Zur Veranschaulichung:

Tabelle 15. Fehlklassifizierungen Hämatologie: Mbeya – Äthiopien

Fehlklassifizierungen
10 - 20 %
Thrombozyten
Erythrozyten

Zwischen den Medianen dieser beiden Parameter kam es zu folgenden Unterschieden:

⇨ Thrombozyten: Unterschied von -28% (Frauen), von -10% (Männer)

⇨ Erythrozyten: Unterschied von -11% (Frauen), von -11% (Männer)

Mbeya im Vergleich mit Uganda:

Insgesamt wurden 82.5% der Messwerte in den Referenzbereichen aus Mbeya und Uganda übereinstimmend klassifiziert (2.0% der Werte wurden falsch normal und 15.6% der Werte falsch abnormal klassifiziert). Sechs der insgesamt acht Parameter zeigten >10% Fehlklassifizierungen, zwei Parameter >20% Fehlklassifizierungen und ein Parameter >30% Fehlklassifizierungen. Zur Veranschaulichung:

Tabelle 16. Fehlklassifizierungen Hämatologie: Mbeya – Uganda

Fehlklassifizierungen		
10 - 20 %	**20 - 30 %**	**> 30 %**
Neutrophile	Thrombozyten	Hämatokrit
Lymphozyten		
Hämoglobin		
Mean corpuscular volume		

Zwischen den Medianen dieser Parameter kam es zu folgenden Unterschieden:

⇨ Neutrophile: Unterschied von -11%

⇨ Lymphozyten: Unterschied von +32%

⇨ Hämoglobin: Unterschied von -22% (Frauen), von -33% (Männer)

⇨ Mean corpuscular volume: Unterschied von -40% (Frauen), von -24% (Männer)

⇨ Thrombozyten: Unterschied von -27% (Frauen), von -25% (Männer)

⇨ Hämatokrit: Unterschied von -50% (Frauen), von -44% (Männer)

Abgesehen von den Referenzintervallen aus Uganda (45), deren generelle Übereinstimmung mit den Referenzwerten aus Mbeya nur 82.5% betrug, zeigten unsere Daten insgesamt eine

deutlich höhere Übereinstimmung mit den Referenzbereichen aus anderen Ländern Subsahara-Afrikas (90.7% für die Zentralafrikanische Republik und 94.5% für Äthiopien) als mit den Referenzbereichen aus Massachusetts (86.3%).

4.3.4 Vergleich der Referenzwerte der Lymphozyten-Immunphänotypisierung

Mbeya im Vergleich mit Deutschland:

Insgesamt wurden 87.5% der Messwerte in den Referenzbereichen aus Mbeya und Deutschland übereinstimmend klassifiziert. 1.4% der Werte wären falsch normal und 11.2% der Werte falsch abnormal klassifiziert worden. Drei der insgesamt sieben Parameter wiesen >10% Fehlklassifikationen auf, ein Parameter >30% Fehlklassifikationen. Im Einzelnen:

Tabelle 17. Fehlklassifizierungen Lymphozyten-Immunphänotypisierung: Mbeya – Deutschland

Fehlklassifizierungen	
10 - 20 %	**> 30 %**
CD8+-Lymphozyten	NK-Lymphozyten
Lymphozyten	

Mbeya im Vergleich mit Äthiopien:

Insgesamt wurden 91.7% der Messwerte in beiden Referenzbereichen übereinstimmend klassifiziert. Nur 1.8% der Werte wurden falsch normal und 6.5% der Werte falsch abnormal klassifiziert. Zwei der insgesamt neun Laborparameter zeigten Fehlklassifikationen von >10%, ein Parameter Fehlklassifikationen von >20%. Im Einzelnen:

Tabelle 18. Fehlklassifizierungen Lymphozyten-Immunphänotypisierung: Mbeya - Äthiopien

Fehlklassifizierungen	
10 - 20 %	**20 - 30 %**
NK-Lymphozyten	B-Lymphozyten

Zwischen den Medianen dieser Parameter kam es zu folgenden Unterschieden:

⇨ NK-Lymphozyten: Unterschied von -18% (Frauen), von -14% (Männer)

⇨ B-Lymphozyten: Unterschied von -20% (Frauen), von -15% (Männer)

Mbeya im Vergleich mit Uganda:

Insgesamt wurden 94.4% der Messwerte übereinstimmend klassifiziert. Nur 1.4% der Werte wären falsch normal und 4.2% der Werte falsch abnormal klassifiziert worden. Einer der nur fünf gemeinsamen Laborparameter zeigte >10% Fehlklassifikationen. Es handelte sich um:

Tabelle 19. Fehlklassifizierungen Lymphozyten-Immunphänotypisierung: Mbeya - Uganda

Fehlklassifizierungen
10 - 20 %
CD4+-Lymphozyten in %

Es kam zu folgenden Unterschieden zwischen den Medianen dieses Parameters:

⇨ CD4+-Lymphozyten in %: Unterschied von -23% (Frauen), von -19% (Männer)

Mbeya im Vergleich mit Dar es Salaam:

Zwischen den beiden unterschiedlichen Regionen in Tansania kam es zu einer generellen Übereinstimmung von 96.7% für die gemeinsamen und von 95.8% für die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche. Weniger als 1.6% der Werte wären falsch normal und weniger als 2.9% der Werte falsch abnormal klassifiziert worden. Alle zwölf Parameter der Lymphozyten-Immunphänotypisierung wurden zu über 90% übereinstimmend klassifiziert, zwischen den jeweiligen Medianen kam es zu keinen bedeutsamen Unterschieden.

Wie schon in der Auswertung der hämatologischen Referenzbereiche zeigte sich auch in der Auswertung der immunologischen Daten, dass die Referenzbereiche aus Mbeya deutlich besser mit den Referenzbereichen aus den anderen afrikanischen Ländern (Äthiopien, Uganda und Dar es Salaam/Tansania) übereinstimmten als mit den deutschen Referenzbereichen. Sogar die Referenzwerte aus Uganda zeigten eine generelle Übereinstimmung von 94.4% mit unseren Referenzwerten. Die insgesamt höchste Übereinstimmung von 96.7% für die separaten und von 95.8% für die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche zeichnete sich mit den

Referenzbereichen aus Dar es Salaam/Tansania ab. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Übereinstimmung der Referenzbereiche desto größer war, je näher die Länder geographisch beieinander lagen (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20. Übereinstimmung der Referenzbereiche (in %) der Lymphozyten-Immunphänotypisierung aus Mbeya mit den Referenzbereichen der anderen Standorte.

Übereinstimmung der Referenzbereiche aus Mbeya mit den Referenzbereichen der folgenden Standorte				
	Dar es Salaam (Tansania)	**Uganda**	**Äthiopien**	**Deutschland**
Gemeinsamer Referenzbereich	96.7 %	-	-	87.5 %
Geschlechts-Spezifischer Referenzbereich	95.8 %	94.4%	91.7 %	-

4.3.5 Vergleich der absoluten Größen der Referenzbereiche

Wie in Kapitel 3.4.6 beschrieben, berechnete ich zusätzlich zu den bisher beschriebenen Auswertungen noch die absoluten Größen der Vergleichs-Referenzbereiche, indem ich vom jeweiligen Wert der 97.5-Perzentile den entsprechenden Wert der 2.5-Perzentile subtrahierte, und verglich sie mit den absoluten Größen der Mbeya-Referenzbereiche. Dieser Vergleich (nicht in den Tabellen dargestellt) zeigte, dass die Referenzbereiche aus Industrieländern im allgemeinen enger als die Referenzbereiche aus Mbeya waren, die Referenzbereiche aus den anderen afrikanischen Ländern hingegen jeweils weiter als die Referenzbereiche aus Mbeya waren. Im Durchschnitt waren die Referenzintervalle der Klinischen Chemie aus Massachusetts und von Roche um 1.2% und 11.8% enger als die entsprechenden Referenzintervalle aus Mbeya. Die hämatologischen Referenzintervalle waren in Massachusetts um 8.3% enger, hingegen in den drei afrikanischen Populationen zwischen 8.1% und 17.3% weiter als in Mbeya. Die immunologischen Referenzintervalle waren in Deutschland um 2.9% enger, in den drei afrikanischen Populationen zwischen 5.1 und 9.7% weiter als in Mbeya.

5. Diskussion

5.1 Einflussgrößen und Störfaktoren bei der Messung von Laborparametern im Blut

Bevor ich die Ergebnisse meiner statistischen Auswertungen ausführlich diskutiere und mich der Erörterung der zentralen Frage meiner Dissertation widme, ob sich die Labor-Referenzwerte aus Mbeya/Tansania von Labor-Referenzwerten aus Industrieländern unterscheiden, möchte ich zunächst die vielfältigen Faktoren nennen, welche Einfluss auf die Messergebnisse im Labor ausüben. Die folgende allgemein gehalten Übersicht, welche ich jeweils mit einigen konkreten Beispielen zur besseren Veranschaulichung versehen habe, soll einem tieferen Verständnis der komplexen Zusammenhänge dienen, die bei der Bestimmung von Referenzwerten berücksichtigt werden müssen.

5.1.1 Einflussgrößen auf die Konzentration der Laborparameter im Blut

Einflussgrößen üben in vivo Einfluss auf die Konzentration der Analyte im Blut aus. Die Konzentrationsveränderungen treten unabhängig vom jeweiligen Analyseverfahren auf. Man teilt sie in unveränderliche und veränderliche Größen ein:

1. Unveränderliche Einflussgrößen:

- **Geschlecht:** Für viele Laborparameter werden in der wissenschaftlichen Literatur geschlechtsspezifische Referenzbereiche angegeben. Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern sind bei einigen Parametern wahrscheinlich durch Unterschiede im Körpergewicht, der Körperoberfläche und der Muskelmasse erklärbar (27). Bei folgenden klinisch-chemischen Parametern kann man u. a. Differenzen zwischen den Geschlechtern dokumentieren: Aspartataminotranferase, Gammaglutamyltransferase, Alkalische Phosphatase, Kreatinkinase, Cholesterin, Triglyzeride, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Eisen und Ammoniak (27).
- **Alter:** Eine Zunahme im Alter zeigen u. a. folgende Parameter: Aspartataminotransferase, Alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Glukose, Cholesterin und Harnstoff. Eine Abnahme im Alter zeigen u. a. folgende Parameter: Gesamtprotein, Albumin, Kalzium und Phosphor. Nicht eindeutig gesichert ist die Zunahme der Gammaglutamyltransferase, des Kreatinins sowie der Harnsäure beim Mann im Alter (59, 77).

⇨ **Ethnische Zugehörigkeit:** Lothar Thomas schreibt in *Labor und Diagnose*, einem Standardwerk der Labordiagnostik, dass die ethnische Zugehörigkeit wenig bis keinen Einfluss auf die Serumkonzentration beispielsweise von Enzymen ausübe (77). Für die Konzentrationsunterschiede der Analyte Cholesterin, Triglyzeride und Harnsäure seien die Diätgewohnheiten innerhalb der sozialen Schichten bedeutender als ethnische Unterschiede.

⇨ **Erbfaktoren/Genetik:** Auf diese Einflussgrößen gehe ich in Kapitel 5.3.3.2 noch genauer ein.

2. Veränderliche Einflussgrößen:

⇨ **Ernährung/Fasten:** Die Aminotransferasen Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase können sowohl nach längerem Fasten als auch durch eine hohe Eiweißzufuhr ansteigen. Die Laktatdehydrogenase kann nach fettreicher Kost zu- und nach fettarmer Kost abnehmen (75).

⇨ **Nahrungsaufnahme:** Circa zwei Stunden nach einem üppigen Mahl können die Alaninaminotransferase um bis zu 10% und die Aspartataminotransferase um bis zu 20% ansteigen (75).

⇨ **Alkohol:** In Abhängigkeit von der konsumierten Menge und der Dauer des Konsums führt Alkohol zu einer Erhöhung der Enzyme Gammaglutamyltransferase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase und Glutamatdehydrogenase (GLDH) nach folgendem Muster: GGT > AST; ALT > GLDH. Dieser Anstieg der Serumenzyme wird noch verstärkt, wenn der Alkoholkonsum während oder nach körperlicher Anstrengung erfolgte (75). Wenige Minuten nach Alkoholgenuss steigt die Serumkonzentration der Aspartataminotransferase an und erreicht nach etwa drei Stunden einen maximalen Wert, welcher bei Nichttrinkern gewöhnlich im Referenzbereich liegt. Zeitlich verschoben erfolgt eine leichte Zunahme der Gammaglutamyltransferase. Chronische Alkoholiker können einen dauerhaften Anstieg der Gammaglutamyltransferase aufweisen. Ein massiver Anstieg der Triglyzeride über Stunden und Tage wird bei einigen Personen auch nach Genuss geringer Mengen Alkohol gemessen (77).

⇨ **Körpergewicht:** Adipöse Frauen und Männer weisen höhere Serumkonzentrationen der Parameter Laktatdehydrogenase, Cholesterin, Harnsäure, postprandiale Glukose und Insulin auf als Personen mit niedrigem Normgewicht. Adipöse Männer haben im Vergleich zu mageren Männern einen höheren Serumspiegel der Parameter Aspartataminotransferase, Gesamtprotein, Kreatinin und Harnsäure. Adipöse Menschen beider Geschlechter weisen

niedrigere Werte für anorganischen Phosphor auf, bei adipösen Frauen ist das Kalzium vermindert (77).

⇨ **Muskelmasse:** Die Serumkonzentration des in den Muskelzellen gebildeten Kreatinins ist beispielsweise von der Muskelmasse abhängig (66).

⇨ **Körperliche Aktivität:** Durch Muskelarbeit erhöhen sich bevorzugt die Aktivitäten der Kreatinkinase, Aspartataminotransferase und Laktatdehydrogenase (in absteigender Reihenfolge), wobei Dauer und Höhe des Anstiegs vom Trainingszustand abhängig sind. Eine Normalisierung der Werte tritt gewöhnlich innerhalb einer Woche ein (74). Bei Bodybuildern findet man zum Teil fünffach erhöhte Serumspiegel der Kreatinkinase und zweifach erhöhte Serumspiegel der Aspartataminotransferase (75).

⇨ **Blutentnahmetechnik:** Die Lage des Körpers bei der Blutentnahme und die Art und Dauer der Stauung sind beispielsweise bei der Enzymdiagnostik von Bedeutung. Wenn die Blutentnahme in sitzender Körperhaltung nach mindestens 15-minütigem Sitzen erfolgt, kann man um 5-10% erhöhte Enzymaktivitäten messen. Da ein mehr als zweiminütiges Stauen den gleichen Effekt hat, können beide Faktoren kombiniert zu einer 10-20%igen Steigerung der Enzymaktivität führen (60). Eine mehr als sechsminütige Blutstauung kann einen Anstieg der Alaninaminotransferase, Gammaglutamyltransferase, Alkalischer Phosphatase, Laktatdehydrogenase und Kreatinkinase um 8-10% bewirken (37).

⇨ **Höhenlage/Klima:** Am stärksten von der Höhenlage beeinflusst wird die Blutkonzentration des Hämoglobin und der Erythrozyten. Ruíz-Argüelles et al. bestimmten in einer Studie sämtliche hämatologischen Parameter bei gesunden Erwachsenen in fünf verschiedenen Höhenlagen von Meereshöhe bis zu einer Höhe von 2670 Metern (61). Die Autoren beschrieben in ihrer Abhandlung zwei unterschiedliche Mechanismen der Adaptierung des menschlichen Organismus an zunehmend niedrigere Sauerstoffpartialdrücke in der Atmosphäre: 1. Von Meereshöhe bis ca. 1860 Meter zeigten die Blutuntersuchungen eine zunehmend größere Zahl mikrozytärer Erythrozyten. 2. Von 1860 bis ca. 2670 Meter maßen die Forscher eine erhöhte Zahl normozytärer Erythrozyten.

⇨ **Zirkadiane Rhythmik:** Sie ist definiert als ein mit einer Periodizität von 24 Stunden wiederkehrender Wechsel eines Phänomens. Viele Hormone unterliegen einer zirkadianen Rhythmik, u. a. Melatonin, *CRH (Corticotropin Releasing Hormone)*, *ACTH (Adreno Cortico Trophic Hormone)*, Kortisol, Wachstumshormon, Katecholamine und Schilddrüsenhormone. Eine Verschiebung des zirkadianen Rhythmus tritt bei einer Verschiebung der

Tageszeiten auf, z. B. bei Reisen entlang der Breitengrade. Der Organismus benötigt 6-8 Stunden, um sich auf die neue Tageszeit umzustellen (77).

⇨ **Pharmaka:** Eine Vielzahl von Arzneimitteln beeinflussen die Serumkonzentrationen von Laborparametern in vitro. Ihre Interaktionen sind vielfältig, detailliertes Wissen vermitteln z. B. Salway (63), Keller et al. (42) oder Sonntag (71).

⇨ **Ovulationshemmer:** Viele Serumenzyme steigen nach Beginn der Einnahme von Ovulationshemmern über wenige Zyklen an, um nach diesem Zeitraum wieder abzufallen. Der Anstieg spielt sich allerdings meist innerhalb des Referenzbereichs ab. Hormonelle Kontrazeptiva in sehr niedrigen Dosierungen (sog. Mikropille) führen normalerweise nicht zu einem Enzymanstieg (75). Eine Induktion der Enzyme Alkalische Phosphatase und Gammaglutamyltransferase wurde von Calic et al. beschrieben, wenn die Mikropille Ethinylestradiol enthielt (17). Eine detailliertere Ausführung der zugrundeliegenden Mechanismen beschreiben z. B. Schenk et al. (67) oder Schädel et al. (65).

⇨ **Stress:** Unter Stress findet man die Katecholamine, Kortisol, Renin, Aldosteron und das Wachstumshormon im Plasma erhöht. Wahrscheinlich trifft dies auch für TSH und Prolaktin zu (77).

⇨ **Bettruhe:** Nach längerer Bettruhe, z. B. im Rahmen von Krankenhausaufenthalten oder bei Immobilität, steigt beispielsweise die Alkalische Phosphatase im Serum an (77).

⇨ **Operative Eingriffe:** Im Allgemeinen kann man nach operativen Eingriffen innerhalb der ersten 24 Stunden folgende Veränderungen registrieren: Abfall des Hämoglobin, Leukozytose, beschleunigte Blutsenkung, Anstieg der Akute-Phase-Proteine (z. B. des *CRP (C-reactive Protein)*), passagere leichte Hyperbilirubinämie und Erhöhung des Harnstoffs. Insbesondere bei Eröffnung des Bauch- und Brustraumes können Anstiege der Kreatinkinase auf das drei- bis zehnfache des oberen Referenzbereichs auftreten (43, 77).

⇨ **Ionisierende Strahlen:** Die Therapie mit ionisierenden Strahlen führt u. a. zu einem Abfall der Thrombozyten und Leukozyten und zu einem Anstieg der Harnsäure durch Einschmelzung von Tumorgewebe (77).

⇨ **Schwangerschaft:** Folgende Parameter zeigen in der Schwangerschaft eine Zunahme der Blutkonzentration: Alkalische Phosphatase, Cholesterin, Triglyzeride, Kupfer, Coeruloplasmin, Transferrin, Leukozyten, Progesteron, Östradiol, Östriol und Prolaktin. Bei folgenden Parametern kommt es hingegen zu einer Abnehme der Blutkonzentration: Eisen,

Magnesium, Kalzium, Gesamtprotein, Albumin, Cholinesterase, Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten (68).

5.1.2 Störfaktoren, die das Messergebnis beeinflussen

Störfaktoren beeinflussen nach erfolgter Blutentnahme in vitro das Messergebnis derart, dass es nicht mehr der Konzentration des Analyten in vivo entspricht. Im Wesentlichen handelt es sich um folgende Faktoren:

- **Hämolyse:** Hämolyse kann durch zu langes Stauen des Blutes (intravasal), durch zu starkes Aspirieren mit der Entnahmespritze oder durch Aspiration von paravenösem Blut bei Durchstechen der Vene (beide extravasal) auftreten. Es kommt hierbei zu einer Erhöhung des Kaliums und der Aktivitäten von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Laktatdehydrogenase, Kreatinkinase und der Sauren Phosphatase. Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Gammaglutamyltransferase und Albumin (bei Bestimmung durch Elektrophorese) misst man hingegen in erniedrigter Serumkonzentration bzw. -aktivität (72). Mit bloßem Auge kann man eine Hämolyse bei einer Hämoglobinserumkonzentration von >0,2 g/L erkennen. Durch Bestimmung des Haptoglobins kann man die intravasale von der extravasalen Hämolyse differenzieren: Bei intravaskulärer Hämolyse ist das Haptoglobin durch Verbrauch in vivo sehr niedrig oder nicht messbar. In einer von Grafmeyer et al. konzipierten Studie (25) konnten die Autoren bei einer erhöhten Serumkonzentration des Hämoglobin eine Beeinflussung der Serumkonzentrationen u. a. folgender Analyte feststellen (Beeinflussung in ansteigender Reihenfolge): Triglyzeride, anorganischer Phosphor, Eisen, Gesamteiweiß und Bilirubin.

- **Hyperbilirubinämie:** In der von Grafmeyer et al. durchgeführten Studie (25) wurde eine Beeinflussung des Messergebnisses durch erhöhte Serumkonzentrationen von Bilirubin bei folgenden Analyten festgestellt (Beeinflussung in ansteigender Reihenfolge): Kreatinin, Triglyzeride, Glukose, Cholesterin, anorganischer Phosphor und Gesamteiweiß. Die kinetische Enzymbestimmung war kaum beeinträchtigt.

- **Metabolite:** Pyruvat-Konzentrationen von >1100 µmol/L beeinflussen beispielsweise den optischen Test zu Bestimmung der Enzymaktivität durch Verbrauch von *NADH (nicotinamide adenine dinucleotide hydride)*. In der Folge werden falsche Aktivitäten z. B. von Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase und Glutamatdehydrogenase gemessen. Ursache des Anstiegs ist der Austritt von Pyruvat aus den Erythrozyten in das Serum, wenn die Zellabtrennung vom Plasma bzw. Serum erst nach vielen Stunden erfolgt (30).

- ⇨ **Hypertriglyzeridämie:** Bis zu einer Konzentration von 0.7 mmol/L stört eine Hypertriglyzeridämie z. B. die kinetische Enzymbestimmung an mechanisierten Analysegeräten im Normalfall nicht, wohingegen es bei höheren Konzentrationen zu Störungen kommen kann (25).
- ⇨ **Pharmaka und deren Metabolite:** Der Einfluss von Pharmaka etwa auf kinetische Enzymbestimmungen fällt gering aus. Eine detaillierte Literaturzusammenfassung zu diesem Thema geben Tryding (80) oder Young (88).

5.1.3 Berücksichtigung der Einfluss- und Störgrößen in der Referenzwertstudie

Im Vorfeld und während der gesamten Durchführung der Studie wurden nahezu alle potenziellen Einfluss- und Störgrößen auf unterschiedliche Weise berücksichtigt.

Der Studienort Mbeya liegt etwa 1700 Meter über dem Meeresspiegel. Diese Lage im Hochland von Tansania berücksichtigte ich im Rahmen der Diskussion der hämatologischen Referenzbereiche in Kapitel 5.3.3.1. Das geschulte Laborpersonal vor Ort untersuchte das Blut von 267 weiblichen und 241 männlichen Studienteilnehmern, die jeweils zwischen 19 und 48 Jahren alt waren. Das mittlere (Median) Alter der Frauen betrug 26 Jahre, das mittlere Alter der Männer 29 Jahre. Die Studienteilnehmer waren allesamt afrikanischer Herkunft, wobei sie mehreren ethnischen Gruppen angehörten. Die bestimmten Referenzwerte sind somit repräsentativ für Tansanier aus der Region Mbeya. Der Einfluss des genetischen Erbmaterials auf die Konzentration der Laborparameter im peripheren Blut ist bislang nicht ausreichend untersucht worden. Ezailo berichtet, dass die afrikanische Ernährung generell reich an Kohlenhydraten und arm an Proteinen und Vitaminen sei (21). Dies trifft nach unseren Beobachtungen auch in Tansania zu und stellt einen Unterschied zur Ernährung in Europa und den USA dar. Diese Tatsache könnte Einfluss auf die Serumspiegel beispielsweise der Laborparameter Cholesterin, Triglyzeride, Glukose, Albumin und Gesamteiweiß nehmen. Unsere Studienteilnehmer waren bei der Blutabnahme definitionsgemäß nicht nüchtern. Diese Tatsache berücksichtigte ich im Rahmen der Diskussion der Referenzwerte für Glukose in Kapitel 5.3.2.1. Wie ich bereits in Kapitel 4.1.2 beschrieben habe, gaben 69.4% der Studienteilnehmer an, nie Alkohol zu trinken. Die restlichen 30.6% berichteten über moderaten Alkoholkonsum (vgl. auch Abbildung 19 auf Seite 45). Das Körpergewicht und der sog. *Body Mass Index (BMI)* wurden in der Referenzwertstudie bedauerlicherweise nicht ermittelt. Auch nach dem Umfang der körperlichen Aktivität wurde in den durchgeführten Interviews nicht gefragt. Mutmaßlich liegt dieses aufgrund der weniger fortgeschrittenen Industrialisierung auf einem höheren Niveau

als in den westlichen Industrieländern. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass Berufe mit höherem physischem Einsatz wie Bauer, Gärtner, (Fach-) Arbeiter und Hausangestellter besonders häufig von unseren Studienteilnehmern angegeben wurden (vgl. auch Abbildung 21 auf Seite 46). Die Blutentnahme erfolgte, nachdem die Studienteilnehmer über 15 Minuten lang gesessen hatten. Dies könnte zu einem leichten Anstieg der Enzymaktivitäten geführt haben. Wir untersuchten keine Analyte, deren Blutkonzentrationen einer zirkadianen Rhythmik unterliegen. Die Studienteilnehmer der Referenzwertstudie nahmen keine Medikamente oder Ovulationshemmer ein. Eine pharmakologische Beeinflussung konnte ich somit ausschließen. Unsere Studienteilnehmer waren nicht bettlägrig und hatten keine operativen Eingriffe in der nahen Vergangenheit. Schwangerschaft war ein Ausschlusskriterium in unserer Studie.

Hämolysierte Blutproben wurden im Labor nicht weiterverarbeitet bzw. nicht analysiert. Eine relevante Hyperbilirubinämie oder Hypertriglyzeridämie, welche die Laboranalysen hätte beeinflussen können, lag bei unseren Studienteilnehmern nicht vor.

5.2 Diskussion der Referenzwerte für gesunder Tansanier

Meines Wissens sind die von uns (Elmar Saathoff, Philine Schneider, Vera Kleinfeldt et al.) im Mai 2008 in der Zeitschrift *Tropical Medicine and International Health* veröffentlichten Referenzintervalle für die Parameter der Klinischen Chemie die erste umfassende Zusammenstellung klinisch-chemischer Referenzwerte für erwachsene Afrikaner in Subsahara-Afrika, welche in der wissenschaftlichen Literatur bisher veröffentlicht wurde (62). Wie ich in der Einleitung (Kapitel 1.1) bereits kurz erwähnte, bilden die von Gahutu et al. (23) 2006 publizierten Referenzwerte für einige wenige Serumproteinfraktionen und Serumelektrolyte in diesem Zusammenhang eine Ausnahme.

Die Ergebnisse unserer Studie im Bereich Hämatologie und Immunphänotypisierung liefern ebenfalls einen wichtigen Beitrag für die wissenschaftliche Literatur, da unsere männlichen und weiblichen Studienpopulationen groß genug waren, um aussagekräftige 95%-Referenzintervalle für beide Untergruppen separat zu definieren (120 Teilnehmer je Gruppe werden vom NCCLS (53) als ausreichend angegeben, was wir mit 145 weiblichen und 156 männlichen Teilnehmern deutlich überschritten). Zudem gewährleisten unsere relativ strengen Ausschlusskriterien und die Anwendung anerkannter Methoden zum Ausschluss von Ausreißerwerten (33, 34), dass die gegenwärtigen wissenschaftlichen Anforderungen (53) erfüllt werden.

Die meisten in Mbeya bestimmten Referenzintervalle unterschieden sich signifikant zwischen den Geschlechtern, was durch die sehr niedrigen p-Werte ($p<0.01$) veranschaulicht wird. Es wird jedoch argumentiert (53), dass die Entscheidung, ob separate Referenzbereiche für verschiedene Untergruppen (in unserem Fall Frauen und Männer) Anwendung finden sollten, aus folgenden zwei Gründen nicht auf Irrtumswahrscheinlichkeiten gründen sollte:

1. Sogar kleinste und klinisch bedeutungslose Differenzen führen zu einem signifikanten Testergebnis, wenn die untersuchte Studienpopulation nur groß genug ist.
2. Die Bestimmung von separaten Referenzbereichen für diverse Untergruppen erfordert große Stichproben und könnte evtl. den Aufwand nicht wert sein, falls die Unterschiede nur gering ausfallen.

Meine statistischen Analysen befürworten das erste Argument insofern, als es bei einigen Analyten, deren Referenzintervalle sich signifikant zwischen den Geschlechtern unterschieden (e. g. Triglyzeride, Chlorid, Natrium und anorganischer Phosphor in Tabelle 5; MCHC und Lymphozyten in Tabelle 6; CD4+-Lymphozyten in % in Tabelle 7), zu nur minimaler (<1%) oder keiner Fehlklassifikation der Messwerte kam, wenn der gemeinsame Referenzbereich für beide Geschlechter zugrunde gelegt wurde.

Trotz dieser Argumente bin ich der Meinung, dass die präzisere Information der separaten Referenzbereiche im Falle einer signifikanten und klinisch relevanten Abweichung zwischen den Geschlechtern Anwendung finden sollte, wenn ausreichend große Datensätze erhoben wurden. Dies trifft für nahezu alle in unserer Studie erhobenen Parameter zu.

Da ich das Hauptaugenmerk in der vorliegenden Arbeit auf die Abweichungen der Referenzintervalle in den verschiedenen Populationen richten will, gehe ich an dieser Stelle nicht auf die Frage ein, welche Faktoren und Mechanismen im Einzelfall die Unterschiede zwischen den Geschlechtern bedingen, und verweise in dieser Fragestellung auf weiterführende Literatur (26, 76, 86).

5.3 Vergleich der Mbeya-Referenzwerte mit den Referenzwerten anderer Standorte

5.3.1 Allgemeine Erörterungen

Die Tabellen 8-10 liefern eine Fülle detaillierter Informationen, aus denen ich im Anschluss an eine allgemeine Besprechung der Ergebnistabellen einige Detailergebnisse herausgreifen und näher beleuchten möchte. Für eine ausführlichere Diskussion wählte ich diejenigen Resultate aus, welche mir aus klinischer Sicht am relevantesten und von größtem Belang erschienen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit erheben zu wollen.

Nicht nur ökologische Parameter und Charakteristiken der jeweils untersuchten Population bzw. Person, Einflussgrößen in vivo und Störgrößen in vitro können Laborergebnisse beeinflussen. Auch unterschiedliche Messtechniken, die Verwendung unterschiedlicher Geräte oder unterschiedliche Reagenzien und verschiedene Arbeitsweisen in verschiedenen Laboratorien können die Ergebnisse beeinflussen. Derartige Abweichungen können einen Teil der Differenzen zwischen unseren Referenzwerten und den Referenzwerten der anderen Standorte erklären.

Bedauerlicherweise berichten weder Kratz et al. (44) (Tabellen 8 und 9) noch Herold et al. (31) (Tabelle 10) über Rekrutierung, Zahl und Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer, etwaige Einschluss- und Ausschlusskriterien ihrer Referenzwertstudie, die verwendete Laborausrüstung oder den Ausschluss von Ausreißerdaten aus dem Datenmaterial. Beide Autoren erwähnen weder, ob es sich um 95%- oder 90%-Referenzbereiche handelt, noch, mit welcher statistischen Methode sie ihre Referenzintervalle ermittelten. Trotz Fehlen dieser Informationen ist anzunehmen, dass die Autoren ein standardisiertes Vorgehen wählten und sich an international anerkannte Richtlinien hielten. Die große Variationsbreite korrekter Klassifizierungen mit den klinisch-chemischen Referenzbereichen aus Massachusetts (Übereinstimmungen je nach Parameter zwischen 17,0% und 99,3%), den hämatologischen Referenzbereichen aus Massachusetts (zwischen 54,1% und 97,5%) und den immunologischen Referenzbereichen aus Deutschland (zwischen 55,9% und 99,6%) deutet jedoch darauf hin, dass sich Messtechniken, Analysegeräte, Reagenzien und Arbeitsweise in den entsprechenden Laboratorien nicht allzusehr von den unsrigen unterschieden, da ja alle Parameter einer Gruppe an jeweils demselben Analysegerät gemessen wurden. Diese große Streubreite der Klassifizierungen lässt vielmehr auf tatsächliche Differenzen in den Konzentrationen bzw. Aktivitäten einiger Analyte in Vollblut und Serum schließen.

Auch die Autoren Heil, Koberstein und Zawta geben in der Broschüre *Reference ranges for adults and children. Pre-analytical considerations* (29) keine Informationen über Rekrutierung, Zahl und Gesundheitsstatus der Studienteilnehmer, Einschluss- und Ausschlusskriterien der Referenzwertstudie, die statistischen Methoden oder die Wahl von 90%- bzw. 95%-Referenzbereichen. Sie erwähnen lediglich, dass die Referenzwerte teils in eigenen Studien erhoben wurden, teils aus Literaturquellen übernommen wurden. Da die Broschüre von *Roche Diagnostics* (Mannheim, Deutschland) herausgegeben wurde, ist es wahrscheinlich, dass die klinisch-chemischen Referenzwerte mit einem Analysegerät der Firma *Roche Diagnostics* bestimmt wurden, wiewohl die Autoren diesbezüglich keine Stellung nehmen.

Abschließend möchte ich noch erwähnen, dass neben den schon beschriebenen Bevölkerungs-, Umwelt- und laborspezifischen Faktoren noch ein weiterer Sachverhalt berücksichtigt werden muss, welcher einige der Differenzen zwischen unseren Werten aus Mbeya und den Werten der afrikanischen Vergleichsquellen erklären könnte: Unsere Studienteilnehmer nahmen zusätzlich an einer laufenden Studie (*CODE*) teil, die sehr detaillierte Informationen über Anzeichen und Symptome von Krankheiten sammelte. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass unsere Ausschlusskriterien strenger als diejenigen der anderen Studien waren. Weiterhin wandten wir statistische Verfahren zur Identifizierung und zum Ausschluss von Außenseitern auf die Messergebnisse jedes einzelnen Laborparameters an - ein Vorgehen, über das keine der Vergleichsquellen (41, 45, 48, 81, 83) berichtet, das aber von der wissenschaftlichen Literatur (33, 34, 53) befürwortet wird, welche die Wichtigkeit einer rigorosen Subjektselektion und Außenseiterkontrolle nachhaltig betont. Diese beiden Umstände könnten auch erklären, warum die Referenzintervalle aus den anderen Regionen in Subsahara-Afrika im Durchschnitt weiter waren als die Referenzintervalle aus Mbeya (vgl. Kapitel 5.3.5).

5.3.2 Vergleich der klinisch-chemischen Referenzwerte

Der Grund, warum unsere Referenzwerte der Klinischen Chemie mit den Werten von Roche Diagnostics (58) eine höhere Übereinstimmung zeigten als mit den Werten aus Massachusetts (44), ist mutmaßlich, dass die Roche-Referenzwerte unter Verwendung des gleichen Analysators (*Cobas Integra 400 Plus analyzer*, *Roche Diagnostics*, Mannheim, Deutschland) und gleicher Reagenzien sowie in gleicher Vorgehensweise bestimmt wurden. Nichtsdestotrotz zeigt die hohe Zahl an Missklassifikationen für beide Vergleichsquellen (19.1% für Massachusetts und 13.3% für Roche), dass klinisch-chemische Referenzintervalle aus entwickelten Ländern für Mbeya nicht adäquat sind.

Interessant ist die Tatsache, dass die Referenzbereiche aus Massachusetts und von Roche Diagnostics teilweise auch stark voneinander abweichen, und dass viele Referenzbereiche aus Mbeya lediglich mit den Referenzbereichen der einen Vergleichsquelle gut übereinstimmen und deutliche Unterschiede zu den Referenzbereichen der jeweils anderen Vergleichsquelle aufweisen. Im Folgenden werde ich vorrangig die Referenzbereiche für einige Parameter näher beleuchten und diskutieren, welche sich beträchtlich von beiden Referenzquellen aus den Industrieländern unterschieden.

Auffallend gering waren die Übereinstimmungen mit den Referenzbereichen aus Massachusetts und von Roche für **Glukose** (jeweils 39.7% und 45.4%), **Harnstoff-Stickstoff** (jeweils 17.0% und 79.2%) und **Bilirubin** (**totales Bilirubin**: jeweils 72.2% und 74.1%; **direktes Bilirubin**: jeweils 59.2% und 76.8%).

5.3.2.1 Glukose

Die Referenzbereiche für **Glukose** sind in beiden Industrienationen mit 4.20-6.40 mmol/L (Massachusetts) und 4.11-5.89 mmol/L (Roche) in einem höheren Bereich angesiedelt als die Referenzbereiche aus Mbeya mit 2.92-5.23 mmol/L. Der Unterschied zwischen den Glukosespiegeln ist deshalb so auffällig, weil unsere Studienteilnehmer im Gegensatz zu denjenigen aus Massachusetts und von Roche nicht nüchtern waren und dennoch ihre Glukose-Werte auffallend niedriger waren. Die Übereinstimmung mit den Glukosespiegeln von Roche (45.4%) war nur marginal höher als die Übereinstimmung mit den Glukosespiegeln aus Massachusetts (39.7%). Diese Tatsache deutet wohl darauf hin, dass die Glukosespiegel in Mbeya tatsächlich niedriger als in den industrialisierten Ländern sind, und dass dieser Unterschied nicht nur auf abweichende Messtechniken zurückgeführt werden kann. Afolabi et al. (3) erhoben bei 60 nicht schwangeren nigerianischen Frauen einen mittleren Nüchternplasmaglukosespiegel +/- 2 Standardabweichungen von 4.64 +/- 0.79 mmol/L, was einem Referenzbereich von 3.85-5.43 mmol/L entspräche. Dieser Referenzbereich liegt in etwa zwischen dem Referenzbereich aus Mbeya und denjenigen der industrialisierten Länder. In einer anderen Studie, in der McLarty et al. (47) die Prävalenz von Diabetes mellitus und seiner Vorstufen im ländlichen Tansania im Jahr 1989 bei 6299 Tansaniern in einem Alter über 14 Jahren untersuchten, hatten alterskorrigiert 1.1% der Studienteilnehmer Diabetes mellitus und weitere 8.4% eine gestörte Glukosetoleranz gemäß den Kriterien der *World Health Organization (WHO)*. Als Vergleich möchte ich eine Studie von Harris et al. (28) anführen, welche im Rahmen des sog. *National Health and Nutrition Examination Survey* in den Jahren 1976-1980 bei über 3772

US-Amerikanern in einem Alter von 20-74 Jahren die Prävalenz des Diabetes mellitus und einer gestörten Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance - IGT*) untersuchte. Die Prävalenz des Diabetes mellitus betrug insgesamt 6.6% (gemäß den diagnostischen Kriterien der *National Diabetes Data Group [NDDG]*), die Prävalenz einer gestörten Glukosetoleranz lag bei 11.2% (gemäß den WHO-Diagnosekriterien). Die in Tansania niedriger geschätzten Prävalenzen dieser beiden Stoffwechselparameter könnten sich trotz eines wahrscheinlich jüngeren Durchschnittsalters teilweise in den niedrigeren Glukosewerten unserer Studienpopulation widerspiegeln, zumal unsere Probanden nicht nüchtern bei der Blutentnahme waren. McLarty et al. (47) führen die bedeutend niedrigeren Prävalenzen im ländlichen Tansania auf ein geringeres Körpergewicht bzw. einen niedrigeren *body mass index (BMI)*, andere Ernährungsgewohnheiten sowie mehr körperliche Aktivität zurück.

5.3.2.2 Harnstoff-Stickstoff

Die Mbeya-Referenzintervalle für **Harnstoff-Stickstoff** stimmten bedeutend besser mit den Referenzintervallen von Roche (79.2%) als mit den Referenzintervallen aus Massachusetts (17.0%) überein. Dieser Umstand deutet vielleicht darauf hin, dass sich unsere Messtechnik für Harnstoff-Stickstoff von derjenigen in Massachusetts unterschied. Im Vergleich zur durchschnittlichen Übereinstimmung mit den Roche-Referenzintervallen von 86.7% liegt diejenige des Harnstoff-Stickstoffs mit 79.2% dennoch um einiges niedriger, was eine wirkliche Differenz des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels zwischen unserer Studienpopulation und den beiden Vergleichspopulationen vermuten lässt. Harnstoff bzw. Harnstoff-Stickstoff ist das Endprodukt des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels und seine Serumkonzentration ist unter anderem abhängig von der Höhe der täglichen Eiweißzufuhr mit der Nahrung (77). Die in Mbeya niedrigere Harnstoff-Stickstoff-Konzentration könnte u. a. durch eine im Vergleich zu den Industrieländern eiweißarme Diät bedingt sein. Die sehr ähnlichen Referenzbereiche für Gesamtprotein und Albumin, welche sich in Übereinstimmungen von 86.5% bis 96.3% zwischen Mbeya und den Industrieländern zeigen, tun dieser Vermutung keinen Abbruch, da bei erhöhter Eiweißzufuhr zwar vermehrt Harnstoff ausgeschieden wird, der Serum-Eiweißspiegel jedoch konstant gehalten wird.

5.3.2.3 Bilirubin

Die oberen Referenzbereichsgrenzen für gesamtes und direktes **Bilirubin** waren in Mbeya erheblich höher als in Massachusetts und bei Roche angegeben. Interessanterweise waren die oberen Intervallgrenzen sowohl für das direkte Bilirubin, wie auch für das indirekte Bilirubin

(berechnet als Differenz zwischen totalem und direktem Bilirubin, nicht in der Tabelle aufgeführt) in Mbeya um das zwei- bis dreifache höher als in den Industrieländern. Die Ursachen für ein erhöhtes **direktes (konjugiertes) Bilirubin** sind mannigfaltig. Zu den wichtigsten Erkrankungen, die eine direkte Hyperbilirubinämie verursachen können, zählen unter anderem die akute und chronische Virushepatitis durch primär hepatotrope Viren (Hepatitis A, B, C, D, E), Hepatitis durch nicht primär hepatotrope Viren, alkoholbedingte Hepatitis, Autoimmun-Hepatitis, hepatotoxischer Leberschaden, Leberzirrhose und eine Behinderung des Gallenabflusses durch Steine, Tumoren oder Infektionen. Zu den Ursachen für eine **indirekte (unkonjugierte) Hyperbilirubinämie** zählen unter anderem die korpuskulären hämolytischen Anämien (z. B. α- und β-Thalassämie, Sichelzellanämie, hereditäre Sphärozytose, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel), Infektionen (hier als wichtigste die Malaria), die extrakorpuskulär hämolytischen Anämien (z. B. Autoimmunhämolyse, medikamenteninduzierte Hämolyse) oder das *Gilbert-Syndrom (*synonym *Icterus intermittens juvenilis Meulengracht)*, welches eine heterogene Gruppe hereditärer Hyperbilirubinämien umfasst und mit einer Prävalenz von 2-5% innerhalb der deutschen Bevölkerung die häufigste funktionelle Hyperbilirubinämie darstellt (12).

Die Prävalenz der **viralen Hepatitis** in Tansania ist hoch. In einer im Jahr 2006 veröffentlichten Studie fanden Matee et al. (46) unter 1599 Blutspendern beider Geschlechter zwischen 16 und 69 Jahren im *Muhimbili National Hospital* in Dar es Salaam/Tansania eine Seroprävalenz des HbsAg von 8.8% und des Hepatitis-C-Virus von 1.5%. Stark et al. (73) stellten in einer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie bei Frauen aus einer ländlichen Gegend in Nordost-Tansania eine Seroprävalenz des Hepatitis-B-Virus von 74% und der gleichzeitigen Infektion mit dem Hepatitis-C- und dem Hepatitis-E-Virus von 7% fest. Als dritte Referenzquelle möchte ich noch eine im Jahr 1998 veröffentlichte Studie von Miller et al. (49) erwähnen, die bei 403 gesunden Erwachsenen aus Dar es Salaam/Tansania eine Seroprävalenz der Hepatitis-A-Antikörper von 99.0%, der Hepatitis-C-Antikörper von 0.7%, der Hepatitis-E-Antikörper von 0.2% und schließlich aller Hepatitis-B-Marker von 70.7% fanden. Die durch obige und zahlreiche andere Studien belegte hohe Prävalenz von Hepatitis B und die im Vergleich niedrigere aber doch relevante Prävalenz von Hepatitis C in Tansania könnte eine Erklärungsmöglichkeit für die erhöhten Bilirubinspiegel in Mbeya darstellen. Für diese Hypothese spräche auch, dass die Leberenzyme ALAT, ASAT, GGT und AP durchweg in Mbeya ebenfalls höhere Serumspiegel aufwiesen als in den USA und Europa (vgl. die vergleichsweise höheren unteren und oberen Referenzbereichsgrenzen dieser Enzyme in Tabelle 2.a). Erhöhte Werte der

ALAT und ASAT deuten auf eine Schädigung der Hepatozyten hin, erhöhte Werte der GGT und der AP können bei einer Störung des Galleabflusses gefunden werden. Eine chronische Hepatitisinfektion läuft häufig ohne jegliche Symptomatik ab und wird oft nur zufällig bei Blutuntersuchungen diagnostiziert. Bedauerlicherweise liegen mir keine Daten zur Infektionsrate in unserer Referenzpopulation vor.

In Afrika spielen die **Thalassämien**, die **Sichelzellanämie** und der **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G-6PD-Mangel)** eine bedeutende Rolle in der Resistenz v. a. gegen Plasmodium falciparum, das die Malaria tropica verursacht. Die Prävalenz dieser hämolytischen Anämien ist besonders hoch in bestimmten Gebieten und Ländern des äquatornahen Afrika, in denen auch die Plasmodium-falciparum-Malaria besonders verbreitet ist. V. a. während einer kritischen Periode in der frühen Kindheit verleihen diese *Krankheiten* ihren meist heterozygoten Merkmalsträgern einen relativen Schutz gegen Malaria, die beispielsweise in der Region Mbeya im Jahr 2001 immer noch Ursache Nummer eins aller gemeldeten Krankheits- und Todesfälle war (Quelle: *Ministry of Health*, Tanzania). Im nächsten Absatz werde ich zur Veranschaulichung einige Studien zur Verbreitung dieser *schützenden Krankheiten* zitieren.

Im Jahr 1977 veröffentlichten Pierce et al. (54) eine Studie über die Häufigkeit der α- und β-Thalassämie bei 541 gesunden Afroamerikanern. Diese hatten in 1.4% eine heterozygote β-Thalassämie und in 5.7% eine homozygote α-Thalassämie I. Zwei Jahre später fanden Dozy et al. (18) wiederum bei Afroamerikanern die heterozygote α-Thalassämie mit einer Häufigkeit von 5-27%. In Ruanda waren in einer im Jahr 2005 durchgeführten Studie 2.7% von 987 Neugeborenen heterozygote *HbS (Sichelzellhämoglobin)*-Gen-Träger und 3.8% wiesen einen G-6PD-Mangel auf (51). In der Demokratischen Republik Kongo waren im Jahr 1959 3.2-22.6% der Bevölkerung jeweils verschiedener kongolesischer Stämme heterozygote HbS-Gen-Träger und 6.1-23.4% wiesen einen G-6PD-Mangel auf (50). In beiden Fällen waren die Prävalenzen jeweils im Südwesten des Landes (Tiefland) höher als im Nordosten (Hochland), wo die Malaria weniger verbreitet ist.

Bei allen vier Krankheitsbildern kommt es unter bestimmten Umständen zu hämolytischen Krisen mit erhöhten Serumkonzentrationen von indirektem Bilirubin, einem Abbauprodukt aus dem Hämoglobin-Stoffwechsel. Serumkalium und Laktatdehydrogenase weisen ebenfalls eine erhöhte Serumkonzentration bzw. -aktivität auf. Aufgrund einer verstärkten Erythropoese ist das Hämoglobin selbst oft nicht wesentlich erniedrigt. In Mbeya konnte ich auffallend erhöhte Referenzbereichsgrenzen für das indirekte Bilirubin sowie leicht erhöhte Referenzbe-

reichsgrenzen für Kalium um LDH im Vergleich zu den westlichen Vergleichspopulationen feststellen. Auch wenn mir bedauerlicherweise keine Daten zur Häufigkeit der hämolytischen Anämien in unserer Referenzpopulation in Mbeya vorliegen, vermute ich doch, dass sich auch unter unseren Studienteilnehmern Genträger fanden und sich diese Tatsache in erhöhten Messwerten für einige Laborparameter (indirektes Bilirubin, evtl. auch Kalium und LDH) niederschlug.

Eine **Malariainfektion** kann, gerade bei chronischer Parasitämie und gleichzeitigem Vorliegen einer oder mehrerer Unterformen der hämolytischen Anämie, asymptomatisch und afebril verlaufen. Zwar schlossen wir in unserer Studie Probanden mit einer Körpertemperatur >=37.5°C von der Studie aus, konnten dadurch jedoch das Vorhandensein einer asymptomatischen Parasitämie nicht ausschließen. Imperato (35) fand in den 80er Jahren bei 406 gesunden Tansaniern aus dem Norden Tansanias in 8.1% der Fälle eine asymptomatische Parasitämie. Je jünger die Studienteilnehmer waren, desto höher fiel die Parasitämie aus. 63.6% der positiven Blutausstriche wiesen Plasmodium falciparum auf, 27.2% Plasmodium malariae und 9.2% gemischt beide Parasiten. Die im Vergleich zu anderen Studien in der Region niedrige Prävalenz der asymptomatischen Parasitämie führte der Autor auf strenge Ausschlusskriterien, den Gesundheitsstatus seiner Studienteilnehmer betreffend, zurück. Auch in unserer Studienpopulation könnte eine asymptomatisch verlaufende Malariainfektion Mitursache der erhöhten Bilirubinwerte sein.

5.3.3 Vergleich der hämatologischen Referenzwerte

Die hohen Übereinstimmungsraten von insgesamt 90.7% mit der Zentralafrikanischen Republik und von 94.5% mit Äthiopien verdeutlichen, dass die hämatologischen Referenzbereiche aus Mbeya größere Ähnlichkeit mit den Referenzbereichen der anderen afrikanischen Länder aufwiesen als mit den Referenzbereichen aus Massachusetts, welche eine 86.3%ige Übereinstimmung zeigten.

Eine mögliche Erklärung für die insgesamt relativ geringe Übereinstimmung von nur 82.5% unserer hämatologischen Referenzbereiche mit denjenigen aus Uganda ist, dass Lugada et al. (45) 90%-Referenzintervalle anstatt der von uns gewählten 95%-Referenzintervalle bestimmten. Dennoch würde diese Tatsache nur ungefähr 5% der diskordanten Klassifizierungen erklären, weshalb man noch andere Erklärungsmöglichkeiten in Betracht ziehen muss. Interessant ist der Umstand, dass die Referenzbereiche der Lymphozyten-Immunphänotypisierung

aus Uganda trotz Verwendung der 90%-Referenzintervalle eine deutlich höhere Übereinstimmungsrate von 94.4% mit den Referenzbereichen aus Mbeya aufwiesen (vgl. Tabelle 10).

5.3.3.1 Hämoglobin, Hämatokrit und MCV

Unsere hämatologischen Referenzintervalle zeigten überraschend hohe Übereinstimmungsraten mit den amerikanischen Referenzintervallen, besonders eindrücklich demonstriert für Hämoglobin, Hämatokrit und MCV (>96.6%). Die Referenzintervalle für Hämoglobin und Hämatokrit unterschieden sich kaum zwischen Mbeya und Massachusetts, das Mbeya-Referenzintervall für MCV hatte jeweils um ca. 2 *fl (Femtoliter)* nach unten verschobene obere und untere Referenzbereichsgrenzen. Dies könnte evtl. durch die Tatsache erklärt werden, dass der Studienort Mbeya mit seiner Lage über 1500 Metern über dem Meeresspiegel um einiges höher liegt als die Küstenstadt Boston im US-Bundesstaat Massachusetts (vgl. auch Kapitel 5.1.1 Einflussfaktor Höhenlage).

Die ugandischen Referenzbereiche für Hämoglobin, Hämatokrit und MCV zeigten von allen die geringsten Übereinstimmungsraten, ihre Referenzbereichsgrenzen waren im Vergleich zu den unseren ausnahmslos nach unten verschoben (die obere und untere Referenzbereichsgrenze für Hämoglobin war bei ugandischen Frauen und Männern beispielsweise um jeweils mindestens 10g/L nach unten verschoben). Lugada selbst vermutet als Ursachen der in seiner ugandischen Studienpopulation häufigen mikrozytären Anämie einen ernährungsbedingten Eisenmangel, eine gestörte Hämatopoese, chronischen Blutverlust aufgrund einer Hakenwurminfektion (Necator americanus bzw. Ancylostoma duodenale) und/oder eine chronische Infektion mit Plasmodium falciparum (45). Zur Untermauerung dieser Hypothesen zitiere ich im Folgenden einige Studien zur Verbreitung der von Lugada (und mir) vermuteten Anämie-Ursachen in Uganda. Die Eisenmangelanämie ist in Uganda weit verbreitet. In einem pädiatrischen Ambulatorium in Kampala/Uganda wurde beispielsweise im Jahr 2002 bei 45.4% der Kinder eine Eisenmangelanämie (Hämoglobin <110g/L, Ferritin <12 µg/L) nachgewiesen (79). Auch intestinale Nematoden-Infektionen sind in den Tropen und Subtropen weit verbreitet: In einer Studie aus dem Jahr 2001 wurde die Häufigkeit der Hakenwurminfektion bei 2004 ugandischen Schulkindern aus 26 Schulen mit 44.5% angegeben. 17.5% der Kinder waren mit *Ascaris lumbricoides*, 7.3% mit *Trichuris trichiura* infiziert (38). Adulte Hakenwürmer ernähren sich letztendlich von menschlichem Blut, das sie aus den Darmzotten ihres Wirtes saugen. Die Prävalenzen der asymptomatischen Malaria-Parasitämie in Uganda wurden im Jahr 2004 mit schätzungsweise 50%-80% bei Kleinkindern, 20%-50% bei älteren Kindern

und unter 30% bei Erwachsenen angegeben (Quelle: *CDC - Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, USA). In über 95% der Fälle erfolgt die Infektion durch Plasmodium falciparum.

5.3.3.2 Leukozyten und Neutrophile Granulozyten

Der auffälligste Unterschied zwischen Mbeya und Massachusetts bestand in der Häufigkeit von Leukopenie und Neutropenie bei unseren Studienteilnehmern aus Mbeya. Beinahe 50% der Messwerte wären in den US-amerikanischen Referenzbereichen falsch klassifiziert worden. Der Referenzbereich der Leukozyten in Mbeya war mit 3.0-7.9 $x10^9$/L im Vergleich zu Massachusetts (4.5-11.0 $x10^9$/L) auffallend erniedrigt. Bedauerlicherweise lagen mir aus Massachusetts nur prozentuale Anteile der Neutrophilen und Lymphozyten an allen Leukozyten vor, ein direkter Vergleich der absoluten Neutrophilenzahlen war somit leider nicht möglich. In Mbeya war jedoch im Vergleich zu den USA der prozentuale Anteil der Neutrophilen niedriger und derjenige der Lymphozyten höher. Dieser Umstand spricht in Verbindung mit der Tatsache, dass die neutrophilen Granulozyten die größte Fraktion der Leukozyten ausmachen, für Neutropenie als Ursache der Leukopenie. Unsere diesbezüglichen Studienergebnisse stehen im Einklang mit einer Fülle von Studien, die ebenfalls bei Schwarzen eine im Vergleich zu Weißen niedrigere absolute Leukozyten- und Neutrophilenzahl feststellten (9-11, 14, 15, 21, 22, 57, 64, 69, 70, 78). Nach dem heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand ist es immer noch unklar, ob die Unterschiede in der Neutrophilenzahl zwischen Schwarzen und Weißen genetisch determiniert sind oder ob sie auf Umwelt- und diätetischen Einflüssen beruhen. In der wissenschaftlichen Literatur fand ich zu diesem Thema die folgenden Argumente:

Argumente, die *gegen* eine genetische Ursache sprechen:

1. Es gibt Hinweise auf eine nicht-genetische Ursache in einer Studie aus Sambia (21), in der die Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bei Sambiern, welche einen städtischen Lebensstil führten und einer westlichen Diät folgten, höher ausfielen als bei Sambiern, welche auf dem Land wohnten und sich traditionell afrikanisch ernährten.

2. In einer weiteren Studie aus Sambia (20) wurde das Nabelschnurblut afrikanischer und europäischer Neugeborener verglichen, welche allesamt in einem Krankenhaus in Lusaka/Sambia zur Welt gekommen waren. Die Ergebnisse zeigten, dass die sambischen Kinder afrikanischer Herkunft im Vergleich zu den sambischen Kindern europäischer Herkunft zwar mit einer Lymphozytose, nicht jedoch mit einer Neutropenie geboren wurden.

3. Forbes et al. (22) berichten, dass die Gabe von Eisen die Neutrophilenzahlen von Afroamerikanern ansteigen ließ, nicht jedoch die Neutrophilenzahlen von weißen US-Amerikanern, welche mutmaßlich ausreichend Eisen mit der Nahrung zu sich nahmen. Andererseits wiesen Bantu aus Südafrika, welche durch ihre Ernährungsgewohnheiten ausreichend mit Eisen versorgt waren, keine Neutropenie auf (32). Broun et al. (15) äußerten im Jahr 1966, dass Neutropenie viel häufiger bei Schwarzafrikanern als bei Afroamerikanern auftrete, und dass sich die Neutrophilenzahlen letzterer kaum von den europäischen Neutrophilenzahlen unterschieden. Ob es zwischen Eisenmangel und Neutropenie bei Schwarzafrikanern einen direkten Zusammenhang gibt, muss durch weiterführende Studien geklärt werden. Ezailo berichtet, dass die afrikanische Diät generell reich an Kohlenhydraten und arm an Proteinen und Vitaminen sei (21).

4. In einer Studie aus dem Jahr 2006 an mehreren tausend Kindern fanden Bunders et al. (16) folgendes heraus: In Uganda geborene und dort lebende Kinder hatten hoch signifikant ($p<0.001$) niedrigere CD4+-Lymphozyten- und Neutrophilenzahlen als in Europa geborene und lebende Kinder ugandischer Mütter. Diese Differenzen bei Kindern mit vergleichbarer genetischer Herkunft deuten darauf hin, dass Umweltfaktoren wie Ernährung und Exposition gegenüber Mikroorganismen Einfluss auf das sich entwickelnde Immunsystem nehmen könnten.

Argumente, die *für* eine genetische Ursache sprechen:

1. In einer Studie aus London/Großbritannien (10) hielten die Autoren Bain et al. unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten oder Lebensstile als Ursache für unterschiedliche Neutrophilenzahlen bei schwarzen und weißen Frauen für wenig wahrscheinlich: Die schwarzafrikanischen und afrokaribischen Teilnehmerinnen ihrer Studie waren entweder in Großbritannien geboren oder schon seit vielen Jahren dort ansässig, so dass sie sich in Ernährungsgewohnheiten und Lebenswandel von den weißen und asiatischen Studienteilnehmerinnen nicht oder nur geringfügig unterschieden.

2. In einer anderen Studie beschrieben Rippey et al. (57) ebenfalls erniedrigte Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bei in Großbritannien lebenden Schwarzafrikanern und Afrokaribiern.

3. Aus Israel gibt es Hinweise auf eine familiäre Neutropenie bei yemenitischen Juden (5). Die Untersucher sahen die Neutropenie als benigne an und vermuteten eine autosomal dominante Vererbung.

4. Die Neutrophilenzahlen einer afrikanischen Studienpopulation in Uganda standen in keinerlei Beziehung zu Malaria-Antikörper-Titern, zur Malaria-Parasitämie, zu Serumproteinspiegeln, Immunglobulin-Serumkonzentrationen (IgA, IgG und IgM) oder Mikrofilarien-Blutkonzentrationen (69). Dieser Umstand spricht gegen eine infektiöse Genese der Neutropenie.

5. In New Orleans/Louisiana wiesen im Rahmen einer groß angelegten Studie (11) bei 3018 Kindern in einem Alter zwischen fünf und 17 Jahren in einer multiethnischen Gemeinde afroamerikanische Kinder generell niedrigere absolute Leukozytenzahlen auf als weiße Kinder.

Ob die Neutrophilenzahl genetisch determiniert ist oder durch Umwelteinflüsse (mit-) geprägt wird (oder ob beides der Fall ist), wird man in zukünftigen Studien noch genauer untersuchen müssen. Zusammenfassend kann ich mich den Autoren Bain et al. anschließen, die dazu rieten, unnötige diagnostische Untersuchungen bei gesunden Schwarzafrikanern wegen vermeintlicher Neutropenie zu vermeiden (9).

5.3.4 Vergleich der Referenzwerte der Lymphozyten-Immunphänotypisierung

Die insgesamt höchste Übereinstimmung von 96.7% für die gemeinsamen und von 95.8% für die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche gab es mit den Referenzwerten aus Dar es Salaam, die nicht nur im selben Land, sondern auch unter Verwendung ähnlicher Laborausrüstung und Reagenzien bestimmt wurden (83). Interessant ist - wie schon in Kapitel 5.3.3 kurz erwähnt -, dass die Referenzbereiche der Lymphozyten-Immunphänotypisierung aus Uganda trotz Verwendung von 90%-Referenzintervallen insgesamt weit besser als die hämatologischen Referenzbereiche mit den Referenzbereichen aus Mbeya übereinstimmten (94.4% versus 82.5%). Die geringste Übereinstimmung von nur 87.5% zeigte sich mit den Werten aus Deutschland. Bemerkenswert scheint insbesondere die Tatsache, dass die Übereinstimmung der Referenzbereiche desto größer war, je näher die Länder geographisch beieinander lagen (vgl. Tabelle 20, Kapitel 4.3.4). Ähnliche Lebensumstände und genetische Ausstattung könnten sich in diesen Ergebnissen widerspiegeln.

5.3.4.1 CD4+-Zellzahl, CD8+-Zellzahl und CD4+/CD8+-Quotient

Die Referenzbereiche der Lymphozyten-Subpopulationen waren für uns von besonderem Interesse. Der folgende kurze Exkurs verdeutlicht die Gründe: Die CD4+-Zellzahl ist neben der Viruslast der wichtigste Parameter, um den Verlauf einer HIV-Infektion und die Notwendigkeit oder Wirksamkeit einer Therapie zu beurteilen. In der international anerkannten CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung (*CDC-**C**enters for **D**isease **C**ontrol and Prevention*, Atlanta, USA) werden anhand der CD4+-Zellzahl drei Labor-Kategorien der HIV-Erkrankung unterschieden (Kategorie 1: >=500 CD4+-Zellen/µL, Kategorie 2: 200-499 CD4+-Zellen/µL, Kategorie 3: <200 CD4+-Zellen/µL). Die CD4+-Zellzahl dient auch als Marker zur Beurteilung, ab welchem Zeitpunkt mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden sollte. Nach den neuesten Leitlinien der *International AIDS Society* (*IAS - USA Panel*) soll der Beginn einer antiretroviralen Therapie bei asymptomatischer Infektion von der CD4+-Zellzahl abhängig gemacht werden (36). Auch die Verabreichung von Medikamenten, welche speziellen opportunistischen Infektionen vorbeugen sollen, erfolgt abhängig von der CD4+-Zellzahl. Neben diesem so wichtigen Parameter werden noch der prozentuale Anteil der CD4+-Lymphozyten an allen Lymphozyten und die CD4+/CD8+-Ratio zu Rate gezogen. Die CD4+-Zellzahl ist somit neben der Viruslast der wichtigste Laborparameter bei der Einteilung der Erkrankung in Schweregrade, der Therapieplanung und -überwachung sowie der Prognose-Einschätzung der HIV-Erkrankung. Die zentrale Frage war somit für mich: Unterscheiden sich die Referenzbereiche für die CD4+-Zellzahl gesunder Probanden aus Mbeya von den Referenzbereichen aus den Industrieländern (in unserem Fall Deutschland), welche die Grundlage der Diagnose- und Therapierichtlinien der HIV-Erkrankung weltweit darstellen? Nun zu unseren Studienergebnissen:

Verglichen mit den anderen Studienorten waren die Referenzbereiche für Lymphozyten, CD8+-Zellzahl und CD4+-Zellzahl in Mbeya (mit Ausnahme von Äthiopien) niedriger als in allen anderen Ländern. Dies traf insbesondere für die CD8+-Zellzahl und (dadurch bedingt) für die absolute Lymphozytenzahl zu. Verursacht durch die niedrigere CD8+-Zellzahl war der CD4+/CD8+-Quotient aus Mbeya durchschnittlich höher als in den anderen Ländern. Unsere Studie bestätigt somit nicht die in vorherigen Studien (55, 81, 82, 85) beschriebenen hohen CD8+-Zellzahlen bei Schwarzafrikanern. Der Referenzbereich aus Mbeya für die CD4+-Zellzahl stimmte zu einem hohen Prozentsatz (95.6%) mit dem Referenzbereich aus Deutschland überein. Identisch hohe Übereinstimmungen ergaben sich auch mit den Referenzbereichen aus Äthiopien und Dar es Salaam, mit Uganda waren es sogar 97.1%. Lediglich das Re-

ferenzintervall der Äthiopier, bei denen neben Tsegye (81) auch andere Forscher eine im Durchschnitt niedrige CD4+-Zellzahl festgestellt hatten (55, 87), wies niedrigere Referenzbereichsgrenzen als das Mbeya-Referenzintervall auf. In Deutschland (31), Uganda (45, 82), Dar es Salaam (83) und der Zentralafrikanischen Republik (48) waren die unteren Referenzbereichsgrenzen für die CD4+-Zellzahl nahezu identisch, die oberen Referenzbereichsgrenzen jedoch durchweg höher als in Mbeya.

Da gerade die unteren Referenzbereichsgrenzen ausschlaggebend für die Initiierung einer antiretroviralen Therapie sind, scheint es bedeutsam, dass diese in allen Ländern nahezu identisch waren. Gleiches scheint auch für die Zentralafrikanische Republik zuzutreffen. Menard et al. fanden bei Zentralafrikanern ebenfalls ähnlich hohe CD4+-Zellzahlen wie bei Europäern (48).

5.3.5 Vergleich der absoluten Größen der Referenzbereiche

Ein weiterer interessanter Fund ist, dass die Referenzintervalle für alle bestimmten Parameter aus den Ländern Subsahara-Afrikas, Mbeya eingeschlossen, im Durchschnitt weiter als diejenigen aus den Industrieländern waren. Die im Vergleich kleineren Probandenzahlen der Studien in Subsahara-Afrika von nur 150 Subjekten in der Zentralafrikanischen Republik (48), 183 Subjekten in Uganda (82) oder 241 Subjekten in Dar es Salaam (83) (die drei Referenzquellen aus den Industrieländern machten leider keine Angaben über den Umfang ihrer Bevölkerungsstichproben) können diese Beobachtung nicht erklären. Obwohl kleinere Stichprobenumfänge üblicherweise zu breiteren Konfidenzintervallen für jeden einzelnen geschätzten statistischen Wert führen (84), trifft dies nicht für die eigentlichen Referenzbereiche zu. Durchschnittlich betrachtet sollten die Referenzbereiche eine ähnliche Weite aufweisen, wenn die Referenzpopulationen einander ähneln. Die weiteren Referenzintervalle in Subsahara-Afrika könnten hingegen durch die heterogeneren Lebensbedingungen in Subsahara-Afrika erklärt werden, die zu einer höheren Variabilität von Gesundheit und sozioökonomischer Situation der Bevölkerung dieser Region führen. Denn je heterogener die Grundgesamtheit der Individuen ist, desto größer sind die Standardabweichung und Breite des Konfidenzintervalls (84).

5.4 Schlussfolgerungen

Unsere Studienergebnisse haben gezeigt, dass die Referenzintervalle aus Mbeya besser mit Referenzintervallen aus anderen Ländern Subsahara-Afrikas als mit Referenzintervallen aus

den Vereinigten Staaten und Europa übereinstimmten. Dennoch legen die Abweichungen zwischen unseren Daten und denjenigen aus Äthiopien (41, 81), der Zentralafrikanischen Republik (48) und Uganda (45) nahe, dass selbst innerhalb von Subsahara-Afrika keine homogenen Verhältnisse - betreffend den Gesundheitsstatus der Bevölkerung, die hygienischen Bedingungen sowie die Lebensumstände - vorliegen. Unsere Referenzwerte wurden für eine halbländliche Bevölkerung erhoben, die in einer relativ hoch gelegenen Region mit gemäßigtem, relativ trockenem Klima lebt. Diese Umweltbedingungen sind für große Teile von Südostafrika (z. B. Sambia, Simbabwe und das Hochland von Mosambik) charakteristisch. In Regionen mit anderen Bedingungen, wie beispielsweise in einem städtischen Umfeld in Meereshöhe nahe dem Äquator, wären unsere Referenzwerte auf die heimische Bevölkerung möglicherweise nicht anwendbar. In Übereinstimmung mit den Autoren zahlreicher anderer Referenzwertstudien aus der Region Subsahara-Afrika (4, 39, 41, 45, 48, 81-83, 89) halte ich es für empfehlenswert, dass jedes Land individuell an die eigene Bevölkerung angepasste Referenzwerte definiert. Lediglich bei Fehlen landes- bzw. regionenspezifischer eigener Referenzwerte sollten bzw. könnten Referenzwerte einer möglichst ähnlichen Region Anwendung finden. Die von unserer Studiengruppe in Mbeya definierten Referenzwerte könnten in diesem Sinne auch in anderen Regionen Subsahara-Afrikas eingesetzt werden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit würden sie die Bevölkerung dieser Regionen weitaus besser repräsentieren, als es für Referenzwerte aus den Industrieländern der Fall ist.

5.5 Unzulänglichkeiten der Studie

Ein Defizit unserer Studie besteht darin, dass es trotz unserer Anstrengungen, nur gesunde Probanden in die Studie mit einzubeziehen, nicht möglich war, alle Erkrankungen auszuschließen, welche die Laborergebnisse hätten beeinflussen können. Beispielsweise wurden die Studienteilnehmer nicht auf Schistosomiasis und intestinale Helminthen-Infektionen getestet die beide relativ häufig in der Region vorkommen. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Studienteilnehmer mit Helminthen-Infektionen in die Studie eingeschlossen wurden und dass dies die Ergebnisse zu einem gewissen Maß beeinflusst haben könnte.

Ein weiteres Manko unserer Studie sehe ich in der Tatsache, dass wir keine Informationen zu den Rahmenbedingungen einiger Vergleichsstudien ausfindig machen konnten. Dies traf bedauerlicherweise für sämtliche Vergleichsstudien aus den Industrieländern zu (29, 31, 44). Somit konnte ich leider einige wichtige Gesichtspunkte, welche zur Interpretation der bei der

Vergleichsanalyse aufgetretenen Differenzen von großem Interesse gewesen wären, nicht in die Diskussion mit einbeziehen.

Bei der Bestimmung von Referenzwerten stellt sich immer die wichtige Frage, wie repräsentativ die erhobenen Daten wirklich für die zugrundeliegende Population sind. Wir können nicht gänzlich sicher sein, dass unsere Probanden wirklich repräsentativ für die Gesamtpopulation waren (*sampling bias*). Es besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass Menschen mit gesundheitlichen Problemen motivierter waren, an der *CODE*-Studie teilzunehmen, als Menschen ohne gesundheitliche Probleme, da ihnen die Teilnahme den Zugang zu kostenloser ärztlicher Versorgung ermöglichte. Die relativ kleine, aber doch signifikante Differenz der HIV-Prävalenz unmittelbar nach der Anwerbung zwischen Studienteilnehmern, welche öffentlich durch Lautsprecher-Werbung rekrutiert worden waren (18.7%), und Studienteilnehmern, welche durch eine von-Tür-zu-Tür-Kampagne geworben worden waren (15.6%, p=0.029), ist ein Indiz hierfür.

Trotz eines möglichen Auftretens von *sampling bias*, das im Übrigen bei den meisten wissenschaftlichen Studien nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, halte ich es aus folgenden zwei Gründen für wahrscheinlich, dass unsere Daten für gesunde Erwachsene aus der Region Mbeya als repräsentativ gelten können:

1. Unsere Studienteilnehmer sind Teil der *CODE*-Studienkohorte, die auf Grundlage einer *bevölkerungsbasierten Stichprobe* zusammengestellt worden war.
2. Studienteilnehmer, die Krankheitszeichen oder -symptome irgendeiner Art zeigten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Fazit:

Unsere Studie in Mbeya hat gezeigt, dass in Industrieländern ermittelte Referenzwerte für unsere Studienpopulation eindeutig unzulänglich sind. Diese Annahme gilt sehr wahrscheinlich auch für andere Länder in Subsahara-Afrika. Ich bin deshalb der Überzeugung, dass unsere Daten eine wertvolle Orientierung für die klinische Praxis und die medizinische Forschung in besonderem Maße in Ostafrika, aber auch in anderen Regionen Subsahara-Afrikas, darstellen und als Referenz- und Vergleichsquelle für zukünftige Studien in dieser Region dienen könnten.

6. Zusammenfassung

Hintergrund:

Da es einen Mangel an publizierten Daten über Labor-Referenzwerte aus Subsahara-Afrika gibt, verwenden Laboratorien in dieser Region üblicherweise Referenzwerte, welche in den Industrieländern bestimmt wurden. In meiner Dissertation definiere und diskutiere ich Referenzwerte von 51 wichtigen und häufig bestimmten Laborparametern für gesunde Erwachsene aus der Region Mbeya in Südwest-Tansania.

Methodik:

Die Gruppe der Studienteilnehmer setzte sich aus gesunden erwachsenen Tansaniern aus der Region Mbeya zusammen, welche bereits an einer anderen Studie (*CODE*) teilnahmen und ihre Labordaten der Referenzwert-Studie freiwillig zur Verfügung stellten. Nach Ausschluss von Studienteilnehmern, die HIV-positiv waren oder deren Anamnese oder klinische Untersuchung Krankheitssymptome bzw. pathologische Untersuchungsbefunde offenbarte, schloss ich 145 Frauen und 156 Männer zwischen 19 und 48 Jahren in die statische Analyse ein, um klinisch-chemische, hämatologische und immunologische Laborparameter unter standardisierten Bedingungen zu bestimmen. In einem ersten Schritt definierte ich Mediane und nichtparametrische 95%-Referenzintervalle für alle 51 Parameter. In einem zweiten Schritt verglich ich die Referenzintervalle aus Mbeya mit entsprechenden Referenzintervallen aus den USA, Europa und anderen Ländern in Subsahara-Afrika, indem ich unter Anwendung eines statistischen Verfahrens die jeweiligen Übereinstimmungen in der Klassifizierung der Messwerte ermittelte.

Ergebnisse:

In allen drei Bereichen zeigten meine Analysen größere Übereinstimmungen der Referenzbereiche aus Mbeya mit denen aus anderen afrikanischen Ländern als mit denen aus Industrieländern. Im Bereich Klinische Chemie betrug die Übereinstimmung mit den Referenzbereichen aus zwei Industrieländern durchschnittlich 80.9% und 86.7%. Im Bereich Hämatologie betrugen die durchschnittlichen Übereinstimmungen mit den Referenzbereichen aus den USA 86.3%, mit denen aus drei anderen Regionen in Subsahara-Afrika hingegen zwischen 82.5% und 94.5%. Im Bereich Immunologie errechnete ich durchschnittliche Übereinstimmungen von 87.5% mit Referenzbereichen aus Deutschland, jedoch zwischen 91.7% und 96.7% mit Referenzbereichen aus den anderen afrikanischen Ländern.

Schlussfolgerung:

Klinische Referenzwerte, die in Industrieländern bestimmt wurden, sind für den Gebrauch in Subsahara-Afrika nur bedingt geeignet. Laboratorien in dieser Region sollten, wenn möglich, eigene Referenzintervalle definieren oder, wenn dies nicht durchführbar ist, Referenzintervalle verwenden, welche unter ähnlichen Umweltbedingungen und in ähnlichen Populationen erhoben wurden. In meiner Dissertation komme ich zu dem Schluss, dass sich die in unserer Studie ermittelten Referenzintervalle für die Verwendung auch in anderen Ländern Subsahara-Afrikas wahrscheinlich besser eignen als Referenzintervalle, welche in Europa oder den USA bestimmt wurden.

7. Literaturverzeichnis

1. 2003, posting date. EMINI. Available from: http://www.mmrp.org/. [Online.]
2. 2003, posting date. Mbeya Medical Research Programme. Available from: http://www.ec.europa.eu/research/info/conferences/edctp/pdf/mbeya_en.pdf. [Online.]
3. **Afolabi, B. B., O. O. Abudu, and O. Oyeyinka.** 2003. Fasting plasma glucose levels in normal pregnant Nigerians. J Obstet Gynaecol **23:**640-2.
4. **Aina, O., J. Dadik, M. Charurat, P. Amangaman, S. Gurumdi, E. Mang, R. Guyit, N. Lar, P. Datong, C. Daniyam, P. Kanki, and A. Abimiku.** 2005. Reference values of CD4 T lymphocytes in human immunodeficiency virus-negative adult Nigerians. Clin Diagn Lab Immunol **12:**525-30.
5. **Alkan, W. J., and M. Feinaro.** 1967. Israel Economist **23:**81.
6. **Altman, D. G.** 1999. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Fl.
7. **Anglaret, X., S. Diagbouga, E. Mortier, N. Meda, V. Verge-Valette, F. Sylla-Koko, S. Cousens, G. Laruche, E. Ledru, D. Bonard, F. Dabis, and P. Van de Perre.** 1997. CD4+ T-lymphocyte counts in HIV infection: are European standards applicable to African patients? J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **14:**361-7.
8. **Arroyo, M. A., M. Hoelscher, W. Sateren, E. Samky, L. Maboko, O. Hoffmann, G. Kijak, M. Robb, D. L. Birx, and F. E. McCutchan.** 2005. HIV-1 diversity and prevalence differ between urban and rural areas in the Mbeya region of Tanzania. Aids **19:**1517-24.
9. **Bain, B., M. Seed, and I. Godsland.** 1984. Normal values for peripheral blood white cell counts in women of four different ethnic origins. J Clin Pathol **37:**188-93.
10. **Bain, B. J.** 1996. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. J Clin Pathol **49:**664-6.
11. **Bao, W., E. R. Dalferes, Jr., S. R. Srinivasan, L. S. Webber, and G. S. Berenson.** 1993. Normative distribution of complete blood count from early childhood through adolescence: the Bogalusa Heart Study. Prev Med **22:**825-37.
12. **Bode, J. C.** 1989. Gilbert-Syndrom. Dtsch Med Wschr **114:**1424-5.
13. **Bornemann, R., A. Ammon, and J. Dreesman** 2004, posting date. Rahmenempfehlungen für Sentinel-Surveillance-Projekte in der Infektionsepidemiologie. Dt. Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE). [Online.]
14. **Brain, P., G. C. Buckle, and M. Jamieson.** 1979. Haematological differences in three population groups. S Afr Med J **55:**635-6.
15. **Broun, G. O., Jr., F. K. Herbig, and J. R. Hamilton.** 1966. Leukopenia in Negroes. N Engl J Med **275:**1410-3.
16. **Bunders, M., E. Lugada, J. Mermin, R. Downing, W. Were, C. Thorne, and M. L. Newell.** 2006. Within and between race differences in lymphocyte, CD4+, CD8+ and neutrophil levels in HIV-uninfected children with or without HIV exposure in Europe and Uganda. Ann Trop Paediatr **26:**169-79.
17. **Calic, R., B. Straus, and I. Cepelak.** 1989. Changes of activities of some transferases, alkaline phosphatase and cholinesterase in the blood of women using oral contraceptives and in vitro influence of these agents on tissular enzyme levels in rat liver. Z Med Lab Diagn **30:**375-83.

18. **Dozy, A. M., Y. W. Kan, S. H. Embury, W. C. Mentzer, W. C. Wang, B. Lubin, J. R. Davis, Jr., and H. M. Koenig.** 1979. alpha-Globin gene organisation in blacks precludes the severe form of alpha-thalassaemia. Nature **280:**605-7.

19. **Ehrental, W.** 2003. Umrechnung alter Messergebnisse der Lactat-Dehydrogenase (DGKC) in Ergebnisse der neuen Methode (IFCC). Klinikum der Uni Mainz. Available from: http://www-klinik.uni-mainz.de/Zentrallabor/Lab-Web/Enzyme_alt.htm. Accessed: 2007.Mar.27., Mainz.

20. **Ezeilo, G. C.** 1971. Neutropenia in Africans. Trop Geogr Med **23:**264-7.

21. **Ezeilo, G. C.** 1972. Non-genetic neutropenia in Africans. Lancet **2:**1003-4.

22. **Forbes, W., R. Johnson, and F. Consolazio.** 1941. Leukopenia in Negro workman. Am J Med Sci **201:**407-12.

23. **Gahutu, J. B., and J. Wane.** 2006. Reference values for serum protein and electrolyte study from Rwanda. East Afr Med J **83:**64-7.

24. **Gilmour, J. W., W. S. Stevens, C. Gray, and M. De Souza.** in print. Laboratory expansion to large-scale international HIV preventive vaccine trials. Current Opinion in HIV and AIDS.

25. **Grafmeyer, D., M. Bondon, M. Manchon, and P. Levillain.** 1995. The influence of bilirubin, haemolysis and turbidity on 20 analytical tests performed on automatic analysers. Results of an interlaboratory study. Eur J Clin Chem Clin Biochem **33:**31-52.

26. **Greiling, H., and A. M. Gressner.** 1995. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Schattauer, Stuttgart, New York.

27. **Harm, K., E. Dieckvoß, H. H. Nagel, and K. D. Voigt.** 1981. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit klinisch-chemischer Kenngrößen. Lab Med **5:**134-8.

28. **Harris, M. I., W. C. Hadden, W. C. Knowler, and P. H. Bennett.** 1987. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. Diabetes **36:**523-34.

29. **Heil, W., R. Koberstein, and B. Zawta.** 2004. Reference ranges for adults and children. Pre-analytical considerations., 8th ed. Roche Diagnostics, Mannheim.

30. **Herbertz, G.** 1981. Störungen von Enzymakivitätsbestimmungen im optischen Test durch völligen Verbrauch des NADH während der Vorinkubation. Lab Med **5:**240-4.

31. **Herold, G.** 2006. Innere Medizin, eine vorlesungsorientierte Darstellung, 2007 ed. Herold, Köln.

32. **Hirsch, H.** 1955. Incidence of blood dyscrasias in the non-Europeans as seen in Southern Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg **49:**555-62.

33. **Horn, P. S., L. Feng, Y. Li, and A. J. Pesce.** 2001. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. Clin Chem **47:**2137-45.

34. **Horn, P. S., and A. J. Pesce.** 2003. Reference intervals: an update. Clin Chim Acta **334:**5-23.

35. **Imperato, P. J.** 1986. Malaria parasitemia in healthy Africans in North Mara, Tanzania. J Community Health **11:**92-7.

36. **Jablonowski, H.** 2007. Die aktuellen Leitlinien der antiretroviralen Therapie - HAART im Jahr 2007. MMW Fortschr Med **Sonderheft 1:**16-8.

37. **Junge, B., H. Hoffmeister, H. B. Feddersen, and L. Röcker.** 1978. Standardisierung der Blutentnahme. Dtsch Med Wschr **103:**260-5.

38. **Kabatereine, N. B., E. M. Tukahebwa, S. Brooker, H. Alderman, and A. Hall.** 2001. Epidemiology of intestinal helminth infestations among schoolchildren in southern Uganda. East Afr Med J **78:**283-6.

39. **Kalinkovich, A., Z. Weisman, R. Burstein, and Z. Bentwich.** 1998. Standard values of T-lymphocyte subsets in Africa. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **17:**183-5.

40. **Kasper, D. L., and T. R. Harrison.** 2005. Harrison's principles of internal medicine, 16th ed. McGraw-Hill, Medical Pub. Division, New York.

41. **Kassu, A., A. Tsegaye, B. Petros, D. Wolday, E. Hailu, T. Tilahun, B. Hailu, M. T. Roos, A. L. Fontanet, D. Hamann, and T. F. De Wit.** 2001. Distribution of lymphocyte subsets in healthy human immunodeficiency virus-negative adult Ethiopians from two geographic locales. Clin Diagn Lab Immunol **8:**1171-6.

42. **Keller, H., and G. Staber.** 1983. Arzneimittel-Interferenzen bei klinisch-chemischen Tests. Lab Med **7:**164-71.

43. **Krafft, J., R. Fink, and S. B. Rosalski.** 1977. Serum enzymes after surgery. Ann Clin Biochem **14:**294-6.

44. **Kratz, A., M. Ferraro, P. M. Sluss, and K. B. Lewandrowski.** 2004. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. N Engl J Med **351:**1548-63.

45. **Lugada, E. S., J. Mermin, F. Kaharuza, E. Ulvestad, W. Were, N. Langeland, B. Asjo, S. Malamba, and R. Downing.** 2004. Population-based hematologic and immunologic reference values for a healthy Ugandan population. Clin Diagn Lab Immunol **11:**29-34.

46. **Matee, M. I., P. M. Magesa, and E. F. Lyamuya.** 2006. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses and syphilis infections among blood donors at the Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. BMC Public Health **6:**21.

47. **McLarty, D. G., A. B. Swai, H. M. Kitange, G. Masuki, B. L. Mtinangi, P. M. Kilima, W. J. Makene, L. M. Chuwa, and K. G. Alberti.** 1989. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in rural Tanzania. Lancet **1:**871-5.

48. **Menard, D., M. J. Mandeng, M. B. Tothy, E. K. Kelembho, G. Gresenguet, and A. Talarmin.** 2003. Immunohematological reference ranges for adults from the Central African Republic. Clin Diagn Lab Immunol **10:**443-5.

49. **Miller, W. C., J. F. Shao, D. J. Weaver, G. H. Shimokura, D. A. Paul, and G. J. Lallinger.** 1998. Seroprevalence of viral hepatitis in Tanzanian adults. Trop Med Int Health **3:**757-63.

50. **Motulsky, A. G., J. Vandepitte, and G. R. Fraser.** 1966. Population genetic studies in the Congo. I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, hemoglobin S, and malaria. Am J Hum Genet **18:**514-37.

51. **Munyanganizi, R., F. Cotton, F. Vertongen, and B. Gulbis.** 2006. Red blood cell disorders in Rwandese neonates: screening for sickle cell disease and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Med Screen **13:**129-31.

52. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases** 2006, posting date. Vaccine Clinical Trials. [Online.]

53. **NCCLS.** 2000. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-Second Edition. C28-A2, Vol. 20 No. 13, 2 ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.

54. **Pierce, H. I., S. Kurachi, K. Sofroniadou, and G. Stamatoyannopoulos.** 1977. Frequencies of thalassemia in American blacks. Blood **49:**981-6.

55. **Pollack, S., E. Ben-Porath, B. Fuad, R. Raz, and A. Etzioni.** 1994. Epidemiological and serological studies in HIV-infected Ethiopian immigrants to Israel. Acta Paediatr Suppl **400:**19-21.

56. **Quinto, L., J. J. Aponte, J. Sacarlal, M. Espasa, P. Aide, I. Mandomando, C. Guinovart, E. Macete, M. M. Navia, R. Thompson, C. Menendez, and P. L. Alonso.** 2006. Haematological and biochemical indices in young African children: in search of reference intervals. Trop Med Int Health **11:**1741-8.

57. **Rippey, J.** 1967. Leucopenia in West Indians and Africans. Lancet **2:**44.

58. **Roche Diagnostics.** 2007. Instructions for use, Roche Laboratory Analyzers: Cobas Integra, vol. 2007. Roche Diagnostics. Available from: https://labeling.roche-diagnostics.com/content/selection.asp. Accessed: 2007.Feb.19., Mannheim.

59. **Rochman, H.** 1988. p. 6-16, Clinical pathology in the elderly. Karger, Basel.

60. **Röcker, L., H. M. Schmidt, B. Junge, and H. Hoffmeister.** 1975. Orthostase-bedingte Fehler bei Laboratoriumsbefunden. Med Labor **28:**267-75.

61. **Ruiz-Arguelles, G. J., L. Sanchez-Medal, A. Loria, J. Piedras, and M. S. Cordova.** 1980. Red cell indices in normal adults residing at altitude from sea level to 2670 meters. Am J Hematol **8:**265-71.

62. **Saathoff, E., P. Schneider, V. Kleinfeldt, S. Geis, D. Haule, L. Maboko, E. Samky, M. D. Souza, M. Robb, and M. Hoelscher.** 2008. Laboratory reference values for healthy adults from southern Tanzania. Trop Med Int Health **13:**612-25.

63. **Salway, J. G.** 1990. Drug-test interactions handbook. Chapman Hall Medical, London.

64. **Saxena, S., and E. T. Wong.** 1990. Heterogeneity of common hematologic parameters among racial, ethnic, and gender subgroups. Arch Pathol Lab Med **114:**715-9.

65. **Schädel, J. M., and N. Rehfeld.** 1985. Der Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf die Aktivität verschiedener Enzyme im Blutserum. Z Med Labor-Diagn **26:**77-85.

66. **Schauseil, S., and D. Kuschak.** 2006. Kompendium Klinische Chemie. Nemes, Schauseil, Kux, Gehrt, Düsseldorf.

67. **Schenk, H., I. Haralambamus, G. Leb, H. Pickel, and R. Goebel.** 1977. Beeinflussung von Schilddrüsenhormonspiegel, Blutgerinnung und Coeruloplasmin durch Ovulationshemmer. Münch Med Wschr **119:**941-4.

68. **Schlebusch, H., K. Schander, M. Sorger, and H. Harnack.** 1976. Leberfunktion in der ungestörten Schwangerschaft. Fortschr Med **94:**1895.

69. **Shaper, A. G., and P. Lewis.** 1971. Genetic neutropenia in people of African origin. Lancet **2:**1021-3.

70. **Shija, A. K., L. Wosornu, and L. Kasobe.** 1978. Haematological norms in Zambians with special reference to chemotherapy. Med J Zambia **12:**90-2.

71. **Sonntag, O.** 1985. Arzneimittel-Interferenzen. Thieme, Stuttgart.

72. **Sonntag, O.** 1986. Haemolysis as an interference factor in clinical chemistry. J Clin Chem Clin Biochem **24:**127-39.

73. **Stark, K., G. Poggensee, M. Hohne, U. Bienzle, I. Kiwelu, and E. Schreier.** 2000. Seroepidemiology of TT virus, GBC-C/HGV, and hepatitis viruses B, C, and E among women in a rural area of Tanzania. J Med Virol **62:**524-30.

74. **Stonsbie, D., and J. P. Begley.** 1991. Biochemical consequences of exercise. JIFCC **3:**87-92.

75. **Thomas, L.** 2000. Enzymdiagnostik, p. 34-6, Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main.

76. **Thomas, L.** 2000. Labor und Diagnose, 5th ed. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main.

77. **Thomas, L.** 2000. Laborbefund, p. 1501-2, Labor und Diagnose, 5th ed. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main.

78. **Tikly, M., D. Blumsohn, H. D. Solomons, Y. Govender, and P. M. Atkinson.** 1987. Normal haematological reference values in the adult black population of the Witwatersrand. S Afr Med J **72:**135-6.

79. **Totin, D., C. Ndugwa, F. Mmiro, R. T. Perry, J. B. Jackson, and R. D. Semba.** 2002. Iron deficiency anemia is highly prevalent among human immunodeficiency virus-infected and uninfected infants in Uganda. J Nutr **132:**423-9.

80. **Tryding, N., C. Tufvesson, and O. Sonntag.** 1996. Drug effects in clinical chemistry 1996. Swedish Society for Clinical Chemistry, Stockholm.

81. **Tsegaye, A., T. Messele, T. Tilahun, E. Hailu, T. Sahlu, R. Doorly, A. L. Fontanet, and T. F. Rinke de Wit.** 1999. Immunohematological reference ranges for adult Ethiopians. Clin Diagn Lab Immunol **6:**410-4.

82. **Tugume, S. B., E. M. Piwowar, T. Lutalo, P. N. Mugyenyi, R. M. Grant, F. W. Mangeni, K. Pattishall, and E. Katongole-Mbidde.** 1995. Hematological reference ranges among healthy Ugandans. Clin Diagn Lab Immunol **2:**233-5.

83. **Urassa, W. K., E. M. Mbena, A. B. Swai, H. Gaines, F. S. Mhalu, and G. Biberfeld.** 2003. Lymphocyte subset enumeration in HIV seronegative and HIV-1 seropositive adults in Dar es Salaam, Tanzania: determination of reference values in males and females and comparison of two flow cytometric methods. J Immunol Methods **277:**65-74.

84. **Weiß, C.** 2005. Intervallschätzungen, p. 183-4, Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

85. **Wintrobe, M. M.** 1981. p. 205, Clinical haematology, 8th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, Pa.

86. **Wintrobe, M. M.** 1981. Clinical haematology, 8th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, Pa.

87. **Worku, S., B. Christensson, A. Bjorkman, and D. Islam.** 1997. Higher proportion of CD8+ T cells in the blood in healthy adults from Ethiopia and Bangladesh compared with Sweden. Trans R Soc Trop Med Hyg **91:**618-22.

88. **Young, D. S.** 1990. Effects of drugs on clinical labortory tests, 3rd ed. AACC Press, Washington.

89. **Zekeng, L., A. Sadjo, J. Meli, L. Kaptue, E. Mpoudi Ngole, G. Hess, and R. Babiel.** 1997. T lymphocyte subset values among healthy Cameroonians. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **14:**82-3.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adreno Cortico Trophic Hormone
AFB	Acid Fast Bacilli
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AP	Alkalische Phosphatase
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
Basophile	Basophile Granulozyten
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CK	Kreatinkinase
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CODE	Cohort Development Study
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRP	C-reactive Protein
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Eosinophile	Eosinophile Granulozyten
fL	Femtoliter
g	Gramm
GCLP	Good Clinical Laboratory Practice
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gammaglutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
G-6PD	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HbS	Hepatitis B Surface Antigen
Hep. B	Hepatitis B
HISIS	HIV Superinfection Study
HIV	Human Immunodeficiency Virus

IQR	Interquartile Range
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LIP	Lymphozyten-Immunphänotypisierung
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
MGH	Massachusetts General Hospital
MMRP	Mbeya Medical Research Programme
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydride
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
Neutrophile	Neutrophile Granulozyten
OR	Odds Ratio
Q25	25. Perzentile
Q75	75. Perzentile
RPR	Rapid Plasma Reagin
SOP	Standard Operating Procedures
TB	Tuberculosis
WHO	World Health Organization

9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt

- Zu allererst allen Studienteilnehmern für ihre Mitwirkung an der Referenzwertstudie, die meiner Dissertation zu Grunde liegt.
- Meinem Doktorvater Privatdozent Dr. med. Michael Hölscher für die Überlassung des spannenden Themas und seine Unterstützung in allen organisatorischen und fachlichen Angelegenheiten während der Erstellung der Dissertation.
- Meinem Betreuer Dipl.-Biol. Elmar Saathoff, PhD, der mir während der gesamten Dauer unserer Zusammenarbeit mit seinem wertvollen Rat zur Seite stand und mich in jeglicher Hinsicht unterstützte.
- Vera Kleinfeldt und Karin Schindler, der ehemaligen und aktuellen Leiterin des Labors in Mbeya, für ihre wertvolle Zusammenarbeit.
- Zu guter Letzt meiner Familie für ihr großes Interesse an meiner Arbeit und ihre vielfältige Unterstützung.

10. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Marie Philine Schneider
Geburtstag und -ort	11.10.1979 in München
E-Mail:	philine.schneider@med.uni-muenchen.de
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulausbildung

1986 – 1990	Grundschule Söcking
April - Juni 1997	Wells Cathedral School, England
1990 - 1999	Gymnasium Starnberg
25. Juni 1999	Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

Studium der Medizin

Okt 2000 - Juli 2002	Vorklinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Okt 2002 - Juli 2007	Klinisches Studium an der Technischen Universität München
24. April 2007	Abschluss mit dem 3. medizinischen Staatsexamen
18. Mai 2007	Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr (PJ)

Mai - Juli 2006	Innere Medizin als Unterassistentin im Kantonsspital Luzern/Schweiz
August - Sept 2006	Chirurgie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München
Okt - Nov 2006	Chirurgie und Neurochirurgie als Stipendiatin an der New York University/USA
Dez 06 - März 07	Psychosomatik und Psychotherapie im Krankenhaus München Harlaching

Berufliche Tätigkeit

Seit 1. Jan 2008	Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München