

Justus-Liebig-Universität Gießen
Fachbereich Agrarwissenschaften, Ökotrophologie und Umweltmanagement
Institut für Ernährungswissenschaft

DISSERTATION

**Der Verlauf von Malaria bei Patienten mit Diabetes
mellitus in Afrika
- Feldforschungen im Zentral-Sudan -**

eingereicht von

Dipl. troph. Hassan Humeida

aus Tendelti, Sudan

Gießen, Februar 2011

Dekanin:

Prof. Dr. oec. troph. Ingrid-Ute Leonhäuser

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Michael B. Krawinkel
2. PD Dr. med. August Stich

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Tabellen

Verzeichnis der Abkürzungen

1. Einleitung	1
1.1. Malaria	1
1.1.1. Hintergrund	1
1.1.2. Lebenszyklus	1
1.1.3. Krankheitsbild	4
1.1.4. Therapie	8
1.1.5. Malaria in Afrika	10
1.2. Diabetes	16
1.2.1. Hintergrund	16
1.2.2. Ausprägungsformen	20
1.2.3. Krankheitsbild	22
1.2.4. Therapie	27
1.2.5. Diabetes in Afrika	30
1.3. Zielsetzung	34
2. Material und Methoden	35
2.1. Feldstudien	35
2.1.1. Bewilligungen durch die Ethikkommissionen	35
2.1.2. Beteiligte Einrichtungen und Wissenschaftler	35
2.1.3. Erhebungsort	35
2.1.4. Patienten-Rekrutierung	36
2.1.5. Erhebungsbogen	37
2.1.6. Ärztliche Untersuchungen	37
2.1.7. Weitere Untersuchungen	38
2.1.8. Statistische Auswertungen	41
2.2. <i>In vitro</i> -Experimente	41
2.2.1. Materialien	42
2.2.2. Labortechniken	46
3. Ergebnisse	52
3.1. Feldstudien	52

3.1.1. Allgemeine Parameter	52
3.1.2. Untersuchungen am Menschen	53
3.1.3. Untersuchungen am Blut	57
3.1.4. Untersuchungen des Urin auf Glucose und Aceton	62
3.1.5. Malaria-Symptome	63
3.1.6. Diagnose und Therapie	70
3.2. <i>In vitro</i> -Experimente	75
3.2.1. Einfluss von Glucose	75
3.2.2. Einfluss von Insulin	76
4. Diskussion	78
4.1. Der Verlauf von Malaria bei Diabetes-Patienten	78
4.1.1. Labormedizinische Untersuchungen	78
4.1.2. Krankheitssymptome	83
4.1.3. Stationär behandelte Patienten	84
4.2. <i>In vitro</i> -Versuche zum Einfluss von Glucose und Insulin auf die Proliferation von <i>P. falciparum</i>	86
5. Ausblick	88
6. Zusammenfassung deutsch/ englisch/ arabisch	90
7. Literaturverzeichnis	96
8. Danksagung	108
9. Selbstständigkeitserklärung	109
10. Anhang	110
10.1. Genehmigungen der Ethik-Kommissionen	
10.2. Erhebungsbogen für die Feldforschung	
10.3. Follow-Up Studien der stationären Patienten	
10.4. Forschungsbericht Hemo-Cue	

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Der Lebenszyklus der Malaria-Parasiten, Gattung <i>P. falciparum</i> .	3
Abb. 2: Die globale Verbreitung von Malaria (Stand 2005).	10
Abb. 3: Prävalenz der Malaria-Parasiten pro 1000 Menschen von 2000-2006 in Khartoum, Sudan (WHO, RBM, Country Profiles).	14
Abb. 4: Landkarte mit dem Erhebungsort Wad-Medani im Zentral-Sudan. (Stand 2010).	36
Abb. 5: Reaktion der Lactatdehydrogenase von <i>Plasmodium falciparum</i> .	42
Abb. 6: Schema der Verdünnungsreihen für 20 mM Stammlösung mit 5% DMSO-Medium.	49
Abb. 7: Schema der 96-well-Mikrotiterplatte für den Insulin-Versuch.	50
Abb. 8: Die Körper-Temperatur in °C bei Patienten mit Diabetes und Malaria (A) und bei Patienten mit Malaria (B).	54
Abb. 9: Der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m ² bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).	54
Abb. 10: Systolischer (Abb. 9a) und diastolischer (Abb. 9b) Blutdruck in mmHg bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).	55
Abb. 11: Parasitämie bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B). Y-Achsen-Skalierung bis 250.000 Parasiten/μl (Abb. 10a), Y-Achsen-Skalierung bis 10.000 Parasiten/μl. (Abb. 10b), Parasitämie (logarithmiert) (Abb. 10c).	57
Abb. 12: Blutglucose-Konzentration in mM bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).	59
Abb. 13: Parasitämie und Blutglucose-Konzentration bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) (Abb. 13a), bei Patienten mit Malaria (B) (Abb. 13b) und bei Patienten der Gruppen A und B (Abb. 13c).	59
Abb. 14: Hämoglobin-Konzentration in g/dl bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).	61
Abb. 15: Leukozyten-Werte in mm ³ bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).	62
Abb. 16: Allgemeinsymptome bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).	63
Abb. 17: Fieber und Parasitämie bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B). Y-Achse linear (Abb.17a) und logarithmisch (Abb. 17b) aufgetragen.	64
Abb. 18: Blutglucose und Fieber bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).	65
Abb. 19: Symptome des Magen-Darm-Trakts bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).	66
Abb. 20: Symptome des zentralen Nervensystems bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).	66

Abb. 21: Symptome der Nierenfunktion bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Diabetes (C).	67
Abb. 22: Dauer der Malaria-Symptome vor Arztbesuch und Parasitämie. Y-Achse linear (Abb. 22a) und logarithmiert (Abb. 22b) aufgetragen.	68
Abb. 23: Die Proliferation von <i>P. falciparum</i> bei verschiedenen Glucose-Konzentrationen. Raute = 24h-, Quadrat = 48h-Zeitpunkt.	76
Abb. 24: Die <i>P. falciparum</i> -Proliferation bei verschiedenen Insulin-Konzentrationen. Raute = 24h-, Quadrat = 48h-Zeitpunkt.	77

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Kriterien bei unkomplizierter und komplizierter <i>M. tropica</i> nach Löscher et al. (2003).	6
Tab. 2: Malaria-Medikamente, Nebenwirkungen und Besonderheiten nach Stich und Schlitzer (2008).	9
Tab. 3: Aktuelle Ausgaben und erforderlicher Finanzbedarf nach Region in Mio. US-Dollar (WHO).	11
Tab. 4: Malaria-Epidemiologie im Sudan (modifiziert nach WHO, RBM, Country Profiles).	13
Tab. 5: Blutglucose-Werte (nüchtern und nicht-nüchtern) mittels des OGTT-Tests bei Menschen im Normalzustand, bei einer Störung und bei Diabetes mellitus in mmol/l. (modifiziert nach den Diabetes-Leitlinien, DDG 2009).	17
Tab. 6: Nüchtern- und nicht-nüchtern-Blutglucose-Werte in verschiedenen glykämischen Zuständen in mmol/l. (Diabetes-Leitlinien, DDG 2009).	18
Tab. 7: Referenzbereiche für Insulin bei verschiedenen Belastungssituationen.	19
Tab. 8: Zusammenhang zwischen HbA1c-Konzentration und durchschnittlicher Glucose-Konzentration nach Rohfling et al. (2002).	27
Tab. 9: Diabetes-Prävalenz (Tab. 9a) und Anzahl an Malaria-Patienten (Tab. 9b) in Wad-Medani, Sudan. Quelle: Statistische Datenbank und Patienten-Archiv, Krankenhaus-Wad-Medani, persönliche Recherche.	32
Tab. 10: Verwendete Geräte.	42
Tab. 11: Verwendete Materialien.	43
Tab. 12: Verwendete Chemikalien.	44
Tab. 13: Verwendete Lösungen.	45
Tab. 14: Verwendete Medien.	45
Tab. 15: Verwendete Computer und Computer-Programme.	46
Tab. 16: Pipettierschema der Glucose-Verdünnungsreihen und Angabe von Stocklösungen.	49
Tab. 17: Weibliche und männliche Patienten in der Studie in Prozent.	52
Tab. 18: Zusammenfassung der durchgeführten Untersuchungen.	53
Tab. 19: Herzfrequenz (Schläge/min) bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).	56

Tab. 20: Parasitämie-Werte (P/ μ l) für die Patientengruppen A und B.	58
Tab. 21: Patientenverhalten vor Arztbesuch.	69
Tab. 22: Erkrankungen an Malaria pro Jahr.	70
Tab. 23: Therapieformen der unkomplizierten Malaria tropica.	71
Tab. 24: Therapieformen der komplizierten Malaria tropica.	72
Tab. 25: Diabetes-Behandlung in Prozent bei Patienten der Gruppen A und C.	73
Tab. 26: Patienten der Gruppe B mit Verdacht auf Diabetes mellitus.	73
Tab. 27: Patienten aus der Gruppe B mit Verdacht auf Malaria-bedingte Hypoglykämie.	74
Tab. 28: Bestimmung der Ausgangs-Parasiten-Dichte in Prozent, Expt. 1.	75
Tab. 29: Bestimmung der Ausgangs-Parasiten-Dichte in Prozent, Expt 2.	77
Tab. 30: Zusammenfassung der statistisch signifikant unterschiedlichen Parameter in der vorliegenden Studie.	79
Tab. 31: Vergleich der Parameter zwischen der vorliegenden Studie und Mohapatra (2001).	80
Tab. 32: Vergleich der Krankheitssymptome zwischen der vorliegenden Studie und Mohapatra (2001). Gruppe A (Diabetes und Malaria) und Gruppe B (Malaria).	83

Verzeichnis der Abkürzungen

A	Diabetes-Patienten mit Malaria
Abb	Abbildung
APAD	Acetylpyridin-Adenin-Dinukleotid
B	Malaria-Patienten ohne Diabetes
BMI	Body-Mass-Index
BRK	Bayerisches-Rotes-Kreuz
BOT	basalunterstützte orale Therapie
C	Diabetes-Patienten ohne Malaria
CIT	konventionelle Insulintherapie
dl	Deziliter
DPP-IV-Hemmer	Dipeptidyl-Peptidase-IV-Hemmer
EDTA	„ethylene-diamine-tetraacetic-acid“
g	Gramm
GLP-1-Analoga	Glucagon-ähnliche Peptid-1-Analoga
H ⁺	Proton des Wasserstoffs
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin-A1c
hLDH	humane Lactatdehydrogenase

HPLC	“High-performance liquid chromatography”
IC50	„half maximal inhibitory concentration“
IDDM	“insulin dependent diabetes mellitus”
IFG	“impaired fasting glycaemia”
IGT	“impaired glucose tolerance“
ICA	Inselzellantikörper
l	Liter
ICA	„island cell antibody“
LADA	“latent autoimmune diabetes with adult onset”
m	Meter
h	„hour“
HLA	„human leukocyte antigen“
min	Minute
M	molar
mg	Milligramm
min	Minuten
Mio	Millionen
Mm	Millimolar
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MODY	“maturity onset diabetes of the young”
NAD ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (oxidierte Form)
NADH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (reduzierte Form)
NBT	Nitroblau-Tetrazoliumchlorid
NIDDM	“non insulin dependent diabetes mellitus”
nm	Nanometer
NPH-Insulin	Neutrales- Protamin-Hagedorn
OD	optische Dichte
ODA	Orale Antidiabetika
OGTT	Oraler Glucose-Toleranz-Test
P	Plasmodium
PBS	“phosphate buffered saline”
pLDH	plasmodiale Lactatdehydrogenase
PEEP	„positive end expiratory pressure“
RBC	„red blood cells“
RT	Raum-Temperatur
Sek	Sekunde
SIT	supplementäre Insulintherapie mit Bolusinsulin

Std	Stunde
Tab	Tabelle
UV	ultraviolett
WBC	“white blood cells”
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
μ	mikro
EIP	European Info Press

1. Einleitung

1.1. Malaria

1.1.1. Hintergrund

Malaria ist die am weitesten verbreitete Infektionskrankheit in Ländern der Tropen und Subtropen, aber auch die meist importierte Tropenkrankheit nach Europa (Sachs und Melaney 2002, Stich 2009). Das Krankheitsbild ist typischerweise von Fieber begleitet, welches eine Reaktion des Immunsystems nach Befall der Erythrozyten durch Einzeller (Protozoen) der Gattung *Plasmodium* (Friese et al. 2003) darstellt. Von den über 80 bekannten Plasmodienarten gibt es vier immunpathogene Arten, die eine fieberhafte Malaria verursachen. *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* sind die Erreger der Malaria tertiana, *Plasmodium malariae* ist der Erreger der Malaria quartana, eine äußerst seltene Art der Malaria und *Plasmodium falciparum* ist der Erreger der Malaria tropica (Miller et al. 2002). Die Malaria tropica, auch als Falciparum-Malaria bezeichnet, ist die häufigste Art der Malaria und gilt als lebensbedrohlich.

Geschichtlich geht die Einteilung der Fieberformen auf Hippokrates zurück. Das klinische Krankheitsbild von Malaria wurde von ihm schon 400 Jahre vor Christus beschrieben (Wernsdorfer und Wernsdorfer 1969). Hippokrates unterschied das Wechselfieber in den Formen Tertiana und Quartana. Er nahm an, daß die Krankheit auf Ausdünstungen (Miasma) der Sümpfe zurückzuführen sei (Sumpffieber). Der Begriff leitet sich von den lateinischen Worten, „malus“ (schlecht) und „aeris“ (Luft) sowie italienischen Worten, „malaria“ (schlechte Luft) ab. Im Jahr 1878 entdeckte der französische Kolonial-Arzt Alphonse-Laveran erstmals *Plasmodium falciparum*-Stadien in roten Blutkörperchen eines algerischen Soldaten. Wenig später erkannten italienische Forscher die unterschiedlichen Erreger der verschiedenen klinischen Formen der Malaria als gesonderte Arten. Die klassische Behandlungsmethode von Malaria geht auf die Einnahme der Chininrinde (*Chinchola officiales* = Fieberrinde) aus Peru im 17. Jahrhundert zurück (Meshnick et al. 2001), aus der die Extraktion des Chinins als Therapeutikum hervorgeht (Markwalder und Hatz 1998). Erst im Jahr 1924 wurden die Malaria-Präparate (Plasmochin, Plasmaquine) für die Malaria-Behandlung synthetisch hergestellt. Später folgten Acridinderivate, wie Atebarin (Klein 1966) und schließlich im Jahr 1937 Sontochin als Vorläufer des Chloroquins.

1.1.2. Lebenszyklus

Die Übertragung von Malaria erfolgt durch die weibliche Anophelesmücke (Flanigan 2009, Kern 2007, Löscher 2010, Sherman 1998). Die Krankheitserreger benötigen für ihre

Entwicklung in den Stechmücken Außentemperaturen von mindestens 15 °C, was das Vorkommen der Malaria in den Tropen und Subtropen erklärt. Die Anophelesmücken unterscheiden sich je nach Art in ihren bevorzugten Brutgebieten und im Ernährungsverhalten. Sie sind aber auch sehr anpassungsfähig, vor allem in Hinsicht auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Insektiziden (Miller et al. 2002). Die Übertragung von Malaria fängt mit dem Stich einer mit Plasmodien beladenen Anophelesmücke an. Durch die Abgabe von erregerrhaltigem Mückenspeichel in einem nicht mit Malaria infizierten Menschen gelangen die Parasiten über den Blutweg in die Leber. Dort vermehren sie sich um das 3000-fache. Beim Platzen der befallenen Leberzellen werden die Parasiten in das Blut freigesetzt, wo sie die roten Blutkörperchen befallen. Die Inkubation dauert mindestens eine Woche, jedoch kann der Ausbruch der Erkrankung in Ausnahmefällen bis zu zwei Jahre dauern. Eine Übertragung durch infiziertes Blut ist selten, kommt aber gelegentlich bei Transfusionen, Transplantationen und Nadelstichen vor (Löscher et al. 2003). Selten kann Malaria per Flugzeug von Endemie-Gebieten in Länder ohne Malaria-Vorkommen importiert werden. In diesen Fällen wird von Gepäck- oder Flughäfen-Malaria gesprochen (Mantel et al. 1995).

Der Lebenszyklus der humanpathogenen Plasmodien nimmt einen sexuellen Verlauf in der Anopheles-Mücke als Überträger und einen asexuellen Verlauf im Menschen (Flanigan 2009, Löscher 2010, Miller et al. 2002, Sherman 1998) (Abb. 1). Die Mücke ist in der parasitologischen Betrachtungsweise ein Zwischenwirt. In der Mücke vereinigen sich zwei Geschlechtsformen, die Mikro- und Makrogametozyten, sowie männliche und weibliche Plasmodien. Weiterhin erfolgt in der Mücke die Produktion von Sporozoiten (Sporogonie), die den Menschen infizieren. Der Lebenszyklus beginnt durch das Aufsaugen vom infizierten, menschlichen Blut. Das infizierte Blut enthält Gametozyten und gelangt in den Magen der Mücke. Die aufgenommenen Gametozyten entwickeln sich zu Gameten, die sich jeweils in männlichen und weiblichen Gameten unterscheiden. Die männlichen Gameten tragen Geißeln und haben die Aufgabe, weibliche Gameten zu befruchten. Aus den befruchteten Gameten entwickeln sich Zygoten, aus denen später bewegliche Ookineten ausschlüpfen. Die Ookineten durchdringen die Magenzellen und werden Oozyten genannt. Nach dem Durchdringen der Magenzellen enthalten die Oozyten massenhaft Sporozoiten. Die Sporozoiten werden freigesetzt und wandern in die Speicheldrüsen der Mücke. Bei einem Mückenstich werden die Sporozoiten mit dem Speichel der Mücke in das menschliche Blut freigegeben. Der Lebenszyklus der Malariaerreger in der Mücke hat eine Dauer von 8 bis 16 Tagen und ist stark von der Außentemperatur abhängig. Bei einer Außentemperatur unter 15 °C ist der Lebenszyklus nicht mehr überlebensfähig.

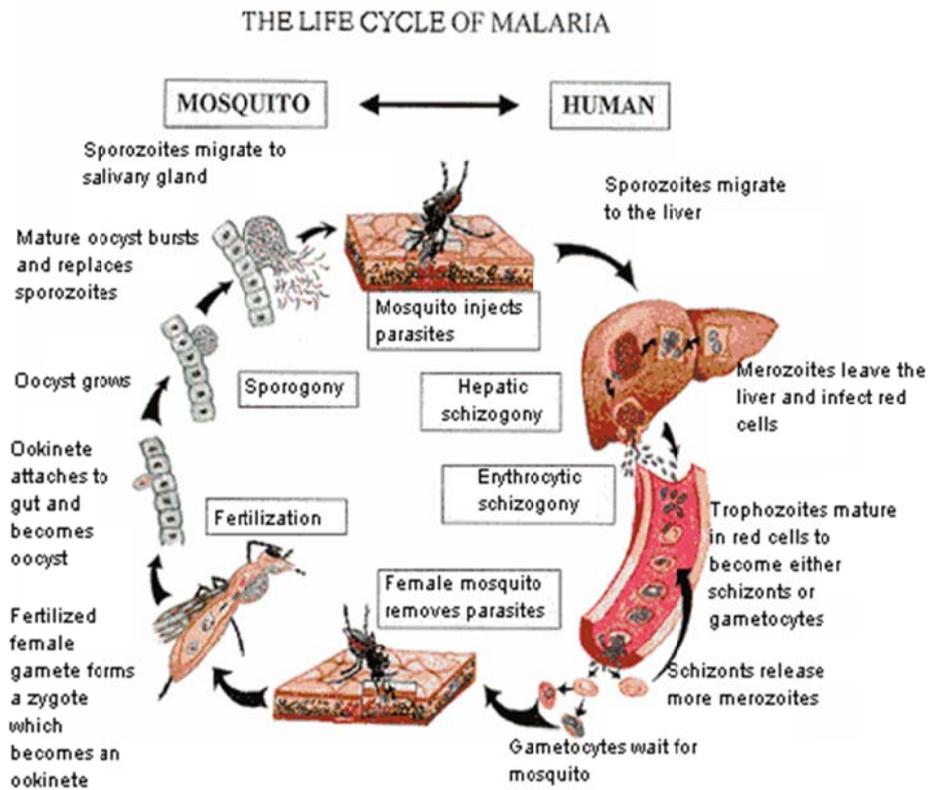


Abb.1: Der Lebenszyklus der Malaria-Parasiten, Gattung *P. falciparum* (Quelle: Internet, siehe Literaturverzeichnis)

Im Menschen nimmt der Lebenszyklus einen asexuellen Verlauf, den man Schizogonie nennt. Die Sporozoiten gelangen nach einem Mückenstich in die Blutbahn des Menschen. In der Leber verlassen sie die Blutbahn, dringen in die Organe ein und werden dort zu Schizonten, sogenannten exo-erythrozytären Schizonten. Die Leberschizonten entwickeln sich je nach Plasmodium-Art unterschiedlich, was den Unterschied zwischen den verschiedenen klinischen Malaria-Formen ausmacht. *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium malariae* reifen als Schizonten in der Leber aus und enthalten 10.000 bis 30.000 Merozoiten. Nachdem die Merozoiten in der Leber ausgereift sind, verlassen sie die Leber, gelangen in die Blutbahn und befallen die roten Blutkörperchen, wodurch eine Parasitämie entsteht. Bei *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* entwickelt sich nur ein Teil der Schizonten zu reifen Formen, die Merozoiten enthalten. In sich wiederholenden Perioden kommt es zu einem schubweisen Anstieg der Merozoitenzahl im Blut, sobald sie die Leber verlassen. Der andere Teil der Schizonten nimmt eine Ruhephase in einzelliger Form an, die für Monate oder Jahre überdauern kann. Die persistierenden Formen nennt man Hypnozoiten und sind üblicherweise für die Rückfälle bei der Malaria tertiana verantwortlich. Nach dem ersten Anstieg der Erregerzahlen im Blut entwickeln sich die Merozoiten zu Ringformen, die entscheidend für die Diagnose von *Plasmodium falciparum* sind. Die ringförmigen Merozoiten reifen rasch zu amöboiden Trophozoiten. Die

abschließende erythrozytäre Entwicklungsphase ist ein reifer Schizont und enthält bei *Plasmodium falciparum* bis zu 32 Merozoiten.

1.1.3. Krankheitsbild

Je nach Malariaart gibt es verschiedene Grade der Intensität, verschiedene Übertragungsvektoren und Typen der parasitären Protozoen (Löscher et al. 2003, Löscher 2010). Weiterhin können weltweit Malariaregionen in der Anzahl der Population mit Malariarisiko, in der Anzahl von Erkrankungs- und Todesfällen, durch die Misch-Vektoren der Malaria und durch die für die Malariabekämpfung eingesetzten Mittel unterschieden werden. In Afrika ist die Malaria bis zu 100% durch *Plasmodium falciparum* verursacht und trägt damit zu einer erhöhten Erkrankungs- und Todesrate bei. Im Folgenden sind die verschiedenen Malariaformen dargestellt:

Die Malaria tertiana wird durch die Erregerarten *Plasmodium vivax* oder *Plasmodium ovale* hervorgerufen. Unter den humanpathogenen Plasmodien hat *Plasmodium vivax* die weiteste geographische Verbreitung und macht weltweit etwa 43% der Malaria-Erkrankungen aus. Die Merozoiten von *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* bevorzugen unreife rote Blutzellen (Retikulozyten). Die befallenen Retikulozyten sind histologisch vergrößert und weisen eine sogenannte Schüffnersche Tüpfelung nach. Die Erreger der Malaria tertiana verfügen über charakteristische Dauerstadien in der Leber (Hypnozoiten). Diese Dauerstadien können auch nach Jahren erneut Malaria auslösen. Die Symptome beinhalten erst unregelmäßiges Fieber ohne Schüttelfrost, dann ein regelmäßiges Fieber (40-41 °C) mit 48-stündigen Fieber-Intervallen gefolgt von heftigen Schüttelfrost-Attacken, aber auch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Hepatosplenomegalie. Nach ungefähr 12 bis 15 Fieber-Attacken kommt es unbehandelt zu einer scheinbaren Ausheilung der Malaria, die aber jeder Zeit wieder ausbrechen kann (Löscher et al. 2003).

Die Malaria quartana wird durch *Plasmodium malariae* hervorgerufen. Die Trophozoiten können eine charakteristische bandförmige Gestalt nach Giemsa-Färbung einnehmen. Innerhalb des Schizonten sind meist 8-12 junge Merozoiten gleichmäßig an der Peripherie angeordnet. Es kommt mehrere Wochen nach der Erkrankung nicht zu einer Verformung der Erythrozyten. Der Verlauf von Malaria quartana ist ähnlich wie bei einer Malaria tertiana. Typisch ist ein 72-stündiger Fieber-Intervall, gefolgt von zwei nacheinander folgenden fieberfreien Tagen (Löscher et al. 2003). Malaria quartana zeigt selten einen schweren Krankheitsverlauf, daher wird sie auch benigne Malaria genannt.

Die Malaria tropica wird durch *Plasmodium falciparum* verursacht. Sie gilt als die häufigste Plasmodien-Infektion beim Menschen und macht 50% der Malaria-Erkrankungen weltweit und 100% der Malaria-Erkrankungen in Afrika aus. Aufgrund dieser Prävalenz soll hier genauer auf *M. tropica* eingegangen werden. Bis zu 50% der roten Blutkörperchen können befallen sein, da die Merozoiten von *P. falciparum* die Erythrozyten aller Altersstufen befallen. Die Gametozyten von *P. falciparum* haben eine charakteristische Halbmondform und stellen ein typisches Merkmal für die lichtmikroskopische Diagnose dar. *P. falciparum* induzieren die Bildung von winzigen, in der Erythrozytenmembran liegenden Höckerchen, sogenannte „knobs“ (Cooke et al. 2004). Diese sind nur unter dem Elektronenmikroskop sichtbar. Diese „knobs“ enthalten die von dem Parasit produzierten Adhäsionsproteine. Mit Hilfe der Adhäsionsproteine binden die befallenen Erythrozyten an die Endothelien der Kapillaren. Es kommt zur Verstopfung und zu Unterbrechungen der Mikrozirkulation. Die Folgen sind Sauerstoffunterversorgung und Blutungen in den verschiedenen Organen. Die regelmäßigen auftretenden Fieberschübe schwanken zwischen 39-41 °C und der charakteristische Wechsel mit Schüttelfrost kann entfallen (Löscher et al. 2003, Friese et al. 2003).

Das klinische Bild einer unkomplizierten Malaria tropica ist durch das Auftreten von unregelmäßigem Fieber gekennzeichnet (Löscher et al. 2003) (Tab. 1). Typische Begleitsymptome sind Abgeschlagenheit, Glieder- und Kopfschmerzen. Bei weiterer Parasitenvermehrung kann ein Fieber bis 40 °C auftreten. Dazu kann eventuell eine normochrome Anämie, eine Thrombozytopenie und eine Hepatosplenomegalie nachgewiesen werden. Der klinische Verlauf einer unkomplizierten Malaria bei kleinen Kindern gleicht dem Verlauf bei Erwachsenen. Bei kleinen Kindern werden jedoch der Elektrolythaushalt und das Atemsystem mehr in Mitleidenschaft gezogen (Gilles 1991, White 1996). Bei kleinen Kindern kommen vermehrt Symptome wie Erbrechen, Durchfall, Husten und Fieber bis 41 °C vor (Strickland et al. 1988, White 1996). Bei einer nicht rasch behandelten Malaria kann sich das Krankheitsbild schnell zu einer komplizierten Malaria mit schweren Folgen manifestieren (WHO 2000).

Ein schwerer klinischer Verlauf nach Befall von *Plasmodium falciparum* deutet daraufhin, dass die Erythrozyten doppelt oder mehrfach befallen sind. Die Ringe sind typischerweise an den Rand der Erythrozyten gedrängt und erscheinen aufgeklebt (Appliqueformen). Beim Platzen der reifen Schizonten gelangen die Merozoiten in das Blutplasma und befallen uninfizierte Erythrozyten. Dadurch wird das periodische Schaukeln einer Malaria-Infektion ausgelöst. Im Allgemeinen unterscheidet sich das Krankheitsbild verschiedener Malaria-

Formen in Hinsicht auf die Periodizität von Fieberschüben und im Schweregrad der Infektion (Lucius und Loos-Frank 2008) (Tab. 1).

Tab. 1: Kriterien bei unkomplizierter und komplizierter *M. tropica* nach Löscher et al. (2003).

Unkomplizierte <i>M. tropica</i>	Komplizierte <i>M. tropica</i>
unregelmäßige febrile Phasen Hepato-, Splenomegalie Normozytäre Anämie Erhöhter LDH-Spiegel	Zerebrale Malaria Kardiovaskulärer Schock Niereninsuffizienz Hämoglobinurie Krampf-Anfälle Azidose Hypoglykämie Lungenödem

Die zerebrale, komatöse Form nimmt den schwersten Verlauf. Die Letalität beträgt 20%, selbst bei guter medizinischer Betreuung. Typisch ist der Ausfall von Gehirnzentren, was Koordinationsstörungen, Verwirrtheit, Lähmungen, Koma und den Tod mit sich ziehen kann. Die septikämische Form wird begleitet von hohen Fieberschüben und schweren Schüttelfrost. Bei der algiden Form wird hauptsächlich der Kreislauf bis zum schweren Kreislaufschock in Mitleidenschaft gezogen. Die gastrointestinale Form wird begleitet von schweren Durchfällen, Erbrechen, Krämpfen, Exsikkose und Hepatosplenomegalie. Komplikationen wie z.B. Niereninsuffizienz, Albuminurie, zentralnervöse Ausfälle, Ikterus oder Myokardschädigung treten häufig auf. Der Verlauf der Malaria tropica kann bei einer Schwangerschaft sehr viel schwerer verlaufen, da sich Plasmodien im Plazentagewebe stark anreichern. Es besteht ein hohes Erkrankungs- und Sterberisiko sowohl für die Mutter, als auch für das Kind.

Zur Identifizierung der *M. tropica* muss mindestens einer der folgenden Befunde vorliegen (Löscher 2010): Bewußtseinstörung, zerebraler Krampfanfall, schwere Anämie (Hb < 8 g/dl, bei semiimmunen Menschen < 5 g/dl), Niereninsuffizienz (Urin-Ausscheidung < 400 ml/24 Std), respiratorische Insuffizienz, Hypoglykämie (Blutglucose < 2,2 mmol/l), Azidose (pH < 7,25), Plasmabicarbonat (< 15 mmol/l), Hämoglobinurie, Transaminasewerte (über das 3 fache erhöht), Ikterus (Bilirubin > 50 µmol/l), Hyperparasitämie (mehr als 5% der Erythrozyten von Plasmodien befallen bzw. mehr als 100.000 Plasmodien/µl Blut).

Das Auftreten eines Komas in Folge einer komplizierten Malaria-Infektion ist meistens durch unregelmäßige metabolische Belastung des Körpers verursacht. Bei kleinen Kindern treten häufig epileptische Krampfstörungen auf. Auslöser für komatöse Zustände ist das Persistieren von parasitierten Erythrozyten in den Mikrogefäßen des Gehirns. Diese führen zu thromboseähnlichen Verschlüssen, die zu neuralen Ausfällen führen können. Als Folge können Hirnödeme, Schwellungen der Hirnhaut, Verstopfung der Mikrogefäße, Hirnödeme oder Blutungen auftreten. Unbehandelt können solche Gefäßverschlüsse rasch zum Tode führen (Miller et al. 2002). Nach der Therapie einer komplizierten M. tropica mit Komazustand sind Organschädigungen wie lebenslange zerebrale Ausfälle die Folge (Löscher et al. 2003).

Die Letalität einer unkomplizierten Malaria ist im Vergleich zu der komplizierten Malaria viel niedriger. Die meisten Letalitätsfälle sind auf M. tropica zurückzuführen. Diese betragen 20% und sind vom Immunsystem abhängig (Löscher et al. 2003). Neben Kindern und Schwangeren stellen Senioren eine Risikogruppe bei einer Malaria-Infektion dar. Dieses Risiko ist durch die körperliche Verfassung des Patienten beeinflusst, bzw., ob ein Patient beispielsweise chronisch krank und somit stärker für Infektionen anfällig ist. Bei Schwangeren und Kleinkindern ist eine höhere Letalität mit ausgeprägter Anämie verbunden (Snow et al. 1994, Menendez et al. 1997). Ältere Patienten mit einer Malaria-Infektion leiden häufiger unter einem komplizierten Malaria-Verlauf als jüngere Patienten (Stich et al. 2003).

Semiimmunität

Die Neugeborenen in Malaria Endemiegebieten mit stabiler Malariatransmission verfügen über einen passiven Schutz vor der Malaria-Infektion, der durch die diaplazentären und während der Stillzeit von der Mutter übernommenen IgG-Antikörper (Hogh et al. 1995) sowie den Anteil an fetalem Hämoglobin bei Säuglingen bedingt ist (Pasvol et al. 1977). Dieser „Nestschutz“ ist ein Grund dafür, dass Säuglinge selten an Malaria erkranken (Brabin et al. 2000). Ab dem ersten Lebensjahr geht der durch die Mutter erworbene Nestschutz verloren und ab drei Jahren nimmt die Häufigkeit der Malaria-Infektionen bei Kindern deutlich zu. Das plötzliche Verlieren des Malariaschutzes erklärt die häufige Malaria-Morbidität und -Mortalität im Kindesalter zwischen ein und fünf Jahren in den malariaendemischen Gebieten (Snow et al. 1999). Die Malaria-Morbidität erreicht im Lebensalter von zwei Jahren ihr Maximum. Verantwortlich dafür sind die schwere Anämie mit Eisenmangel und lebensbedrohlichen pulmonalen Komplikationen. Mit zunehmendem Alter kommt es weiterhin zu Malaria-Infektionen, die aber weniger tödlich verlaufen (Bottius et al. 1996, May et al. 1999). Es entwickelt sich eine klinische Immunität, die vor der Erkrankung, nicht aber vor der Infektion schützt. Die sogenannte Semiimmunität trägt zu einem mildereren Krankheitsverlauf bei.

Typisch dafür sind eine niedrige Parasitämie, die latente Infektion und benigne Symptomatik. Eine Semiimmunität wird durch wiederholte Infektionen ausgelöst.

1.1.4. Therapie

Die Therapie einer Malaria-Erkrankung hängt von vielen Faktoren ab. Wichtigster Faktor ist der Schweregrad der Erkrankung, der wiederum von der Art des Erregers, der Parasitämie, Elektrolyt-, Wasserhaushalt und Organkomplikationen abhängig ist. Am Beispiel der Malaria tropica können Komplikationen wie hohe Parasitämie (> 2%), Anämie, Ikterus, Hypoglykämie, Atem-, Niereninsuffizienz, Hämoglobin-, und Proteinurie vorkommen. Weitere Faktoren sind die Dauer der Erkrankung an Malaria, ggf. Resistenzen des Malaria-Erregers und die zuvor durchgeführte Chemoprophylaxe. Die Behandlung erfolgt im Allgemeinen mit Hilfe von zugelassenen Malaria-Medikamenten und je nach Erkrankungsfall mit einem Malaria-Medikament oder mehreren Medikamenten in kombinierter Form (Tab. 2). Die Verabreichung durch den Arzt führt bei optimaler Dosierung und Behandlungsdauer zum Abtöten der Malaria-Parasiten. Bei der Behandlung von nichtkomplizierter Malaria ist eine stationäre Aufnahme in den Endemiegebieten nicht unbedingt notwendig. Bei der komplizierten und zerebralen Malaria ist eine stationäre Aufnahme notwendig. Neben der Chininbehandlung ist eine unterstützende Therapie in Form von intensivmedizinischer Überwachung, Bilanzierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts, Hämodialyse, endotracheale Intubation (PEEP) und eventuell die Durchführung von Austauschtransfusion bei exzessiver Parasitämie nötig.

Die Therapie mit Chinin wird empfohlen bei einer Parasitämie über 2%. Chinin wird in schweren Malariafällen in Form einer intravenösen Infusion appliziert. Die Applikation (0,9% NaCl und 5% Glucose) von Chinin erfolgt über 4 Stunden. Bei Auftreten von Komplikationen (Nierensuffizienz oder Hämodialyse) soll die Therapie angepasst werden (Sharma et al. 1989). Bei einer Besserung des klinischen Zustands eines Patienten kann auf orale Medikation umgestellt werden (Fleischer et al. 1995). Während oder nach einer Chinintherapie können Komplikationen wie hyperinsulinämische Hypoglykämie, Tinnitus, Übelkeit sowie Hör- und Sehstörungen auftreten.

Tab. 2: Malaria-Medikamente, Nebenwirkungen und Besonderheiten nach Stich und Schlitzer (2008).

Malaria-Medikament	Nebenwirkungen	Anwendung
Chloroquin	Übelkeit, Akkomodationsstörungen und Corneatrübung	Bei Malaria Verdacht
Mefloquin	Depression, Halluzination, Paranoia und Suizidgefährdung	Nicht für Patienten mit Krampfanfällen und neuropsychiatrischen Erkrankungen
Atovaqoun/ Proguanil	Selten: Kopfschmerzen, Übelkeit und Verdauungsstörungen	Bei Resistenzen gegen Chloroquin, Mefloquin
Artemether/ Lumefantrin	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Verdauungsstörungen	Zur Behandlung der M. tertiana nicht geeignet
Chinin	Hyperinsulinämische Hypoglykämie, Tinitus, Übelkeit, Hör- und Sehstörungen	Bei schwerer Malaria

Resistenzentwicklungen

In den sechziger Jahren wurden die ersten Resistenzen gegen Malaria-Medikamente in Südamerika und Südostasien festgestellt (Moore und Lanier 1961). Die Resistenz gegen Malaria-Medikamente betraf in erster Linie Chloroquin und hat sich sehr rasch in allen Gebieten mit *P. falciparum* ausgebreitet (Wernsdorfer und Payne 1991). Die ersten Fälle von Chloroquinresistenz in Afrika wurden in Kenia (Fogh et al. 1979) und Tansania (Campbell et al. 1979) registriert. Verschiedene Faktoren haben die Resistenz gegen Malaria-Medikamente begünstigt. Dazu zählt der häufige Einsatz der Medikamente, Selbstmedikation und inadäquate Dosierung (Wernsdorfer 1994). In vielen afrikanischen Ländern erfolgt die Malariatherapie in Form von Überdiagnose und Übertherapie. Bei Auftreten von Symptomen wie Fieber wird in den meisten Fällen ein Malaria-Medikament verabreicht (Olivar et al 1991, Sowunmi und Akindele 1993). Die Übertherapie führte zum Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Blut und damit zu einer vermehrten Resistenzentwicklung (Olivar et al 1991; Sowunmi und Akindele 1993). Chloroquin galt als eines der am häufigsten konsumierten Medikamente weltweit (Foster 1994). Im Jahr 1980 betrug der Verbrauch von Chloroquin rund 190 Tonnen in Afrika (WHO 1990). Die Chloroquinresistenz ist auch für die höhere Mortalität, vor allem bei Kleinkindern in afrikanischen Ländern verantwortlich (Trape

2001). Resistente *P. falciparum*-Stämme wurden auch im Zentral-Sudan registriert, was die Anpassungsfähigkeit des Erregers widerspiegelt (Ibrahim et al. 1991, Menegon et al. 2010).

1.1.5. Malaria in Afrika

Rund 50 Länder Afrikas sind von Malaria befallen, davon liegen 47 südlich der Sahara und drei Länder in Nordafrika (Ägypten, Marokko und Algerien), wo Malaria durch residuale und gelegentliche Übertragung auftritt. Etwa 694 Mio. Menschen in Afrika sind mit dem Risiko bedroht, an Malaria zu erkranken (Abb. 2). Am stärksten betroffen sind Nigeria, die demokratische Republik Kongo, Uganda, Äthiopien und Tansania. Diese fünf Länder weisen 47% aller Malariafälle und 50% der gesamten Malariasterblichkeit auf. Rund 30% der Bevölkerung, die von Malaria betroffen sind, lebt in Nigeria und in der demokratischen Republik Kongo (WHO 2008). In Burkina Faso beispielsweise ist Malaria endemisch mit einem Vorkommen von 80-95% (Stich et al. 2006).

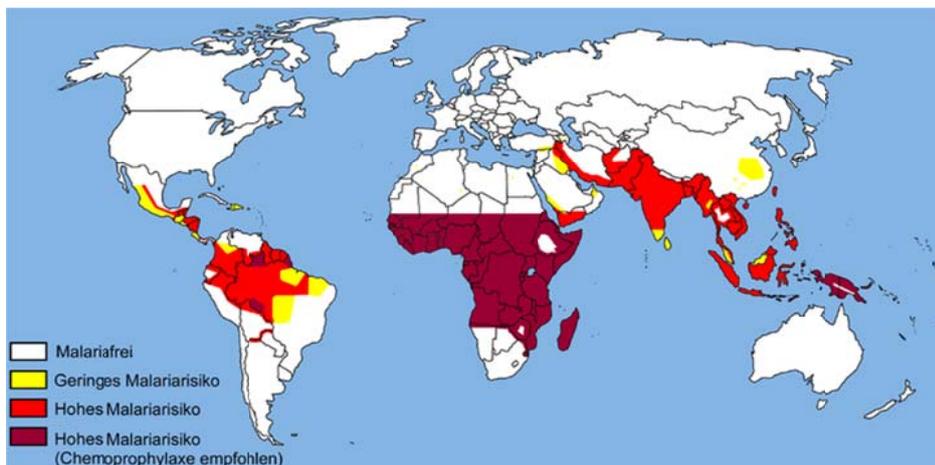


Abb. 2: Die globale Verbreitung von Malaria, Stand 2005. (Quelle: Internet, siehe Literaturverzeichnis)

Die Malaria-Übertragungswege in den Ländern Afrikas sind sehr heterogen. In Regionen mit intensivem Malaria-Vorkommen entwickeln die Menschen häufig eine Immunität. Risikogruppen stellen vor allem Kinder und Schwangere dar, bei denen der Malaria-Verlauf schwerer ist und mit dem Tod enden kann. Jeder fünfte Todesfall bei Kindern unter fünf Jahren ist durch Malaria verursacht (Rowe et al. 2006). Jeder dritte Todesfall bei Schwangeren ist durch Malaria bedingt (WHO 2004, Snow et al. 1999). Eine Malaria-Infektion bei Schwangeren führt zur Anämie bei der Mutter, Frühgeburten, verringertem Geburtsgewicht und Steigerung der Kinds-Mortalität. Die Chloroquin-Resistenz von *P. falciparum* stellt ein wesentliches Problem in der Bekämpfung der Malaria in Afrika dar. Dazu kommen schlechte sozioökonomische Entwicklung, Armut, mangelhafte Wohnverhältnisse, unzureichende Gesundheitsversorgung, begrenzte Umsetzung und mangelnde Effektivität

der Malaria-Bekämpfung. Laut WHO sind die finanziellen Möglichkeiten für eine effektive Bekämpfung der Malaria weiterhin ungenügend (WHO 2005).

Da die Länder mit endemischem Malaria-Vorkommen zu den ärmsten der Welt gehören, kann eine flächendeckende Bereitstellung von Antimalariamitteln, die Ausbildung von Personal, die Finanzierung von Mitarbeitern im Gesundheitswesen sowie Überwachung- und Evaluationssysteme meist nicht geleistet werden. Trotz der Aufstockung der internationalen Finanzierung in den vergangenen fünf Jahren im Kampf gegen Malaria bestehen in den endemischen Regionen immer noch Finanzierungslücken (Tab. 3). In Afrika beispielsweise gab es eine Finanzierungslücke von 1.577 Mio. US-Dollar in den Jahren 2007 bis 2009. Weitaus dramatischer fällt die Finanzierungslücke für die Region Asien / Pazifik mit 2.504 Mio. US-Dollar auf. In Lateinamerika werden 49 Mio. US-Dollar, im Nahen Osten und in Eurasien sogar 96 Mio. US-Dollar für eine effektive Malaria-Bekämpfung benötigt.

Tab. 3: Aktuelle Ausgaben und erforderlicher Finanzbedarf nach Region in Mio. US-Dollar (WHO).

Mio. US-Dollar	Ausgaben	Lücke	Finanzbedarf		
	2007	/	2009	2010	2010-2020
Afrika	622	1.577	2.199	2.686	2.291
Asien/ Pazifik	217	2.504	2.721	3.008	2.467
Lateinamerika	178	49	227	261	224
Naher Osten/Eurasien	92	96	188	226	147
Gesamt	1.109	4.226	5.335	6.180	5.129

Der weltweite Aktionsplan der WHO „Rollback-Malaria“ soll eine malariefreie Zukunft gewährleisten (WHO 2001). Dieser strategische Bekämpfungsplan wird in 30 Ländern umgesetzt, in denen die Krankheit endemisch auftritt. Etwa 65 internationale Institutionen und über 250 Experten verschiedener Fachbereiche sind an dieser Aktion beteiligt. Der Aktionsplan „Roll-Back-Malaria“ setzt auf drei Säulen: (i) Die Informations-Säule soll einen umfassenden Überblick über das globale Malaria-Vorkommen, die Malaria-Inzidenz und die Malaria-Bekämpfungsmaßnahmen ermöglichen. (ii) Die Beratungs-Säule soll effektive Präventionsmaßnahmen und Behandlungsmittel für Malaria-erkrankte Menschen gewährleisten. (iii) Die Finanzierungs-Säule soll jährliche Budgets in Form von Basispaketen für Maßnahmen einer globalen Malaria-Bekämpfung bereitstellen.

Die Aktion „Rollback-Malaria“ definiert sich durch folgende Maßnahmen: Zum einen sollen mit Insektiziden behandelte Moskitonetze während des Schlafs eingesetzt werden. Die chemisch behandelten Moskitonetze schützen den Menschen in Malaria-Endemiegebieten vor Stechmücken und damit vor den Malariaüberträgern. Weiterhin wird einen großer Wert auf das Einsprühen von Wohnräumen und Innenwänden mit Insektiziden gelegt. Darüber hinaus wird eine vorbeugende Behandlung während der Schwangerschaft empfohlen, da Schwangere einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt sind. Die Bekämpfung des Mosquitos als Krankheitsüberträger im primären Stadium spielt bei der Aktion „Rollback-Malaria“ eine Schlüsselrolle. Es sollen Larvizide und Techniken des Umweltmanagements wie beispielsweise das Einsprühen von Wasserflächen eingesetzt werden. Sowohl die gründliche körperliche Untersuchung als auch die parasitologische Diagnose, mikroskopisch oder anhand von Schnelltests, gelten als wesentliche Schritte auf dem Weg zur Therapie. Wirksame Antimalariamittel wie mit Artemisinin-kombinierte Therapie für *P. falciparum* und Chloroquin sowie Primaquin für *P. vivax* sollen den Patienten schnellstmöglich zur Verfügung gestellt werden (Malik et al. 2006).

Malaria im Sudan

Malaria steht an der Spitze der zehn meist vorkommenden und nicht stationär behandelten Erkrankungen im Sudan. Es erkrankten 7,5 Mio. Menschen pro Jahr an Malaria und 35.000 Menschen davon sterben jährlich (WHO 2001). Malaria-Infektionen gelten als Hauptursache für ein geringes Geburtsgewicht bei Kindern, welches bei 18% aller Kinder auftritt (Taha et al. 1995). Etwa 94% der Schwangeren mit Malaria entwickeln ernsthafte Komplikationen, die in 37% aller Fälle tödlich verlaufen (Dafalla et al. 2003). Nach dem Jahresbericht des sudanesischen Gesundheitsministeriums (FMOH 2001) sind 17-44% der ambulant behandelten Krankheitsfälle, 10-36% der stationären Aufnahmen und 10-15% der stationären Todesfälle auf Malaria zurückzuführen. Die Mortalität in Folge einer Malaria-Infektion beträgt 1-7%.

Die Malaria-Infektion unterscheidet sich in den verschiedenen Teilen des Sudan bezüglich des Vorkommens, der Dauer und dem Befall (Tab. 4). In den nördlichen, östlichen und westlichen Teilen des Sudan ist die Malaria mäßig vorhanden und kommt in erster Linie saisonal epidemisch vor. Im südlichen Sudan ist Malaria beständig und endemisch. 90% der Infektionen werden durch *P. falciparum* übertragen. In der Hauptstadt Khartoum werden jedoch 15% der Malariafälle durch *P. ovale* und *P. vivax* verursacht (Elsayed et al. 2000). Der wichtigste Malaria-Vektor im Sudan ist *Anopheles arabiensis*. In den südlichen Teilen des Sudan sind darüber hinaus *Anopheles gambiae* und *Anopheles funestes* als Malariaüberträger zu finden.

In der Elgeziera-Region im Zentral-Sudan erkrankt ein Kind mehr als dreimal im Jahr an Malaria. Bei Schulkindern ist eine mehrfache Abwesenheit vom Schulunterricht die Folge. Erwachsene mit einer Malaria-Infektion sind bis zu 22% im Jahr arbeitsunfähig (WHO 1996). Die finanziellen Therapiekosten bei einer unkomplizierten Malaria liegen zwischen 5,2 und 17,2 US-Dollar pro Person (Abdel-Hameed 2001).

Tab. 4: Malaria-Epidemiologie im Sudan (modifiziert nach WHO 2010, RBM, Country Profiles).

Geographische Region und Populationsdichte	Verbreitungs-Risiko	Interventionstechniken
Wüstenrandgebiete (500.000)	Nicht vorhanden	Epidemiologische Dokumentation
Flussnahe Regionen (1.500.000)	Moderat-hoch, saisonal bedingt	Epidemiologische Früh-Warnsysteme und schnelle medizinische Versorgung
Dörfliche Regionen Darfur, Kordofan, Nilgebiete, Sinnar, Elgeziera, Gedarif, Kassala und Khartoum (14.000.000)	Niedrig-mäßig, saisonal bedingt	Verteilung von Moskitonetzen
Großstädte Khartoum, Port Sudan, Wad Medani (9.000.000)	Niedrig, saisonal bedingt	Epidemiologische Früh-Warnsysteme und schnelle medizinische Versorgung, Umweltmanagement
Bewässerungsgebiete Elgaziera, Elrahad, Kinana, Asalaia, West-Sinnar, Neue-Hallfa und Elzidab, Alsuki, Khashm- Elgirba (3.500.000)	Niedrig-mäßig, saisonal bedingt	Einsprühen von Wohn- und Innenräumen, Verteilung von Moskitonetzen

Im Folgenden sind die Meilensteine der Malaria-Bekämpfung im Sudan dargestellt (Abb. 3). Zwischen 1970-1990 waren erhebliche Rückschläge in der Malariabekämpfung zu verbuchen. Khartoum, früher fast gänzlich frei von Malaria, litt zunehmend unter dieser Erkrankung mit mehr als 700.000 jährlich registrierten Fällen zwischen 1998 und 2001. Im Jahr 1998 wurde ein Konzept für die Malaria-Bekämpfung und -Kontrolle von Seiten der Regierung mit Hilfe der WHO-Finanzierung entworfen. Dazu wurde im Jahr 2001 ein nationales Bekämpfungs-Programm für die nächsten zehn Jahre entwickelt. Das Programm hatte das Ziel, die Regionen Khartoum und Elgaziera malariafrei zu machen.

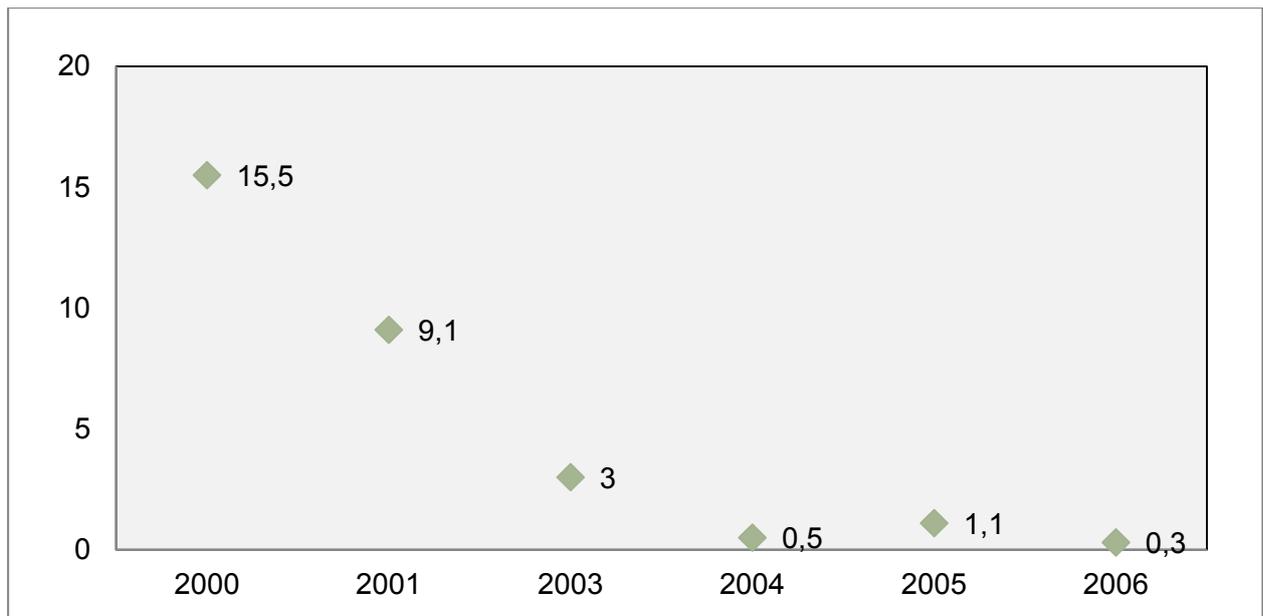


Abb. 3: Prävalenz von Malaria-Befall pro 1000 Menschen von 2000-2006 in Khartoum, Sudan (modifiziert nach WHO 2010, RBM, Country Profiles).

Die „Khartoum Malaria free Initiative“ (KMFI) basiert auf der Kontrolle der Malaria in der Hauptstadt Khartoum und konzentrierte ihre Arbeiten auf frühe Diagnose und effektive Therapie. Die Vektorkontrolle fokussierte sich auf die Kontrolle des Malariaüberträgers im Larvenstadium. Bisherige Daten und Ergebnisse der KMFI zeigen einen eindeutigen Rückgang der Erkrankungs- und Todesfälle an Malaria in dieser Region (Abb. 3). Die „Elgaziera Malaria free Initiative“ (GMFI) hat eine Tradition in der Malaria-Bekämpfung. Sie erfolgte vor allem durch Einsprühen von Wohn- und Innenräumen. Momentan erfolgt die Umsetzung durch frühe mikroskopische Diagnose, wirksame Malaria-Therapie, Vektorkontrolle der Larven und die Verwendung von imprägnierten Moskitonetzen. Durch die GMFI wurden in diesem Gebiet Erfolge in Form von Reduktion der Fälle an Malaria-Morbidität und Malaria-Mortalität dokumentiert. So erkrankten im Jahr 2004 nur noch 0.14% der Menschen in Elgaziera Region in 2004 und 0.3% in der Region um Khartoum in 2006 an Malaria.

Eine andere, sehr hilfreiche Maßnahme der Malaria-Bekämpfung und -Eliminierung findet seit einigen Jahren am „Blue Nile Research Institute for Communicable Diseases“ in Wad-Medani statt (siehe homepage <http://bnnicd.org/>). Diese Institution unter der wissenschaftlichen Leitung von B.Y.M. Nour kümmert sich um die Ausbildung von Fachpersonal zur Malaria-Kontrolle in einem Forschungsprogramm des Sudan und vielen weiteren von Malaria betroffenen Ländern. Es werden Kurse zu den Themen Malaria,

Entomologie und Vektorkontrolle angeboten. Studierende können einen Masters oder PhD-Titel erhalten.

1.2. Diabetes

1.2.1 Hintergrund

Diabetes mellitus ist eine chronische, zum Teil erbliche Stoffwechselerkrankung mit einer Erhöhung des Nüchtern- und Blutglucose-Spiegels nach Nahrungsaufnahme und wird in zwei Haupttypen eingeteilt: Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes (Kerner et al. 2001). Das Wort „Diabetes“, aus dem Griechischen stammend, bedeutet ursprünglich „hindurchgehend, hindurchfließend“ aufgrund eines vermehrten Harnflusses und wurde später als Ausfluss oder Harnruhr bezeichnet. Das lateinische Wort „mellitus“ bedeutet honigsüß. Die Wörter „Diabetes mellitus“ bedeuten also „honigsüßer Durchfluss“, da die Erkrankung zum einen mit einer vermehrten Harnausscheidung und zum anderen mit einer Glucose-Ausscheidung in Urin verbunden ist. Der englischer Mediziner und Naturphilosoph Thomas Willis beschreibt im 17. Jahrhundert den Geschmack des Urins von Diabetikern und bezieht den süßen Geschmack auf die Erkrankung „Diabetes mellitus“. In dieser Zeit war das Abschmecken des Urins die einzige Möglichkeit, um die Diabetes-Erkrankung zu diagnostizieren.

Im Jahr 1869 entdeckt der Berliner Pathologe Paul Langerhans eine inselartige Zellansammlung im humanen Pankreas. Diese speziellen Formationen wurden später „Langerhanssche Inseln“ genannt, da er sie erstmalig wissenschaftlich dokumentiert hatte. Zwanzig Jahre später wurde durch die Internisten Joseph Freiherr von Mering und Oskar Minkowski der Zusammenhang zwischen dem Pankreas und Diabetes mellitus erkannt. Beide Mediziner entfernten operativ einem Hund den Pankreas und erzeugten dadurch künstlich Diabetes mellitus. 1916 stellte Nicolae Paulescu einen Pankreasextrakt her und beschrieb dessen Blutglucose-senkende Wirkung bei einem diabetischen Hund. Im Jahr 1921 gelang es auch den kanadischen Physiologen Frederick Grant Banting und Charles Herbert Best, Insulin aus Pankreasgewebe zu gewinnen und es einem Hund zu injizieren, bei dem der Pankreas zuvor operativ entfernt wurde, wofür sie zwei Jahre später den Nobel-Preis bekamen. Im Jahr 1922 wurde der erste Mensch mit Insulin behandelt, im Jahr 1960 konnte die chemische Struktur des Insulins entschlüsselt werden und im Jahr 1976 gelang zum ersten Mal die Umwandlung von Schweineinsulin in Humaninsulin. Seit 1979 wird das Humaninsulin gentechnologisch hergestellt.

Bei der Diabetes-Erkrankung kommt Glucose eine Schlüsselrolle zu. Glucose ist ein wichtiger Energieträger im Blut des Menschen. Eine besondere Rolle spielt Glucose bei den Zellen des Gehirns, der Muskeln und den Erythrozyten. Nach einer Mahlzeit wird bei gesunden Menschen das Hormon Insulin aus der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) freigesetzt. Das Insulin hat die Aufgabe, Glucose aus dem Blut in die Körperzellen

aufzunehmen und als Energiedepot zu speichern. Bei Menschen mit gestörtem Glucose-Haushalt, wie z. B. Diabetikern, wird entweder nur zu wenig oder gar kein Insulin aus dem Pankreas freigesetzt und in das Blut abgegeben. In diesem Fall wird unzureichend Glucose vom Blut in den Geweben und Organen aufgenommen und in deren Zellen gespeichert.

Der orale Glucose-Toleranz-Test (OGTT) ist eine besondere Testform, die beispielsweise bei Schwangeren durchgeführt wird oder um unklare Ergebnisse von Blut- und Harnuntersuchungen zu überprüfen (Tab. 5). Vor der Durchführung eines OGTT wird der Blutglucose-Wert im Nüchternzustand gemessen. Danach wird der zu testenden Person Glucoselösung (75g Glucose in 250-300 ml Wasser gelöst) oral verabreicht. Die Testperson darf sich frei bewegen, aber körperliche Belastung und Schlaf sollen vermieden werden. Nach zwei Stunden wird erneut die Konzentration von Glucose im Blut bestimmt. Anhand der Werte in Tab. 5 ist zu erkennen, in welchen Bereichen sich die Blutglucose-Werte bei einem gesunden Menschen bzw. Diabetes-Erkrankten bewegen. Bei gesunden Menschen ist ein Blutglucose-Wert von $< 6,1$ mmol/l im nüchternen Zustand und von $< 7,8$ mmol/l im nicht-nüchternen Zustand abzulesen. Ein Blutglucose-Wert von $\geq 7,0$ mmol/l im nüchternen Zustand und von $\geq 11,1$ mmol/l im nicht-nüchternen Zustand deutet beim Menschen auf eine Diabetes-Erkrankung hin.

Tab. 5: Blutglucose-Werte (nüchtern und nicht-nüchtern) mittels des OGTT-Tests bei Menschen im Normalzustand, bei einer Störung und bei Diabetes mellitus in mmol/l. (modifiziert nach den Diabetes-Leitlinien, DDG 2009).

Zustand	Nüchtern (mmol/l)	Nicht-nüchtern (mmol/l)
Normalzustand	6,1	7,8
Störung	6,1-7,0	7,8-11,1
Diabetes mellitus	$> 7,0$	$> 11,1$

Hypo-, Normo- und Hyperglykämie

Eine Hypoglykämie tritt bei Blutglucose-Werten unter dem Normalbereich zwischen 2,8-3,3 mmol/l bei gesunden Menschen gelegentlich und bei länger als 24 Stunden andauerndem Fasten regelmäßig auf (Tab. 6). Blutglucose-Werte über 3,3 mmol/l schließen eine akute Hypoglykämie aus, nicht jedoch eine Unterzuckerung im Sinne einer

Unterversorgung. Eine Normoglykämie liegt bei einem Blutglucose-Wert zwischen 3,3-6,1 mmol/l vor. Der Blutglucose-Wert steigt postprandial in der Regel bis 7,8 mmol/l an. Übersteigt der Blutglucose-Wert die Grenze von 9,9 mmol/l, schaffen es die Nieren nicht mehr, Blutglucose auszufiltern. Die Glucose wird im Urin nachweisbar (Glukosurie) und somit befindet sich der betroffene Mensch im hyperglykämischen oder diabetischen Zustand.

Tab. 6: Nüchtern- und nicht-nüchtern-Blutglucose-Werte in verschiedenen glykämischen Zuständen in mmol/l. (Diabetes-Leitlinien, DDG 2009).

Bezeichnung	Nüchtern (mmol/l)	Nicht-nüchtern (mmol/l)
Hypoglykämie	< 3,3	/
Normoglykämie	3,3-6,1	< 7,8
Hyperglykämie	> 7,0	> 9,9

Das Hormon Insulin wird in den Langerhansschen-Inselzellen der Bauch-Speicheldrüse (Pankreas) produziert. Bei Bedarf, etwa nach den Mahlzeiten, wird Insulin in das Blut ausgeschüttet. Die Abgabe des Insulins an das Blut löst verschiedene Reaktionen im Körper aus. Neben der Aufnahme der Glucose aus dem Blut in die Zellen des Muskels- und Fettgewebes wirkt Insulin weitgehend auf die Förderung der Glucosespeicherung in Form von Glykogen in den Muskel- und Leberzellen. Dadurch hemmt Insulin den Aufbau von Blutglucose aus Proteinfragmenten, auch Glukoneogenese genannt. Insulin wirkt auch fördernd auf den Fett- und Proteinaufbau im Muskel- und Fettgewebe und gilt somit auch als Wachstumsfaktor. Für den Glucosehaushalt führt eine übermäßige Insulin-Freisetzung zu Hypoglykämie. Eine zu geringe Insulin-Freisetzung beeinträchtigt die Glucose-Aufnahme aus dem Blut in die Muskel- und Fettzellen. Überschüssige Glucose, die nicht verstoffwechselt werden kann, wird zwangsläufig nach Überschreiten der Nierenschwelle mit dem Urin aus dem Körper entfernt (Glukosurie). Die Glukosurie gilt neben erhöhten Glucoserwerten im Blut als aussagekräftiger Indikator für Diabetes mellitus.

Bei Menschen, bei denen keine Diabetes- oder Pankreaserkrankung vorliegt, ist die Insulin-Freisetzung in der Regel normal (Tab. 7). Eine übermäßige Insulin-Freisetzung kommt jedoch auch bei Pankreas-gesunden Menschen vor und kann zu Hypoglykämie führen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen eine Pankreasschädigung vorliegt, kann nur zu wenig oder gar kein Insulin freigesetzt werden. Es wird berichtet, dass Malaria bei Nicht-Diabetikern häufiger zu Hypoglykämie führt (Shalev 1991). Da die Malaria-Patienten ohne

Diabetes mellitus über einen intakten Pankreas mit normaler und aktiver Insulin-Freisetzung verfügen, besteht die Hypothese, dass ein hypoglykämischer Zustand durch eine übermäßige Insulin-Freisetzung während der Malaria-Erkrankung bedingt ist.

Tab. 7: Referenzbereiche für Insulin bei verschiedenen Belastungssituationen. (Quelle Internet, siehe Literaturverzeichnis)

Ist-Zustand	Bereich (mU/l)	Bereich (pmol/l)
Nach 12-Stunden Fasten	6-25	36-150
Nach 3-Tagen Fasten	< 6	< 36
Stimulation durch Glucose/ Glukagon	bis 200	bis 1200

Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) liegt unterhalb des Magens, wiegt 80-120 g, ist etwa 15 cm lang, 5 cm breit und 2-3 cm dick. Zum einen werden täglich etwa 0,5-3 l Verdauungs-Enzyme gebildet und in den Zwölffingerdarm (Duodenum) abgegeben, zum anderen werden im Pankreas das Hormon Insulin, aber auch sein Gegenspieler Glukagon produziert. Insulin wird in den β -Zellen oder Langerhansschen-Inselzellen des Pankreas hergestellt. Die Inselzellen sind inselartig angeordnet und über die ganze Länge des Pankreas verteilt. Die größte Anzahl der Inselzellen ist im Schwanz des Pankreas zu finden.

Die Apoptose der β -Zellen spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung von Diabetes, da ein Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose der β -Zellen Diabetes hervorrufen kann. Der Erhalt der β -Zellmasse gelingt durch die Proliferation von bereits differenzierten β -Zellen und eine Differenzierung von Vorläuferzellen. Weiterhin spielt die Apoptose der Betazellen eine wichtige Rolle in der Entstehung von Diabetes. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind die β -Zellen um bis zu 50% reduziert (Butler et al. 2003). Als negative Regulatoren der Differenzierung von Betazellen konnten vier inaktivierende Mutationen in Genen identifiziert werden, die für die Transkriptionsfaktoren des Insulins kodieren. Dazu kommt, dass ein erhöhter Spiegel an freien Fettsäuren zum programmierten β -Zelltod führt. Dieser gilt für gesättigte Fettsäuren (Palmitat und Stearat), jedoch nicht für ungesättigte Fettsäuren (Oleat und Linoleat), (Eitel et al. 2002, 2003). Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen Nahrungsfetten und deren Einfluss auf die β -Zellen. Die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren korreliert mit der Entstehung von Typ-2-Diabetes (Meyer et al. 2001).

1.2.2. Ausprägungsformen

Typ 1 Diabetes mellitus (früher bezeichnet als IDDM = insulin dependent diabetes mellitus) tritt meist im Jugendalter auf. Dieser Diabetes-Typ, bekannt auch als juveniler Diabetes, entsteht durch chronische Entzündungen der Langerhans-Inseln im Pankreas, in denen das Hormon Insulin produziert wird. Die Entzündung bedingt einen absoluten Insulinmangel infolge der Zerstörung von bis zu 80% der β -Zellen der Langerhanschen-Inselzellen. Bisher sind die Ursachen für die Entzündung nur teilweise bekannt. Fast alle Typ-1-Diabetes-Patienten tragen spezielle Merkmale auf ihren weißen Blutkörperchen, die HLA-Merkmale DR 3 und DR 4 (Allolio und Schulte 2010). Deshalb wird eine genetische Veranlagung für die Erkrankung mit Typ-1-Diabetes angenommen. Die vererbaren Merkmale befinden sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Es gibt jedoch viele Menschen, die diese Erbinformationen tragen und nicht an Diabetes erkranken. Neben genetischen Faktoren, Umweltfaktoren wie Ernährung oder Infektionen und Einwirkung von Giftstoffen (z.B. Blausäure) spielen Autoimmunerkrankungen eine wesentliche Rolle bei dieser Erkrankung. Virusinfektionen wie Mumps, Masern, Röteln, Herpes, Cytomegalie und Influenza (Grippe) können Autoimmun-Reaktionen auslösen, bei denen Antikörper gegen das körpereigene Gewebe gerichtet werden. In diesem Fall sind es Inselzellantikörper (island cell antibody, ICA) gegen die insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas, die zu vollständiger Zerstörung der β -Zellen führen. Typ-1-Diabetes manifestiert sich, klinisch gesehen, über einen relativ kurzen Zeitraum hauptsächlich bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, daher der Name „juveniler Diabetes“. Der Typ-1-Diabetes wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 3-5% von den Eltern auf die Kinder vererbt. Sind beide Eltern Typ-1-Diabetiker, steigt das Risiko der Erkrankung auf etwa 20%. Geschwister von diabetischen Kindern haben ein eigenes Erkrankungsrisiko von mindestens 10% und bei eineiigen Zwillingen steigt das Risiko auf 35%.

Typ 2 Diabetes mellitus (früher bezeichnet als NIDDM = non insulin dependent diabetes mellitus) tritt mehrheitlich im mittleren und höheren Alter auf. Dieser Typ, bekannt auch als Alters-Diabetes, kann durch genetische Defekte, fortgeschrittene Pankreaserkrankungen, Endokrinopathien, Medikamente (z.B. Thiazid-Diuretika), Infektionen oder immunologische Störungen bedingt sein. Andere Faktoren wie z.B. Adipositas, körperliche Inaktivität, falsche Ernährung und familiäre Prädisposition spielen auch eine wichtige pathogenetische Rolle in der Erkrankung an Typ-2-Diabetes (Shaten et al. 1993). Die Ursache des Typ-2-Diabetes liegt in der angeborenen oder erworbenen Unempfindlichkeit gegenüber Insulin (Insulinresistenz) (Hube und Hauner 1999). Diese kann die Folge von dauerhaft überreicher Nahrungszufuhr oder Bewegungsmangel sein und führt häufig zu erhöhten Blutglucose-Konzentrationen. Die hohen Konzentrationen an Glucose im Blut lassen dann auch den

Insulinspiegel steigen. Als Reaktion darauf sinkt die Anzahl der Insulinrezeptoren an den Körperzellen und sie werden weniger empfindlich gegenüber Insulin (Stefan und Stumvoll 2002). Die Kombination von Insulinresistenz, gestörter Sekretionsgenetik und Wechselwirkungen verschiedener Umweltfaktoren (Bewegungsmangel, Adipositas) führen zu der Entstehung eines manifesten Typ-2-Diabetes (Ferranini 1998, Gericht 1998). Trotz einer Hyperinsulinämie reicht die Menge des Hormons nicht mehr aus, um die zirkulierende Blutglucose ausreichend zu senken. Es entwickelt sich ein so genannter "relativer Insulinmangel". Bei dem Versuch den Blutglucosespiegel zu reduzieren, arbeitet der Pankreas pausenlos, um noch mehr Insulin herzustellen. Die Inselzellen werden dabei so stark belastet, dass sie nach Jahren schließlich degenerieren und zugrunde gehen. Die genetische Veranlagung spielt auch eine Rolle bei der Erkrankung an Typ-2-Diabetes. Bei Kindern eines Elternteils mit Typ-2-Diabetes beträgt die Wahrscheinlichkeit eines späteren Typ-2-Diabetes bis zu 50%. Das Risiko für eineiige Zwillinge beträgt 100%.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe an Sonderformen des Diabetes: LADA (*latent autoimmune diabetes with adult onset*) ist eine Sonderform des Typ-1 Diabetes mellitus und tritt verzögert im erwachsenen Alter auf (Roll und Ziegler 1997). Bei LADA besteht, ähnlich wie bei Typ-1 Diabetes mellitus, ein absoluter Insulinmangel. Dieser Mangel ist das Resultat einer Autoimmunreaktion gegen die Langerhansschen Inselzellen. Als Indikator lassen sich Antikörper im Blut des betroffenen Patienten nachweisen. Ein absoluter Insulinmangel bei einem Patienten, der das 25. Lebensjahr überschritten hat, nicht übergewichtig ist und keine familiäre Disposition hat, deutet auf LADA hin. MODY (*maturity onset diabetes of the young*) ist eine Sonderform des Diabetes mellitus und beruht auf einem genetischen Defekt in den Langerhansschen-Inselzellen (Fajans et al. 2001). MODY tritt im Kindes- oder frühen Erwachsenen-Alter bei Patienten mit normalem Körpergewicht auf und betrifft 2 % der Diabetiker. Typisch für MODY ist eine Vererbung über drei Generationen bei erstgradigen Verwandten. Es sind genetisch sechs MODY-Typen (MODY-1, 2, 3, 4, 5 und MODY-6) mit verschiedenen Verlaufsformen zu unterscheiden (Allolio und Schulte 2010). MODY kann bei Verdacht durch einen genetischen Test verifiziert werden.

Eine Erkrankung an Diabetes mellitus kann in manchen Fällen durch die Folgen einer Schädigung des Pankreas entstehen (*Pankreopriver Diabetes*). Beim totalen oder partiellen Ausfall der Pankreasfunktion kommt es zwangsläufig zu einem Insulinmangel und damit zu Diabetes mellitus. Als Auslöser für den totalen Ausfall der Pankreas-Funktion kommt eine Pankreas-Entzündung (Pankreatitis) in Betracht, die unter anderem durch Alkoholmissbrauch oder Gallensteine, ein Pankreas-Karzinom, Mukoviszidose (Zystische Fibrose) sowie Hämochromatose verursacht sein kann.

Typisch für Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) ist ein erhöhter Blutglucose-Spiegel während der Schwangerschaft. Diese Sonderform des Diabetes tritt bei 3% der Schwangerschaften auf und verschwindet in den meisten Fällen nach der Schwangerschaft wieder (Girling und Dornhorst 1997). Bei betroffenen Frauen besteht ein Risiko von 45% in den darauffolgenden 10 Jahren an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Bei der nächsten Schwangerschaft steigt das Risiko auf 50% (Dornhorst und Rossi 1998). Erhöhte Blutglucose Werte bei der Mutter während der Schwangerschaft können beim Kind zu Makrosomie und Fehlbildungen, aber auch zu Fehlgeburten führen. Schwangerschaftsdiabetes muss deshalb sorgfältig kontrolliert und ggf. mit Insulin behandelt werden.

1.2.3. Krankheitsbild

Patienten mit Diabetes mellitus können Glucose nicht in ausreichender Menge in den zellulären Stoffwechsel einschleusen. Es kommt bei Ihnen zu einem Anstieg der Blutglucose-Konzentration über den Normalwert (3,9-6,7 mmol/l) im Serum, was wiederum eine Erhöhung des osmotischen Drucks und ein Überschreiten der Nierenschwelle von Glucose zur Folge hat. Ein typischer Indikator von Diabetes mellitus ist das Auftreten von Glucose im Urin eines Patienten. Daraus ergeben sich weitere typische Symptome, wie z.B. eine Polyurie und Pollakisurie, da Glucose im Harn eine gewisse Menge Wasser als Lösungsmittel nach sich zieht. Die folgende Dehydratation äußert sich unter anderem in einer schnellen Gewichtsabnahme. Die Steigerung des osmotischen Drucks führt zu einem starken Durstgefühl und einer Polydipsie. Weitere Symptome eines Diabetes mellitus sind Heißhunger, Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit, Juckreiz und Sehstörungen. Durch extreme Schwankungen zwischen hohen und niedrigen Glucose-Konzentrationen im Blut kommt es bei Diabetikern häufiger zu lebensbedrohlichen Zuständen, die zu Bewusstlosigkeit führen. Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus, die unbehandelt bleiben, zeigen stark ausgeprägte Symptome. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus können die Symptome dagegen für lange Zeit verdeckt bleiben, sodass die Diabeteserkrankung zum Teil erst an ihren Spätfolgen erkannt wird.

Die Unterzuckerung (Hypoglykämie) ist eine übliche Komplikation bei Diabetikern. Eine Hypoglykämie kann als Nebeneffekt einer Malariainfektion bei Kindern (Krishna et al. 1994, Planche et al. 2003, Marsh et al. 1995, Taylor et al. 1988, White et al. 1987, Kawo et al. 1990), Schwangeren (White et al. 1983, Looareesuwan et al. 1985, Saeed et al. 1990) und bei Erwachsenen mit schwerer Malaria (Phillips 1989, Shalev et al. 1991) oder nach Chinin-Therapie auftreten (White et al. 1983). Wenn das Gehirn nicht mehr ausreichend mit Glucose versorgt wird, kann es zu einer lebensbedrohlichen Bewusstlosigkeit kommen

(hypoglykämischer Schock). Dieser liegt meist eine Überdosierung von Diabetes-Medikamenten mit Sulfonylharnstoffe oder Insulin zugrunde (Shorr et al. 1997), bzw. dem Unterlassen der täglichen Diabetes-Medikation oder Verzicht auf Mahlzeiten nach der Einnahme von Diabetes-Medikamenten. Auch Erkrankungen oder starker Alkoholkonsum können auslösende Ursachen sein. Eine Hypoglykämie kündigt sich an durch Warnzeichen wie Heißhunger, Schwäche, Unruhe, Schwitzen, Zittern, Müdigkeit, erweiterte Pupillen, Kopfschmerzen, Verstimmungen, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche, Herzrasen, Übelkeit, Erbrechen, und Verwirrtheit an (Brierley et al. 1995, Jaap et al. 1998). Bei diesen Symptomen sollte der Diabetiker seine Blutglucose-Werte kontrollieren und gegebenenfalls resorbierbare Kohlenhydrate wie Traubenzucker oder Obstsäfte zu sich nehmen.

Das Coma diabeticum resultiert nach erhöhter Blutglucose-Konzentration (Hyperglykämie). Das Coma diabeticum war vor Einführung der Insulin-Therapie Anfang der zwanziger Jahre die Todesursache Nummer eins für fast alle Patienten mit Typ-1-Diabetes und eine Vielzahl von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Mit Hilfe moderner Methoden zur Diabetes-Diagnostik und -Therapie kann das Coma diabeticum heutzutage weitgehend vermieden werden. Trotz moderner Fortschritte in den Industrieländern ist die Letalität aufgrund von diabetischem Coma mit 10% zu beziffern (Lebovitz 1995). In den Entwicklungsländern sterben immer noch deutlich mehr Patienten am diabetischen Koma, da eine Vielzahl an betroffenen Patienten entweder nicht diagnostiziert wird oder es an Medikamenten fehlt. Typische Symptome eines diabetischen Komats sind Durstgefühl, Polyurie, Nykturie, Abgeschlagenheit, Sehstörungen, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Verwirrtheit und Bewusstlosigkeit. Auslöser für das diabetische Koma sind meistens Infektionen, eine ausgelassene Insulin-Zugabe oder eine inadäquate Insulin-Dosis. Es werden die folgenden zwei Formen unterschieden, jedoch kommen auch Mischformen vor:

Vom ketoazidotischen Coma diabeticum betroffen sind in der Regel Patienten mit Typ-1-Diabetes als Folge einer Kombination aus Insulinmangel und vermehrter Ausschüttung von kontrainsulinären Hormonen, sogenannten Insulin-Antagonisten. Es kommt zu gesteigerter Glukoneogenese und Glykogenolyse bei reduzierter peripherer Glucose-Verstoffwechslung, was zu einer ausgeprägtem Hyperglykämie führt (Croxon 2001). Die gesteigerte Lipogenese beim ketoazidotisches Coma diabeticum führt zur Ketogenese und damit zu einer metabolischen Azidose. Die diabetische Ketoazidose äußert sich mit Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen (Alberti 1989), Polyurie, abdominelle Schmerzen in Form von Pseudoperitonitis, Kussmaul-Atmung und Acetongeruch. Es resultieren Komplikationen wie Volumenmangelschock, akutes Nierenversagen und Myokardinfarkt. Im zentralen Nervensystem kommt es zu unterschiedlich stark ausgeprägten

Bewusstseinsstörungen bis zur Bewusstlosigkeit und Koma. Die Therapie der Ketoazidose umfasst aufgrund der Dehydratation und Elektrolytentgleisungen eine ausgewogene Flüssigkeitszufuhr, um den Wasser-Elektrolythaushalt auszugleichen. Die Therapie umfasst zusätzlich intravenöse Insulin-Therapie mit Kochsalzlösung, Kaliumsubstitution und Bikarbonatzugabe zur Vermeidung einer metabolischen Azidose und dem Ausgleich eines sauren pH-Wertes.

Das nicht-ketoazidotische, hyperosmolare Coma diabeticum betrifft in der Regel Patienten mit Typ-2-Diabetes und ist durch ausgeprägte Hyperglykämie sowie Dehydratation ohne Ketose und Azidose gekennzeichnet (Croxon 2001). Ein hyperosmolares, diabetisches Koma entsteht durch einen relativen Insulinmangel, der zu einer verminderten peripheren Glucoseverwertung bei steigender hepatischer Glucosefreisetzung (hepatische Glukogenolyse) führt. Da bei Typ-2-Diabetes Patienten noch Insulin freigesetzt wird, führt das Insulin bzw. der Rest der kontrainsulinären Hormone dazu, dass eine Ketose durch Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe verhindert wird. Typische Auslöser für ein hyperosmolares Koma sind Infektionen, eingeschränktes Trinkverhalten, Durst, Diuretika-Therapie (Alberti 1989, Fonseca und Phear 1982) und die Zufuhr von glucosehaltigen Getränken, vor allem bei nicht vorbekannten Diabetikern. Ein Risiko besteht im Falle eines nicht diagnostizierten Diabetes und Infektionskrankheiten und ist mit einer hohen Mortalität verbunden (Gale et al. 1981). Typisch für Patienten mit einem hyperosmolaren Koma sind Blutglucose-Werte über 33,3 mmol/l und teilweise bis zu 55,5 mmol/l. Durch die ausgeprägte Glukosurie bei Patienten mit hyperosmolaren Koma entstehen Komplikationen wie Dehydratation, Elektrolytstörungen, Volumenmangelschock, akutes Nierenversagen und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Aufgrund des komplizierten Krankheitsverlaufs besteht ein hohes Risiko für Diabetiker mit Infektionen. Die Therapie des hyperosmolaren Koma beinhaltet eine Rehydratation mit physiologischer Kochsalzlösung, die intravenöse Insulinzufuhr und Kaliumsubstitution.

Infektionen sind bei Patienten mit Diabetes mellitus keine Seltenheit, treten mit erhöhtem Schweregrad auf und sind in den meisten Fällen mit Komplikationen verbunden (Mertens 2000). Das Risiko für eine höhere Mortalitätsrate bei Diabetikern mit Infektionen ist erhöht und umso größer, je schwerer die Infektionserkrankung ist. Es wird vermutet, dass die Überempfindlichkeit eines Diabetikers gegenüber Infektionskrankheiten zu einer gestörten zellvermittelten Immunität und damit zu Immunsuppression führt. Im Allgemeinen können folgende Infektionen bei Diabetikern klassifiziert werden: (1) Pulmonale Infektionen: Bei Diabetikern werden Infektionen häufiger durch *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Legionella pneumophila* ausgelöst. Die Folge ist meistens eine

Lungenentzündung, die ohne intensive Therapie und sorgfältige Behandlung zum Tod führen kann. (2) Urogenitale Infektionen: Aufgrund der unvollständigen Blasenentleerung bei Diabetikern und der höheren Glucose-Konzentration im Urin bietet die Harnblase ein optimales Milieu für den Hefepilz *Candida albicans*, welche zu Blasenentzündungen, begleitet von chronischen Bauchschmerzen, führen kann. Dazu kommen Infektionen des Nierenbeckens (Pyelonephritis) doppelt so häufig bei Diabetikern vor und begünstigen weiterhin die Entstehung schwerer Infektionen der oberen Harnwege. (3) Weichteil-Infektionen: Fuß-Infektionen (diabetischer Fuß) entstehen durch mangelnde Fußpflege bei Diabetikern und resultieren als Spätfolge im Zusammenhang mit peripherer Neuropathie und peripheren Gefäßerkrankungen (Haslbeck et al. 2000). Infektionen beginnen nach kleinen Verletzungen am Fuß, bilden Hautläsionen und dehnen sich in den Knochen aus. Die Folge ist die Entstehung von eitrigen Geschwüren, die unbehandelt Fußamputationen nach sich ziehen können. (4) Weitere Infektionen: Neben Infektionen bakterieller Herkunft zählen virale (Influenza, Hepatitis) und parasitäre (Malaria, Schistosomiasis) Infektionen, die zu Komplikationen bei Diabetikern führen können und eine ernsthafte Lebensbedrohung für betroffene Patienten darstellen.

Folgeerkrankungen

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste Erblindungsursache in Europa und den USA. Dauerhaft erhöhte Blutglucose-Werte bei Diabetikern stellen ein Risiko für die kleinen Blutgefäße dar (Hanefeld et al. 1996). Aufgrund der Durchlässigkeit ihrer Gefäßwände besteht die Gefahr einer Schädigung der kleinen Blutgefäße, wodurch Blutungen auftreten können. Außerdem kommt es zu Verdickungen an den Gefäßwänden, was zu Durchblutungsstörungen führen kann. Bei einer diabetischen Retinopathie kommt es zu Narbenbildungen im Augenhintergrund, die bis hin zur Erblindung führen (Aiello et al. 1998).

Rund 30-40% der Diabetiker entwickeln im Laufe der Jahre eine diabetische Nephropathie (Ritz und Orth 1999). Nach 25-jähriger Diabetesdauer entwickeln mehr als die Hälfte der Typ-2-Diabetes-Patienten eine chronische Proteinurie (Haslacher et al. 1989). Die Diagnose einer Proteinurie oder Albuminurie ist kein spezifischer Indikator für eine diabetische Nephropathie und kann durch Gefäßschaden, Nierenschaden, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Niereninfektionen und/ oder einer Therapie mit Diuretika entstehen (Ritz und Stefanski 1996). Es gibt Hinweise, dass die genetische Prädisposition eine Rolle bei der Entstehung spielt (Krolewski et al. 1995). Die Nierenschädigung kann zu einem Nierenversagen führen, mit der Konsequenz, dass ein Diabetiker dialysepflichtig wird. Eine weitere Folge der Nierenschädigung kann eine diabetesbedingte arterielle Hypertonie sein (Adler et al. 2000).

Neuropathische Beschwerden treten bei 37% der älteren Diabetiker auf (Mayne 1965). Nach 10 Jahren Erkrankungsdauer sind rund die Hälfte aller Diabetiker von einer diabetischen Neuropathie betroffen. Die permanent erhöhten Blutglucose-Werte führen in den kleinen Nerven zu Schädigungen, die mit Gefühlsstörungen, wie beispielsweise brennende Füße („burning feet syndrome“) verbunden sind (Gries et al. 2003, Haslbeck et al. 2000). Die Nervenschädigungen bei einer diabetischen Neuropathie umfassen Berührungs-, Schmerz-, Vibrationsempfinden und die Muskeleigenreflexe (Boulton et al. 2005). Diabetiker leiden häufiger unter Verstopfung, Bauchschmerzen, Sodbrennen, Blähungen und Durchfall (Bytzer et al. 2001). Durch das Auftreten von Beschwerden des Magen-Darmtrakts ist die Lebensqualität bei Diabetikern verringert (Talley et al. 2001).

Diabetes mellitus begünstigt das Entstehen von Arteriosklerose an den größeren Blutgefäßen (diabetische Makroangiopathie) (Coutinho et al. 1999). Bei erhöhten Cholesterinwerten, hohem Blutdruck, Übergewicht, und Nikotingenuss steigt das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Herzerkrankungen und Durchblutungsstörungen in den Beinen (periphere arterielle Verschlusskrankheit) (Willerson und Ridker 2004). Der Anstieg des makrovaskulären Erkrankungsrisikos ist mit höheren Blutglucose- bzw. HbA1c-Werten assoziiert (Selvin et al. 2004). Komplikationen können in Form von Folge-Erkrankungen wie z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, ischämisches Fußgangrän, arterielle Gefäßverschluss-Erkrankungen auftreten (Adler et al. 2002). Eine besondere Rolle spielt die Dauer des Diabetes in der Entstehung eines Schlaganfalls (Kuusisto et al. 1994).

Etwa 15% aller älteren Patienten mit Diabetes mellitus sind vom diabetischem Fuß-Syndrom betroffen. Nervenschäden und Durchblutungsstörungen in den Füßen führen zu nicht wahrgenommenen Druckbelastungen und starken Reibungen (Gardner et al. 2001). Bei Nichtbeachtung führt das zu offenen Wunden und Geschwüren (Watkins 2003). Erhöhte Blutglucose-Werte korrelieren mit eingeschränkter Leukozytenfunktion (Hostetter 1990). Entzündungen breiten sich schnell aus, kleine Wunden heilen schlecht und wenn die Blutversorgung gestört ist, droht die Amputation des betroffenen Gliedes (Standl et al. 1999 c). Vorbeugend gegen das diabetische Fuß-Syndrom sind tägliche Fußpflege und Fuß-Kontrolle nach Druckstellen und Verletzungen, ein sofortiger Arztbesuch bei Verletzungen jeder Art, strukturierte lokale Wundversorgung (Reike 1999) und das Tragen bequemer Schuhe.

Aufgrund von Durchblutungsstörungen können Potenzprobleme in Form einer Störung der sexuellen Erregbarkeit und Erektionsschwierigkeiten entstehen. Sexuelle

Funktionsstörungen treten bei 60% der männlichen Diabetiker auf (Lue 2000). Bei Frauen sind sexuelles Verlangen, Erregbarkeit und Lubrikation negativ betroffen (Enzlin et al. 1998, Enzlin et al. 2002). Weiterhin kann bei Frauen die Monatsblutung ausbleiben.

1.2.4 Therapie

Die Diagnose von Diabetes wird anhand von Blut- oder Urinproben gestellt. Der Blutglucose-Wert liegt bei gesunden Menschen im Nüchternzustand bei weniger als 6,1 mmol/l. Nach einer Mahlzeit erhöht sich der Blutglucose-Wert auf höchstens 7,8 mmol/l. Bei Diabetikern liegt der Blutglucose-Wert über 7 mmol/l im Nüchtern-Zustand und erreicht Werte über 11,1 mmol/l nach den Mahlzeiten. Erhöhte Blutglucose-Werte, die Ausscheidung von Glucose im Urin neben dem Auftreten von typischen Diabetes-Beschwerden (Polyurie, Nykturie und Polydipsie) sprechen für die Erkrankung an Diabetes mellitus. Die Untersuchung des HbA1c-Wertes dient der langfristigen Beobachtung von Diabetes mellitus und basiert auf dem Hämoglobin-Anteil, der eine Verbindung mit Glucose im Hämoglobinmolekül eingegangen ist (Glycosilierung). Der HbA1c-Wert liegt bei gesunden Menschen zwischen 4-6% und soll einen Wert von 6,5-7% nicht überschreiten (Tab. 8). Anhand des HbA1c-Wertes kann der Zustand eines Diabetes-Patienten bezüglich der Blutglucose-Werte für die letzten acht bis zwölf Wochen bestimmt werden.

Tab. 8: Zusammenhang zwischen HbA1c-Konzentration und durchschnittlicher Glucose-Konzentration nach Rohlfing et al. (2002).

HbA1c (%)	Plasmaglucose-Konzentration (mmol/l)
6	7,5
7	9,5
8	11,4
9	13,4
10	15,3
11	17,2
12	19,2

Mit Hilfe von Glucose-Teststreifen kann das Vorkommen von Glucose im Urin untersucht werden. Die Nierenschwelle für Glucose wird überschritten, wenn der Blutglucose-Wert über

9,9 mmol/l liegt. Da Glucose wasserlöslich ist, wird die überschüssige Glucose vom Körper über den Urin ausgeschieden. Im Urin ist auch das Auftreten von Ketonkörper nachweisbar. Die Ketonkörper, wie Acetacetat, β -Hydroxybutyrat und Aceton, werden in der Leber gebildet. Eine Ketonurie entsteht durch einen gestörten Kohlenhydratstoffwechsel in der Leber aufgrund eines Glykogenmangels. In diesem Fall reagiert der Körper mit einem vermehrten Fettstoffwechsel, damit der Bedarf an Energie gedeckt wird. Durch diesen Prozess werden Ketonkörper freigesetzt und über den Urin ausgeschieden.

Der Diabetiker kann je nach Schwere seiner Krankheit verschiedene Behandlungsmethoden erhalten. Am Anfang der Insulin-Therapie gab es nur die kurz wirkenden Insuline (Altinsulin). Im Jahr 1930 führte die Einführung des Verzögerungsinsulins zu einer entscheidenden Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, da sich durch die Kombination von schnellem und langsamem Insulin die Blutglucose-Konzentration sehr gut einstellen ließ. Insulin kann nicht in oraler Form verabreicht werden, da es von der Magensäure angegriffen und zerstört wird und muss daher injiziert werden. Während in der Vergangenheit drei bis vier Insulin-Injektionen am Tag nötig waren, reichen heutzutage ein bis zwei tägliche Insulin-Injektionen aus. Bei der konventionellen Insulin-Therapie werden schnelles und langsames Insulin in einem festen Mischverhältnis ein- bis zweimal täglich eingesetzt. Diabetiker im mittleren Alter zeigen eine gute Stoffwechseleinstellung und Therapiezufriedenheit (Kloos 2003). Nachteilig ist jedoch, dass der Patient seinen Tagesablauf, die Menge und den Zeitpunkt seiner Mahlzeiten strikt einhalten muss.

Die Weiterentwicklung von Insulinpräparaten und Applikationsformen ermöglichte die Einführung der sogenannten intensivierten Insulin-Therapie, bei der die Insulindosis ständig dem aktuellen Blutglucose-Wert anpasst wird. Die Therapie erfolgt nach dem Basis-Bolus-Prinzip und ahmt die natürliche, kontinuierliche Insulinsekretion des Pankreas nach. Diese wird zu Mahlzeiten gesteigert und bei körperlicher Betätigung vermindert. Zwei bis dreimal täglich gespritztes Verzögerungsinsulin bildet die Basis. Der erhöhte Insulinbedarf zu den Mahlzeiten wird zunächst errechnet und mit der zusätzlichen Injektion von schnell wirksamen Normalinsulin als "Bolus" abgedeckt. Erhöhte Blutglucose-Werte vor dem Essen können durch die zusätzliche Gabe von Normalinsulin gesenkt werden. Die intensivierte Insulin-Therapie erreicht eindeutig bessere Behandlungsergebnisse und eine verbesserte Lebensqualität als die konventionelle Insulin-Therapie.

Diabetes wird darüber hinaus medikamentös über Einnahme von Tabletten behandelt. Die Sulfonyl-Harnstoffe stimulieren die endogene Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas (Panten et al. 1996), wirken jedoch nur bei Patienten, die noch eine Restfunktion des Pankreas (Typ-2-Diabetes) aufweisen. Bei der Einnahme von Sulfonylharnstoffen muss

auf eine regelmäßige Ernährung geachtet werden, da ohne Kohlenhydratzufuhr gefährliche Unterzuckerung auftreten kann. Mit fortschreitender Erkrankung lässt die Wirkung nach und es muss zusätzlich Insulin gespritzt werden. Glinide haben eine kurze Halbwertszeit und dienen der kurzfristigen Stimulation der endogenen Insulinsekretion (Wolfenbuttel und Landgraf 1999). Sie wirken solange, wie die Inselzellen des Pankreas in der Lage sind, Insulin zu produzieren. Sie werden unmittelbar vor dem Essen eingenommen und können je nach Mahlzeit dosiert werden. Glitazone verbessern die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Insulin, vor allem in der Leber-, dem Muskel- und Fettgewebe und setzen dadurch die Insulinresistenz in diesen Geweben herab (Schatz und Massi-Benedetti 2000, Lebovitz et al. 2002). Die Aufnahmefähigkeit von Glucose in Muskeln wird gesteigert und die Blutglucose-Konzentration wird somit vermindert. Die sogenannten Guar-Präparate Acarbose und Miglitol quellen im Darm stark auf und erzeugen ein Völlegefühl. Dadurch wird weniger gegessen und somit gelangen entsprechend weniger Kohlenhydrate in den Darm. Sie haben die Hemmung von Alphaglukosidasen im Dünndarm, die Hemmung der Spaltung von Poly-, Oligo- und Disacchariden und deren Aufnahme vom Dünndarm in das Blut zur Folge (Scheen 1997). Metformin ist das meiste verwendete Antidiabetikum, greift an verschiedenen Stellen im Glucose-Stoffwechsel an, verzögert die Aufnahme von Glucose vom Dünndarm ins Blut, vermindert die hepatische Glukoneogenese, verbessert die Aufnahme von Glucose aus dem Blut in die Muskel- und Fettgewebe (Matthaei et al. 2000, Scheen 1997) und vermindert damit die Insulinresistenz, hemmt die Freisetzung der Glucose aus der Leber und wirkt appetithemmend.

Körperliche Aktivität und Sport sollten zur Tagesordnung eines Diabetikers gehören. Neben der Förderung von Herz- und Lungenfunktion hilft eine sportliche Betätigung bei der Regulierung der Insulinfreisetzung, der Cholesterin-Minimierung und der Stoffwechsel-Optimierung. Durch körperliche Aktivität können Patienten der Entstehung der mit Diabetes assoziierten Folgeerkrankungen vorbeugen. Darüberhinaus spielt eine diabetesgerechte Nahrungsmittelauswahl und ein gesundheitsbewusstes Ernährungsverhalten eine Schlüsselrolle bei der Therapie. Dieses Ziel ist erreichbar durch Gewichtabnahme, Reduktion des Alkoholgenusses und Nikotinverzicht. Als Basis für eine diabetesangepasste Ernährung dienen Ballaststoffe, magere Eiweiße und vitaminreiche kleine Mahlzeiten, die über den Tag verteilt sind. Auf fettreiche Ernährung, vor allem gesättigte Fettsäuren, soll verzichtet werden.

1.2.5 Diabetes in Afrika

Bis vor kurzem war Diabetes als Krankheit in Afrika kaum bekannt. Im Jahr 1994 lag die geschätzte Zahl an Diabetikern in Afrika bei 3 Mio. Menschen (Amos et al. 1997). Aktuelle Zahlen der WHO zeigen jedoch auf, dass die Zahl an Diabetikern weltweit von 171 Mio. auf 366 Mio. zunehmen wird und dass die stärkste Zunahme für Afrika erwartet wird (Wild et al. 2004). Die Population mit Diabetes südlich der Sahara wird wahrscheinlich von derzeitig 7 Mio. bis auf 19 Mio Menschen im Jahr 2010 ansteigen (Wild et al. 2004, Twei et al. 2010). Die Verbreitung von Diabetes variiert von etwa 1% der betroffenen Bevölkerung in Togo bis 10% im Nordsudan (Sobngwi et al. 2001). Bezüglich der Diabetes-Prävalenz sind deutliche Unterschiede zwischen ländlichen und städtischen Regionen zu bemerken. Während die Diabetes-Prävalenz in ländlichen Regionen bei etwa 1% liegt, wird sie in städtischen Regionen zwischen 1-6% beziffert. Diabetes ist heutzutage gleichermaßen häufig bei der schwarzen und bei der weißen Bevölkerung im selben Land anzutreffen (Mbanya et al. 1999). Die Mehrheit der afrikanischen Diabetes-Patienten (70-90%) hat Typ-2-Diabetes (Elbagir et al. 1998, Papoz et al. 1998). Diabetische Retinopathie betrifft rund 16-55% der Patienten mit Typ-2-Diabetes und wird bei 21-25% der neu diagnostizierten Patienten festgestellt (Mbanya und Sobngwi 2003, Sobngwi et al. 2003). Die Lebenserwartungen von Diabetikern, insbesondere von Kleinkindern mit Typ-1-Diabetes, liegen unter einem Jahr (Makame 1992, Castle und Wicks 1980).

Bei der zunehmenden Diabetes-Prävalenz in Afrika spielt die Urbanisierung eine übergeordnete Rolle. Zwar leben in Afrika derzeitig zwei Drittel aller Afrikaner auf dem Land, andererseits ist die Zahl der Menschen in den afrikanischen Städten von 1995-2000 um 4,3% angestiegen, was deutlich höher als die vergleichsweise 0,5% in den europäischen Städten ist (Aspray et al. 2000). Es wird prognostiziert, dass rund 70% der Menschen in Afrika bis zum Jahr 2025 in den Städten leben werden (Aspray et al. 2000). Die steigende Diabetes-Prävalenz ist eng mit dem Umzug der Menschen von den Dörfern in die Städte und den damit einhergehenden Veränderungen der täglichen Lebensgewohnheiten geknüpft. Bezüglich der Ernährung ist ein erhöhter Verbrauch von raffiniertem Zucker, gesättigten Fettsäuren und die abnehmende Zufuhr von Ballaststoff-reichen Nahrungsmitteln zu beobachten (Sharma et al. 1996, Mennen et al. 2000). Der Mangel an körperlicher Aktivität und die damit verbundene Insulinresistenz sind mit dem Leben in den Städten assoziiert. In ländlichen Regionen sind die Menschen zu Fuß unterwegs, dazu ist das Leben der Menschen durch große körperliche Aktivität und enormen Energieverbrauch gekennzeichnet (Alemu und Lindtjorn 1995). Die Fettleibigkeit in den Städten ist viermal so hoch wie in den ländlichen Regionen (Aspray et al. 2000). Bei Untersuchungen in Tanzania wurde eine stark Kohlenhydratreiche Nahrung bei Diabetikern festgestellt (Hoffmeister et al. 2002, 2005). Die

Ernährungsgewohnheiten sind vermutlich der Grund für das Übergewicht bei den Diabetikern in dieser Studie. Eine Rolle spielt auch die Lebenserwartung, die in den letzten Jahren rapide angestiegen ist. Während die Lebenserwartung eines Kameruners im Jahr 1960 noch bei 35 Jahren lag, hat sich diese im Jahr 1990 auf 55 Jahre verbessert. Diese Veränderungen in der Alterspyramide sind ein weiterer Grund für die starke Zunahme von Patienten mit Typ-2 Diabetes in Afrika (King et al. 1998).

Die zunehmende Diabetes-Prävalenz in Afrika südlich der Sahara schafft ernstzunehmende ökonomische Herausforderungen für die betroffenen Patienten und die Gesundheitssysteme dieser Länder. Insulin ist in vielen Entwicklungsländern nicht leicht zu erhalten (McLarty et al. 1994, Deeb et al. 1994). In einer Befragung hat ergeben, dass Insulin in 25 afrikanischen Ländern nicht mal in den städtischen Krankenhäusern vorhanden war. Nur in fünf afrikanischen Ländern war Insulin in ländlichen Regionen erhältlich (McLarty et al. 1994). In einigen Ländern ist eine Insulin-Therapie nicht einmal auf der nationalen medizinischen Liste erwähnt (Alberti 1994). In Tansania macht die Behandlung der Diabetes-Komplikationen ein Drittel der Kosten in der Ambulanz des Krankenhauses in der Hauptstadt aus. Die jährlichen Behandlungskosten liegen bei 138 US Dollar pro Diabetes-Patient und sind damit 19x höher als die Summe, die von der Regierung pro Patient zur Verfügung gestellt wird (WHO 2006). In Mali liegt die durchschnittliche finanzielle Belastung für einen Diabetes-Patient bei 21 US Dollar pro Monat, was etwa 70% des durchschnittlichen Einkommens eines erwerbstätigen Menschen entspricht (Yudkin 2000). Eine Versorgung mit Insulin kostet ca. 160 US Dollar pro Jahr (Yudkin 2000). Leider stellen Regierungen und Gesundheitseinrichtungen jährlich weniger als 2 US Dollar für die Diabetes-Behandlung zu Verfügung. Die Medikamentenkosten für eine Diabetes-Behandlung sind dem wöchentlichen Einkommen einer Familie gleichzusetzen, wenn dies überhaupt vorhanden ist.

Diabetes im Sudan

Im Sudan stellt Diabetes ein ernsthaftes Problem dar. Im Jahr 1993 wurde in einer Diabetes-Studie mit 1284 männlichen Patienten eine Prävalenz des Typ-2-Diabetes von 3.4% festgestellt (Elbagir et al. 1996). Eine weitere Studie zeigte auf, dass 10% der Sterbefälle in Krankenhäusern auf Diabetes zurückzuführen sind (Ahmed und Ahmed 2000). Diese Zahl ist vermutlich eine Unterschätzung, da ein Teil der Patienten auf Grund von mangelnden Transport- oder Finanzmitteln das Krankenhaus nicht erreichen kann (Ahmed und Ahmed 2000). Die Mortalitätsrate bei Diabetikern ist doppelt so hoch wie bei nicht-Diabetikern und verkürzt das Lebensalter um 5-10 Jahre (Mandrup-Poulsen 1996). Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist einer der wichtigsten Komplikationen, die zu einer erhöhten Mortalität unter Diabetikern im Sudan führen (Ahmed und Abdella 1999). Die Frühsignale werden

häufig nicht rechtzeitig genug wahrgenommen oder falsch diagnostiziert und beispielsweise mit Malaria verwechselt (Ahmed 2001).

Das Vorkommen von Diabetes mellitus im Sudan ist seit Ende der neunziger Jahre deutlich gestiegen. Eine Stichprobe aus der statistischen Datenbank und dem Patienten-Archiv des Krankenhauses Wad-Medani zeigt die Zunahme von Patienten mit Diabetes mellitus (Tab. 9a). Allein im Jahr 2009 erkrankten 2500 Menschen an Diabetes mellitus, davon 12% zusätzlich an Malaria (Tab. 9b). Die Gründe für den Anstieg an Diabetes-Erkrankungen sind vermutlich in einer landesweiten Einführung westlicher Nahrung in Form von kalorienreichen Speisen, gezuckerten Getränken und gefertigten Nahrungsprodukten zu finden. Dies geht einher mit Bewegungsmangel durch die Abnahme an körperlicher Arbeit und der häufigen Verwendung von motorisierten Fahrzeugen, wie Busse, Transporter, Autos, Mopeds und Rikschas.

Tab. 9a: Diabetes-Prävalenz in Wad-Medani, Sudan. Quelle: Statistische Datenbank und Patienten-Archiv, Krankenhaus-Wad-Medani, persönliche Recherche.

Jahr	ambulant	stationär	gesamt
2001	584	136	720
2002	616	330	946
2003	971	405	1376
2004	584	388	972
2005	1044	493	1537
2006	980	502	1482
2007	994	483	1477
2008	895	503	1398
2009	1955	553	2508

Tab. 9b: Anzahl an Malaria-Patienten von 2001 bis 2009 in Wad-Medani, Sudan. Quelle: Statistische Datenbank und Patienten-Archiv, Krankenhaus-Wad-Medani, persönliche Recherche.

Jahr	ambulant	stationär	Gesamt
2001	10.345	1.775	12.120
2002	11.499	1.776	13.275
2003	12.692	1.143	13.835
2004	14.326	1.420	15.746
2005	18.630	800	19.430
2006	15.634	520	16.154
2007	18.560	639	19.199
2008	20.922	658	21.580
2009	12.593	800	13.393

Im Sudan mangelt es an spezialisierten Diabetes-Zentren, an Diabetologen, Diabetesassistenten und gut geschultem Labor- und Pflegepersonal. In privaten Diabetes-Zentren ist zwar eine gute Diabetesversorgung gegeben, diese ist allerdings mit erheblichen Kosten verbunden. Der verantwortungsbewusste Umgang der Patienten mit ihrer Krankheit stellt ein weiteres Problem dar. Die generelle Knappheit von Insulin, insbesondere in den ländlichen Regionen des Sudan, und die hohen Kosten der Insulinbehandlung führen zu einer falschen Medikamenten-Einnahme, einer aus Kostengründen zu geringen Insulindosis oder sogar zum Abbruch der Behandlung. Die unzureichende Schulung und das mangelnde Verständnis der Patienten für ihre Krankheit sind neben der Selbstmedikation die Hauptursachen für die Entstehung von Folgeerkrankungen und damit verlängerten stationären Aufenthalten (Ahmed et al. 1999).

1.3. Zielsetzung

Das Ziel der im Rahmen dieser Dissertationsarbeit durchgeführten Arbeiten war es, den Verlauf von tropischer Malaria bei Diabetikern zu untersuchen. Zu diesem Ziel wurden Feldforschungen in der Stadt Wad-Medani im Zentral-Sudan durchgeführt. In Kooperation mit dem lokalen Diabetes-Zentrum und Krankenhaus der Stadt, dem Institute of Endemic Diseases sowie dem Blue Nile Research Institute for Communicable Diseases sollten während der Regenzeit Patienten rekrutiert werden, die an Malaria und Diabetes erkrankt sind (Gruppe A), die an Malaria erkrankt sind (Gruppe B) und solche, die an Diabetes erkrankt sind (Gruppe C). Nach erfolgter Patientenaufnahme sollte eine Anamnese mittels eines eigens erstellten Erhebungsbogens stattfinden. Neben den ärztlichen Untersuchungen zum allgemeinen Gesundheitszustand (Herzfrequenz, Blutdruck, Ermittlung des Body-Mass-Index) wurden Malaria-relevante Parameter (Temperatur, Parasitämie, Hämoglobin, Leukozyten) und Diabetes-relevante Messwerte (Blutglucose, HbA1c, Glucose und Aceton im Urin) erhoben. Neben den ambulant behandelten Patienten sollte stationär aufgenommene Patienten über den Behandlungszeitraum von einer Woche verfolgt werden. Übergeordnetes Ziel der Studie war es, einen Beitrag zum besseren Verständnis der Malaria-Infektion bei Diabetikern zu liefern und damit langfristig deren Betreuungsqualität zu verbessern.

Im zweiten Teil sollte der Malstat-Assay etabliert werden, um das Wachstum von *P. falciparum* in Abhängigkeit von der Glucose- und Insulin-Konzentration zu dokumentieren. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob das Hormon Insulin einen Einfluss auf das Parasiten-Wachstum hat. Weiterhin sollte der Einfluss von Glucose auf die Proliferation von *P. falciparum* gemessen werden. Da die Abhängigkeit des Parasitenwachstums von Glucose bekannt ist, diente dieses Experiment als interne positive Kontrolle. Der hier etablierte *in vitro*-Assay sollte als zukünftiges methodisches Werkzeug entwickelt werden, um den Einfluss von Diabetes-Medikamenten auf das Parasiten-Wachstum zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Feldstudien

2.1.1. Bewilligungen durch die Ethikkommissionen

Für die Durchführung der Untersuchungen in Wad-Medani, Sudan, war das Einverständnis bei den zuständigen Ethikkommissionen notwendig. Es wurde ein Antrag bei der Ethikkommission der Universität Khartoum „Institutional Ethical Committee“ gestellt, welcher am 18.05.2008 bewilligt wurde (siehe Anhang, 10.1). Weiterhin wurde einen Antrag bei der Ethikkommission der Universität Gießen gestellt, der am 23.10.2008 vom Fachbereich Medizin der Universität Gießen bewilligt wurde (siehe Anhang, 10.1).

2.1.2. Beteiligte Einrichtungen und Wissenschaftler

An den Untersuchungen waren die folgenden Institute beteiligt: (i) Universität Gießen, Institut für Ernährungswissenschaft, Prof. M. Krawinkel und Erstbetreuer dieser Arbeit, Hauptauftraggeber für das Forschungsprojekt, Finanzierung von Reiseetats, Durchführung von regelmäßigen Arbeitsbesprechungen, Ort der Einschreibung für die Dissertationsarbeit (ii) Missionsärztliche-Klinik und Tropeninstitut Würzburg, PD Dr. A. Stich und Zweitbetreuer dieser Arbeit, Durchführung von experimentellen und labormedizinischen Untersuchungen, (iii) Institute of Endemic Diseases (IEND) in Khartoum, Sitz des externen Drittbetreuers, Prof. I. Elhassan, Ermöglichung der Feldforschungen und wissenschaftlicher Austausch. (iv) Blue Nile Research Institute for Communicable Diseases in Wad-Medani, Ort der Malaria-Probennahme und Laboruntersuchungen unter der Leitung von Prof. B.Y.M. Nour, (v) Diabetes-Zentrum und Krankenhaus der Stadt Wad-Medani, Patientenrekrutierung, Untersuchung und Behandlung. Die Datenerhebungen haben während der Regenzeit jeweils von Oktober bis Dezember im Jahr 2008 und 2009 stattgefunden.

2.1.3. Erhebungsort

Die Untersuchung hat in der Hauptstadt des mittleren Provinz Wad-Medani im Zentral-Sudan stattgefunden (Abb. 4). Die Stadt Wad-Medani (N 11°, 24', E 33°, 31') zählt mit etwa 350.000 Einwohnern zu den großen Städten des Landes und ist 200 km südöstlich von der Hauptstadt Khartoum entfernt. Die Stadt Wad-Medani und die Elgaziera-Region sind ideal für die Datenerhebungen wegen der intensiven Regenzeit im Herbst, der Lage am Blauen Nil, den vielen Baumwoll-Plantagen und der damit verbundenen Anwesenheit von Anopheles-Mücken, dem Überträger von *Plasmodium falciparum*, geeignet. Es werden dort pro Jahr rund 10.000-20.000 Malariafälle dokumentiert, was 2,5% der Bevölkerung entspricht. Dabei handelt es sich ausschließlich um Malaria tropica. Das Malariavorkommen ist leicht

schwankend und von den jährlichen Niederschlägen an den Nilquellen und in der Region saisonal abhängig. Weiterhin beeinflusst die WHO-Kampagne „Roll-Back-Malaria“, die eine landesweite Verwendung von imprägnierten Moskitonetzen und die bessere Vektorkontrolle des Malaria-Erregers in seinen primären Entwicklungsphasen propagiert, das Malariavorkommen.



Abb. 4: Landkarte mit dem Erhebungsort Wad-Medani im Zentral-Sudan, Stand 2010. (Quelle: Internet, siehe Literaturverzeichnis).

2.1.4. Patienten-Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten sowie die Durchführung der labormedizinischen- und ärztlichen Untersuchungen erfolgten im Diabetes-Zentrum und Krankenhaus der Stadt Wad-Medani. Vor der Aufnahme der Patienten in die Untersuchung wurde systematisch nach Patienten mit Malaria, Diabetes mellitus, Malaria und Diabetes mellitus gesucht. Insgesamt wurden 330 Frauen und Männer im Alter zwischen 18 und 85 Jahren erfasst. Kinder und Patienten unter 18 Jahren, Schwangere, stillende Mütter, Patienten mit Malaria-Prophylaxe, vorbehandelte Patienten aus derselben Untersuchung, sowie Patienten mit anderen als Malaria tropica-Infektionen und mit Diabetes mellitus Typ I (juveniler Diabetes) wurden aus der Studie ausgeschlossen, die letzteren, da Typ II 90-95% aller Diabetesfälle in Afrika ausmachen (Tuei et al. 2010). Die Teilnehmer der Untersuchung wurden in drei Gruppen

geteilt: Gruppe A bestand aus 64 Diabetes-Patienten mit Malaria, Gruppe B bestand aus 126 Malariapatienten und Gruppe C bestand aus 140 Diabetes-Patienten.

2.1.5. Erhebungsbogen

Zu Beginn der Arbeiten erfolgten die Patientenaufklärung und deren schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung, die auch vom behandelnden Arzt und mir als Untersuchungsleiter unterschrieben wurde. Anschließend erfolgte die Patientenaufnahme anhand eines eigens erstellten, standardisierten Erhebungsbogens (siehe Anhang, 10.2). Bei Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand, schwerer Erkrankung, Komplikationen oder Koma wurde eine Unterschrift eines Angehörigen oder einer begleitenden Person eingeholt. Das Originaldokument verblieb in der Patientenakte und der Patient erhielt eine Kopie.

In dem Erhebungsbogen wurde jeder Patient mit einer Seriennummer versehen. Es wurden allgemeine Fragen zum Namen, Geschlecht und Geburtsdatum, sowie Kontaktadresse und Telefonnummer gestellt. Danach wurden biometrische Daten, wie Körpergewicht und Körpergröße ermittelt und daraus der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Es folgten Fragen zu Schwangerschaft und Stillzeit bei weiblichen Patienten sowie zur allgemeinen Krankheitsgeschichte. Anschließend wurden krankheitsspezifische Fragen zu Malaria (z.B. Häufigkeit der Infektion, letzte Malaria-Behandlung, ggf. Prophylaxe) und zu Diabetes (Dauer der Erkrankung, Komplikationen, medikamentöse Behandlung) gestellt. Die Antworten auf Fragen des behandelnden Arztes zu Malaria- (Kopf-, Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit und Desorientierung) und Diabetes-spezifischen Symptomen (Polyurie, Nykturie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Krämpfe) wurden ebenfalls im Fragebogen vermerkt. Weiterhin wurden die Ergebnisse aus den ärztlichen Untersuchungen bezüglich Körpertemperatur (°C), Herzfrequenz (Schläge/ min), systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg), Gelbsucht, Anämie, Leber- und Milzvergrößerung im Erhebungsbogen aufgenommen. Schließlich wurden die Ergebnisse der labormedizinischen Untersuchungen im Bezug auf Parasitämie (Parasiten/ μ l), Hämoglobin (g/dl), Leukozyten (mm^3), HbA1c (%), Blutglucose (mmo/l), Glucose und Aceton (nil, +, ++, +++, +++++) im Urin eingetragen.

2.1.6. Ärztliche Untersuchungen

Es erfolgte anschließend eine Untersuchung durch den behandelnden Arzt mit meiner Begleitung als Studienleiter. Es wurde der Blutdruck gemessen und Untersuchungen zur Überprüfung von Herzgeräuschen, Leber-, Milz-, Nieren-, Lungenfunktion durchgeführt, sowie der Mund- und Rachenraum inspiziert. Im Vordergrund stand die Überprüfung des Vorhandenseins von Malaria-Symptomen wie Bradykardie, Ikterus, Hepatosplenomegalie,

Niereninsuffizienz und ggf. weiterer Infektionskrankheiten. Bei manchen Patienten wurde zum ersten Mal die Diabetes-Diagnose festgestellt, andere waren schon in vorherigen Untersuchungen als Diabetiker diagnostiziert worden, nahmen aber keine Diabetes-Medikamente zu sich. Diese tauchten erneut mit diabetischen Komplikationen auf und mussten mit Insulin behandelt werden. Abschließend folgten die ärztliche Diagnose sowie die Entscheidung über eine ambulante oder stationäre Behandlung, die abhängig vom Erkrankungsfall drei bis sieben Tage und in Ausnahmefällen länger dauerte. Nach Auswertung der Laborbefunde und des Erhebungsbogens sowie nach Abschluss der ärztlichen Untersuchung erfolgte die Einteilung eines jeden Patienten in die Gruppen Malaria- und Diabetes-Erkrankung (A), Malaria-Erkrankung (B) und Diabetes-Erkrankung (C).

2.1.7. Weitere Untersuchungen

Berechnung des Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (BMI) ist eine Grundformel für die Ermittlung des Verhältnisses Körpergewicht zu Körpergröße. Ein Übergewicht liegt definitionsgemäß bei einem BMI ≥ 25 kg/m² und Fettleibigkeit (Adipositas) bei einem BMI ≥ 30 kg/m² vor. Körpergewicht und Körpergröße wurden mit Hilfe einer klinischen Personenwaage (Personen-Waage M20313, ADE-GmbH, Hamburg, Deutschland) ermittelt. Der BMI wurde mittels eines speziellen BMI-Taschenrechners (BMI Calculator 491, Seca-GmbH, Pfaffenweiler, Deutschland) nach folgender Berechnungsformel ermittelt:

$$\text{Körpergewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}^2] = x \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

Blutentnahme

Die Körpertemperatur wurde bei jedem Patient mit Verdacht auf Malaria zwischen 8:00 und 10:00 Uhr morgens mittels eines elektronischen Körpertemperatur-Messgeräts gemessen (Color GT-131, Gertherm Medical AG, Geschwenda, Deutschland). Die Blutentnahme erfolgte nach lokaler Desinfektion der Punktionsstelle mit Alkohol-Tupfern. Anschließend wurden 2,5 ml Blut (1,5 ml in Heparin und 1 ml in EDTA) venöses Blut aus der V. cephalica oder V. cubitalis entnommen. Das Vorliegen einer Malaria-Erkrankung wurde mittels „dickem Bluttröpfchen“ und Blutaussstrichen festgestellt. Das Blut wurde weiterhin für die Untersuchung von Blutglucose-Werten, Leukozyten-Zahl, Hemoglobin und HbA1c-Werten und für die Bestimmung der Parasitämie verwendet. Das restliche Blut wurde innerhalb von 12 Stunden für 1 min bei 6000 x rpm zentrifugiert (Hettich Zentrifuge-EBA 20, Tuttlingen), der Überstand verworfen, das verbleibende Plasma in ein neues Gefäß überführt und bei -80 °C gelagert. Darüber hinaus wurden Urinproben auf Glucose- und Aceton-Konzentration analysiert.

Dicker Bluttröpfen

Der dicke Bluttröpfen dient dem Nachweis von Malaria-Parasiten im Blut. Für die Anfertigung eines dicken Bluttröpfens wurden 500 ml natives Blut in ein 1,5 ml Eppendorfgefäß überführt, für 1 min bei 6000 x rpm zentrifugiert (Hettich Zentrifuge-EBA 20, Tuttlingen) und der Überstand bis auf 50 µl abgenommen und verworfen. Anschließend wurde das Pellet mit dem Restüberstand resuspendiert und davon ein 5-10 µl Tropfen auf einen sauberen Objektträger pipettiert. Der Tropfen wurde in der Mitte eines Objektträgers aufgebracht, zu einem Kreis mit ca. 10 mm Durchmesser verteilt und bei RT getrocknet. Anschließend wurde der dicke Bluttröpfen in ein Gefäß mit Giemsa-Färbelösung (1:20 mit Puffer, pH 7,2 verdünnt) überführt und senkrecht für 20 min gefärbt. Danach wurde der Objektträger mit Wasser abgespült und erneut bei RT getrocknet. Der Objektträger wurde erst mit einer 400-fachen Vergrößerung, danach mit der 1000-fachen Vergrößerung und Immersionsöl unter dem Lichtmikroskop (Olympus-Mikroskop-CX41, Hamburg) inspiziert. Die Malaria-Parasiten stellen sich im Kern als violett und im Zytoplasma als blau dar.

Blutausstrich

Im Blutausstrich kann zwischen verschiedenen Malaria-Erregern (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*) unterschieden werden. Für die Anfertigung wurden 3-5 µl Blut auf einen sauberen Objektträger pipettiert. Der Tropfen wurde mit der Kante eines zweiten Objektträgers ausgestrichen und bei RT getrocknet. Das Blutausstrich wurde mit Methanol fixiert und erneut bei RT getrocknet. Anschließend wurde der Blutausstrich in ein Gefäß mit Giemsa-Färbelösung (1:20 mit Puffer, pH 7,2 verdünnt) überführt und senkrecht für 20 min gefärbt. Danach wurde der Objektträger mit Wasser abgespült und erneut bei RT getrocknet. Der Objektträger wurde erst mit der 400-fachen Vergrößerung, danach mit der 1000-fachen Vergrößerung und Immersionsöl unter dem Lichtmikroskop (Olympus-Mikroskop-CX41, Hamburg) inspiziert. Malaria-Parasiten waren rot-violett und Erythrozyten hellrosa angefärbt.

Bestimmung der Parasitämie

Die Parasitämie wurde nach der Methode von Warhurst et al. (1996) bestimmt. Im dicken Bluttröpfen oder Blutausstrich wurden die Parasiten pro 200 Leukozyten ausgezählt. Die Gesamtzahl wurde auf eine fiktive Anzahl von 8000 Leukozyten bezogen und unter Nutzung folgender Formel: $\text{Parasitenzahl} \times 8.000 / 200 = \text{Parasitenzahl}/\mu\text{l Blut}$ errechnet. Das Endergebnis wurde in Parasitenzahl/µl Blut angegeben (WHO 1991). Die Bestimmung der Parasitämie wurde nach Abschluss der Forschungsreisen vom mir als Untersuchungsleiter sowie von einer Fachparasitologin am Institut für Tropenmedizin der Missionsärztlichen-Klinik in Würzburg für alle Präparate erneut und unabhängig kontrolliert.

Hämoglobin-Messungen

Mit Hilfe des Hämoglobin-(Hb)-Werts wurde der Grad der Anämie bei Malaria-Patienten bestimmt. Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration erfolgte photometrisch. Dabei wurde die Referenzmethode mit Hämoglobincyano (HiCN) nach Angaben des Herstellers (HemoCue) eingesetzt. Reagenz-beschichtete Küvetten wurden mit Blut gefüllt und die Absorption mit einem Photometer 301+ (HemoCue Ängelholm, Schweden) gemessen. Die Messergebnisse wurden in g/dl angegeben.

Leukozytenzählung

Die Leukozytenzählung erfolgte manuell mit einer Neubauer Zählkammer (Neubauer-Zählkammer-T732.1, Karlsruhe) und Lichtmikroskop (Olympus-Mikroskop- CX41, Hamburg). Das Blut wurde 1: 20 mit 3%iger Essigsäure verdünnt und anschließend in einer Zählkammer gezählt (Monica 2000). Bei dieser Methode werden die Erythrozyten lysiert. Die Zählkammer hat eine Gesamtfläche von 9 mm² und eine Höhe von 0,1 mm. Für die Berechnung wurden die vier äußeren Großquadrate gezählt. Die Gesamtzahl wurde dann mit 50 multipliziert, um auf die Leukozyten/µl zu kommen.

Blutglucose-Messungen

Die Blutglucose wurde photometrisch unter Nutzung eines Colorimeters (Chroma Analogue Model 252, CB1, Cambridge, UK) bestimmt. Die Untersuchung der Glucose am Untersuchungsort erfolgte nach der Glucose-Oxidase-Methode/ Peroxidase-Antiperoxidase-Methode (GOD /PAP) Methode (Trinder 1969). Die Erstbestimmung am Tag der Aufnahme erfolgte nach der Entnahme vom kapillaren Blut im nüchternen Zustand am frühen Morgen. Bei einer stationären Behandlung wurde die Blutglucose sowohl im nüchternen Zustand als auch zu verschiedenen Zeiten während der Therapie bestimmt. Die Blutglucose-Messungen wurde nach Abschluss der Forschungsreisen für alle Patienten aus Plasmaproben mittels der Hexokinase-Methode nach den Richtlinien der Bundesärztekammer erneut und unabhängig kontrolliert (Missionsärztliche Klinik Würzburg).

HbA1c-Messungen

Als HbA1c bezeichnet man die glykierte Form des Hämoglobins. Es handelt sich hierbei um eine spezifische, nicht-enzymatische Bindung von Glucose an die N-terminale Aminosäure Valin der β -Kette des Hämoglobins. Der Glucosegehalt im Blut ist abhängig vom Ausmaß der HbA1c-Bildung. Der HbA1c-Wert repräsentiert die Blutglucose-Werte der letzten acht bis zwölf Wochen, was der durchschnittlichen Lebensdauer der Erythrozyten entspricht und dient als Indikator für das Vorhandensein eines manifesten Diabetes mellitus. Die HbA1c-Messungen wurden mittels HPLC in Wad-Medani im Labor von Prof. B.Y.M. Nour

durchgeführt (Humfeld und Reinauer 1984). Es erfolgte eine photometrische Messung der getrennten Hämoglobinfraktionen bei einer Wellenlänge zwischen 415 und 450 nm. Daraus konnte der relative Anteil des HbA1c prozentual berechnet werden. Weitere Untersuchungen wie EKG, Ultraschall, Serum-Kreatinin, Blutharnstoff und Serum-Elektrolyt wurden von den behandelnden Ärzten bei Komplikationen durchgeführt.

Untersuchungen am Urin zu Glucose und Aceton

Die Analysen am Urin zu Glucose und Aceton erfolgten semiquantitativ mittels Urin-Teststreifen, Combur 10 Test M Teststreifen, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim. Die Glucoseskalierung lautet wie folgt: + = 2,8 mmol/l, ++ = 5,5 mmol/l, +++ = 17 mmol/l und ++++ = 55 mmol/l. Bei den Acetonmessungen gab es keine Umrechnung in numerische Einheiten, sondern lediglich eine Skalierung + = geringe, ++ = mittlere und +++ = hohe Ausscheidung.

2.1.8. Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programmpakets IBM SPSS für Windows Version 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Ergebnisse aus der Untersuchung wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte als Box-Whisker-, bzw. Scatter-Plots. Zum Vergleich von Häufigkeiten bestimmter Merkmale in unabhängigen Stichproben wurde je nach Stichprobendesign entweder der Chi-Quadrat-Test oder der Exakte Test nach Fisher verwendet. Zum Vergleich von metrisch oder ordinal skalierten Stichproben wurde je nach Stichprobendesign entweder der Kruskal-Wallis-Test oder der Mann-Whitney-Test verwendet (Falk et al. 2002).

1.2. *In vitro*-Experimente

Da die Feldstudien Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Blutglucose-Konzentration und der Parasitämie bei den Patienten lieferten, sollte ein Assay aufgebaut werden, der *in vitro*-Untersuchungen am Parasiten zulässt. Zu diesem Zweck wurde der Malstat-Assay etabliert. Der Malstat-Assay wurde ursprünglich zur schnellen und einfachen Messung des Wachstums von *P. falciparum* Parasiten entwickelt (Makler und Hinrichs 1993, Makler et al. 1998a, b). Der Malstat-Assay basiert grundsätzlich auf der Bestimmung der IC₅₀-Konzentration eines Wirkstoffes (wie z.B. Chloroquin im standardisierten Mikrodilutionsverfahren) zur Abtötung von *P. falciparum*-Blutkulturen (Tischer et al. 2010). Die Grundlage des Testsystems ist ein Enzym-Assay, der auf der farblichen Darstellung der Reaktion der aktiven, wirtsspezifischen Lactatdehydrogenase von Plasmodien beruht (Abb. 5). Die plasmodiale Lactatdehydrogenase (pLDH) ist ein essentielles Enzym in der Glykolyse unter anaeroben Bedingungen. Diese kann im Gegensatz zur humanen LDH 3-Acetylpyridin-

Adenin-Dinukleotid (APAD) als NAD-Analogon verwenden. Der pLDH wird APAD mit Lactat angeboten und der Farbumschlag, der nur bei vitalen Parasiten stattfindet, gibt die Aktivität der pLDH wieder. Die Auswertung des Malstat-Assays erfolgt am ELISA-Reader bei einer Wellenlänge von 630 nm.

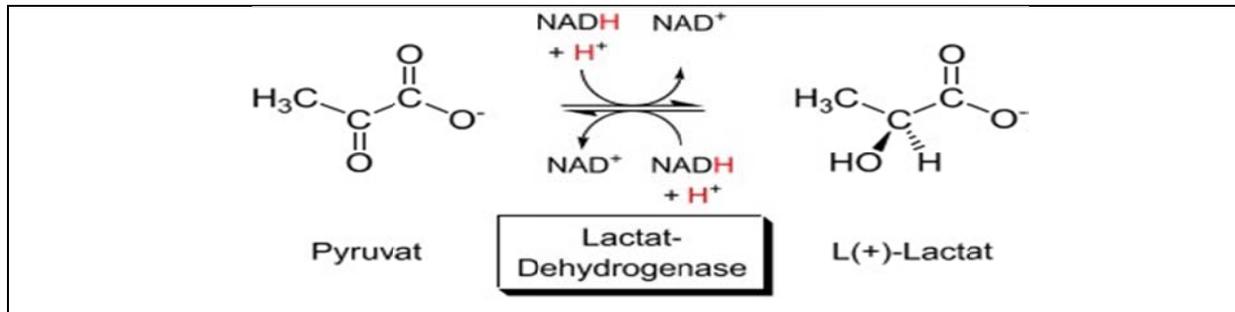


Abb. 5: Reaktion der Lactatdehydrogenase von *Plasmodium falciparum*. (Quelle: Internet, siehe Literaturverzeichnis).

2.2.1. Materialien

Die praktischen Arbeiten wurden in der Malaria-Arbeitsgruppe von PD Dr. G. Pradel, Zentrum für Infektionsforschung der Universität Würzburg, durchgeführt. Folgende Materialien wurden für die *in vitro*-Experimente verwendet:

Tab. 10: Verwendete Geräte.

Gerät	Bezeichnung	Hersteller
Abzug	/	Prutscher, Österreich
Brenner	flammys	Schütt, Göttingen
Eismaschine	AF 20	Scotsman, USA
ELISA-Reader	Multiskan Ascent	Thermo, Finnland
Feinwaage	GR-200	A&D, Ahrensburg
Heizplatte	IKA-Combimag	RCT, Staufen
Inkubator (37 ° C)	Modell 100-800	Memmert, Schwabach
Kühlschrank (4 ° C)	öko	Privileg, Fürth
Kühlschrank (-80 ° C)	HERA-freeze	Heraeus, Hanau
Magnetrührer	/	Marienfeld

Lichtmikroskop	Axiphot	Zeiss, Oberkochen
Multikanalpipette	50 µl	Eppendorf, Hamburg
Multikanalpipette	200 µl	Socorex, Schweiz
pH-Meter	Inol-Lab	WTW, Weilheim
Pipettierhilfe	Accu-Jet Pro	Band, Wertheim
Rotor	2704 nstrument	Heraus, Hanau
Scanner	Perfection 4990 Photo	Epson, Meerbusch
Schüttler	PSU-2T-plus	Lab-4-you, Berlin
Sterilbank	HERA-safe	Heraeus, Hanau
Vakuumpumpe	Laboport	KNF Freiburg
Vortexer	Biovertex-V1	Lab-4-you, Berlin
Waage	440-33	Kern, Balingen
Wecker	Oregon	Roth, Karlsruhe
Tischzentrifuge	BIO-FUE-pico	Heraeus, Hanau

Folgende Materialien wurden verwendet:

Tab. 11: Verwendete Materialien.

Material	Bezeichnung	Hersteller
96-well-Platten	NUNC™	Nunc, Wiesbaden
Combitips-plus	0,1 ml, 1 ml, 5 ml	Eppendorf, Hamburg
Cryo-Röhrchen	Cryo.s Cellstar®	Greiner-bio-one, Frickenhausen
Einmalkanüle	27 G x ¾ Nr. 20	Dispomed, Gelnhausen
Einmalspritze	1 ml, 2 ml, 10 ml	Braun, Melsungen
Eppendorfgefäße	1,5 ml, 2 ml	Eppendorf, Hamburg
Handschuhe	Proline®	Asid-Bonz, Herrenberg
Kulturflasche	5 ml, 20 ml	BD- Falcon, USA
Objektträger	Geschliffen 90°/Mattrand 76x26	Menzel, Braunschweig

Papier	Zur Reinigung optischer Gläser	neoLab, Heidelberg
Parafilm	„M“	Pechiney, Düsseldorf
Pasteurpipetten	230 mm	Assistent, Sondheim
Pasteurpipetten	Mit Wattebausch im Oberteil	Assistent, Sondheim
Petrischale	/	Greiner-bio-one, Nürtingen
Pipetten	Advantage 2 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml	Falcon, USA
Pipetten	20 µl, 200 µl, 1000 µl	Eppendorf, Hamburg
Röhrchen	15 ml, 50 ml	Sarstedt, Nümbrecht
Sterilfilter	0,2 µm Celluloseacetat	Schleicher&Schuell, Dassel

Folgende Chemikalien wurden verwendet:

Tab. 12: Verwendete Chemikalien.

Chemikalie	Hersteller
3-Acetyl-Pyridin-Adenin-Dinucleotid (APAD)	Sigma, München
Chloroquin	Sigma, München
D-Glucose	Sigma, München
Diaphorase	Sigma, München
Hepes	AppliChem, Darmstadt
Giemsa-Stammlösung	Roth, Karlsruhe
L (+)-Lactat	Fluka, Buchs
Methanol	Roth, Karlsruhe
Methylenblau	Merk, Darmstadt
MgSO ₄	AppliChem, Darmstadt
Nitro-Blau-Tetrazol (NBT)	Sigma, München
Tris	Roth, Karlsruhe
Triton-X100	Roth, Karlsruhe
Insulin	Sigma-Aldrich, Taufkirchen

Folgende Lösungen wurden verwendet:

Tab. 13: Verwendete Lösungen.

Lösung	Zusammensetzung	Kommentar
10% Albumax-II-Stock	5 g Albumax-II 50 ml H ₂ O _{bidest} auf 50 ml Zellkulturwasser	Lösung wurde erwärmt, gerührt, steril filtriert und bei 4 °C aufbewahrt
Diaphorase	1 mg Diaphorase 1 ml ddH ₂ O	
Malstat	19,5 ml ddH ₂ O 0,5 ml 10% Triton-X-100 0,5 g Lactat 16,5 mg APAD 0,17 g Tris 50 ml H ₂ O _{bidest}	50 mL H ₂ O _{bidest} hinzugeben und auf pH 9 einstellen. Kann maximal für 7 Tage bei 4 °C aufbewahrt werden
NBT	1 mg NBT 1 ml ddH ₂ O	1:1 mit Diaphorase-Lösung mischen und sofort verwenden.
10xPBS	7.5 mM Na ₂ HPO ₄ 7.5 mM NaH ₂ PO ₄ 145 mM NaCl ad 1L H ₂ O _{bidest}	mit einer 5 M NaOH- oder einer 37%igen HCl-Lösung auf pH 7,4 einstellen
Methylenblau-Azur-II-Lösung	1% Methylenblau 1% Na ₂ B ₄ O ₇ · 10 x H ₂ O	1:1 mit einer 1%igen Azur-II- Lösung in H ₂ O _{bidest} mischen und filtrieren.

Folgende Medien wurden verwendet:

Tab. 14: Verwendete Medien.

Medium	Zusammensetzung
Albumax-II-Medium	500 ml RPMI 1640 <u>25 ml 10% Albumax-II-Stocklösung</u> 525 µl Hypoxanthin (1000x Stock)

	525 µl Gentamycinlösung (10mg/ml)
A ⁺ -Medium	500 ml RPMI 1640
	550 µl Hypoxanthin (1000x Stock)
	550 µl Gentamycinlösung (10mg/ml)
	50 ml A ⁺ -Serum (inaktiviert)
Chloroquin-Medium	50 ml Albumax-II-Medium
	500 µl Chloroquin-Stock (100x)
5% DMSO-Medium	9,5 ml Albumax-II-Medium
	0,5 ml DMSO

Die Medien wurden nach dem Ansetzen für 20 s mit 5% CO₂; 5% O₂ in Stickstoff begast und bei 4 °C aufbewahrt.

Folgende Computer und Computer-Programme wurden verwendet:

Tab. 15: Verwendete Computer und Computer-Programme.

Computer/ Computer-Programm	Bezeichnung
ELISA-Reader	Ascent Software for Multiskan Ascent
Scanner	Epson-Perfection 4990-Photo
Computer	Prism4, Graph-Pad

2.2.2. Labortechniken

Zellkultur

Die Erythrozytensuspension aus Human-Blut der Gruppe A, rhesus positiv, wurde vom Bayerischen-Roten-Kreuz (BRK) Würzburg bezogen. Es wurde ein 50%iger Hämatokritwert eingestellt. Das Human-Serum wurde vom BRK Augsburg nach der Isolierung vom Blut bezogen. Medien, Erythrozyten und die Plasmodien-Kultur wurden nach jedem Versuch mit 5% CO₂/ O₂ in Stickstoff begast. Die kleinen Plasmodien-Kulturflaschen und Blutzellen wurden für 10 s, die großen Plasmodien-Kulturflaschen und Albumax-II-Medium für 20 s

begast. Das Medium der Blutkultur wurde täglich, mit Ausnahme jedoch nach dem Splitten oder Auftauen der Plasmodien-Kulturen, vollständig durch eine Glaspipette abgesaugt und durch neues Medium ersetzt. Für eine kleine Kulturflasche wurden 5 ml und für eine große Kulturflasche wurden 25 ml Albumax-II-Medium benötigt.

Auftauen und Einfrieren der Plasmodien-Kultur

Für die Experimente wurde ein Chloroquin-sensitiver *Plasmodium falciparum* Stamm 3D7, abgeleitet von Klon NF54, Stabilisat eines niederländischen Patienten, verwendet. Zum Auftauen wurde 1 ml einer eingefrorenen Plasmodien-Kultur für 5 min auf Eis gelegt. Die Plasmodien-Kultur wurde anschließend in ein 15 ml-Röhrchen überführt. Es wurden 200 µl einer 12%igen NaCl-Lösung tropfenweise hinzu gegeben und leicht geschwenkt. Nach 5 min wurden 10 ml einer 1,6%igen NaCl-Lösung zugegeben und leicht geschwenkt. Die Plasmodien-Kultur wurde anschließend bei 1000 x g für 5 min zentrifugiert und der Überstand mit einer Glaspipette abgesaugt. Anschließend wurden jeweils 10 ml einer 0,9%igen NaCl und einer 0,2%igen Dextrose-Lösung zum Pellet hinzugegeben. Die Plasmodien-Kultur wurde bei 1000 x g für 5 min zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Das Zellpellet wurde anschließend in 5 ml A⁺-Medium resuspendiert und 500 µl Erythrozytenlösung zugegeben. Die Plasmodien-Kulturflasche wurde bei 37 °C im Brutschrank inkubiert. Zum Einfrieren wurde die Plasmodien-Kultur in ein 15 ml-Röhrchen überführt und bei 1000 x g für 5 min zentrifugiert. Der Überstand wurde mit einer Glaspipette abgesaugt. Das Pellet wurde mit dem fünf-fachen Volumen an Glycerolyt 57-Lösung resuspendiert. Die Plasmodien-Kultur wurde für 5 min bei RT inkubiert und anschließend bei -80 °C eingefroren.

Splitten und Synchronisierung der Plasmodien-Kultur

Die Zellkultur wurde gesplittet, sobald die Plasmodien-Kultur eine Parasiten-Dichte zwischen 1-2 % aufwies. Zu 5 ml RPMI-Medium wurden 10% des Endvolumens Erythrozyten und 0,2-0,5 ml infizierte Blutkulturzellen zugegeben. Für eine 25 ml-Kultur wurden zu 25 ml RPMI-Medium 10% des Endvolumens Erythrozyten sowie 2-2,5 ml infizierte Parasiten-Kultur zugegeben. Eine Synchronisierung der Plasmodien-Kultur erfolgte, sobald sich 60% der Malaria-Parasiten im Trophozoiten- oder Schizontenstadium befanden. Für die Synchronisierung wurde die Kultur in ein 15 ml-Röhrchen überführt, bei 2000 x g für 5 min zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Das Pellet wurde mit dem fünf-fachen Volumen einer 5%igen, bei 37 °C vorgewärmten Sorbitollösung resuspendiert. Die Sorbitollösung führt zum Platzen der schizontenhaltigen Erythrozyten und zum Absterben der extrazellulären Schizonten. In der Kultur verblieben somit nur intrazelluläre Malaria-Parasiten im Trophozoiten- und Schizontenstadium. Die Plasmodien-Kultur wurde anschließend bei 37 °C

im Wasserbad für 10 min inkubiert. Die Kultur wurde erneut bei 2000 x g für 5 min abzentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Das Pellet wurde in 5 ml RPMI-Albumax-II-Medium aufgenommen und in eine 5 ml Zellkulturflasche überführt. Danach wurde die synchronisierte Plasmodien-Kultur mit einem Gasmisch aus 5% CO₂ und 5% O₂ in Stickstoff für 10 s begast und bei 37 °C im Brutschrank (Typ 100-800 Memmert, Schwabach) inkubiert. Nach 4 h wurde dieser Vorgang wiederholt und 100 µl Erythrozytenlösung wurden hinzugegeben. Am darauf folgenden Tag wurde die Synchronisierung wiederholt.

Bestimmung der Parasiten-Dichte

Es wurden 500 µl einer Plasmodien-Kultur in ein 1,5 ml Eppendorfgefäß überführt, für 1 min bei 6000 x rpm zentrifugiert und der Überstand bis auf 50 µl abgenommen und verworfen. Anschließend wurde das Pellet mit dem Restüberstand resuspendiert und davon ein Tropfen auf einen sauberen Objektträger pipettiert. Der Tropfen wurde mit der Kante eines zweiten Objektträgers ausgestrichen und bei RT getrocknet. Der Blutausschrieb wurde mit Methanol fixiert und erneut bei RT getrocknet, anschließend wurde der Blutausschrieb in ein Gefäß mit Giemsa-Färbelösung (1:20 mit Wasser verdünnt) überführt und für 15 min gefärbt. Danach wurde der Objektträger mit Wasser abgespült und erneut bei RT getrocknet. Der Objektträger wurde mit 1000x-Vergrößerung und Immersionsöl unter dem Lichtmikroskop (Axiophot, Zeiss, Oberkochen) angeschaut. Malaria-Parasiten waren violett und Erythrozyten hellrosa inspiziert. Für die Bestimmung der Parasiten-Dichte einer Plasmodien-Kultur wurden mindestens fünf Gesichtsfelder unter dem Lichtmikroskop (bei 1000x-Vergrößerung) angeschaut. Es wurden die befallenen Erythrozyten pro 100 Erythrozyten bestimmt, der Mittelwert gebildet und die Parasiten-Dichte der Plasmodien-Kultur in Prozent angegeben. Die reifen Malaria-Parasiten im Ringstadium (Schizonten) wurden einmal gezählt und die unreifen Malaria-Parasiten in Vorrangstadien (Trophoziten) ausgezählt und x4 multipliziert.

Versuchsdurchführung zum Einfluss von Glucose

Zu Versuchsbeginn wurde die Parasiten-Dichte, wie oben angegeben, bestimmt. Daraufhin wurden die Malaria-Parasiten mit Glucose-freiem Albumax-II-Medium verdünnt und auf eine Parasiten-Dichte von 1% eingestellt. Es wurden 10% des Endvolumens an Erythrozyten-Lösung hinzugegeben und die Blut-Kultur vorsichtig resuspendiert. Mit Hilfe einer Multikanal-Pipette wurde die Blut-Kultur in 9 Reihen (Reihen 1-9) in Dreifach-Wiederholungen (Reihen A-C) einer Multiwell-Platte pipettiert (Tab. 16). Das Volumen wurde variabel an die hinzugegebene Glucose-Lösung gemäß dem Pipettierschema angepasst. Anschließend wurde Glucose-Lösung in aufsteigender Konzentration (Reihen 1-9) in Dreifachwiederholungen (Reihen A-C) hinzupipettiert. Das Gesamtvolumen pro well war jeweils 200 µl.

Tab. 16: Pipettierschema der Glucose-Verdünnungsreihen und Angabe von Stocklösungen.

Reihen 1-9	Glucose (mmol/l)	Glucose-Stocklösung (μ l)
1	0	0
2	1,4	5
3	2,8	10
4	4,2	15
5	5,5	20
6	11,1	13
7	16,6	20
8	22,2	27
9	27,7	33

* Parasiten-haltige Blut-Kultur in Albumax-II-Medium ohne Glucose.

Als zusätzliche Kontrollen dienten (i) 180 μ l Plasmodien-Kultur und 20 μ l Albumax-Medium ohne Glucose, (ii) 180 μ l Plasmodien-Kultur und 20 μ l Chloroquin-Medium und (iii) 180 μ l Plasmodien-Kultur und 20 μ l Albumax-II-Medium mit Glucose. Das Ziel war, durch Chloroquin-Zusatz eine „Tot-Kontrolle“ einzuführen. Darüber hinaus sollte das Parasitenwachstum in dem Glucose-haltigen Albumax-II-Medium mit Glucose-freiem Albumax-II-Medium verglichen werden. Für die Kontrollen dienten üblicherweise die Reihen 10-11 in Dreifachwiederholung (Reihen A-C). Das Gesamtvolumen pro well war jeweils 200 μ l.

Versuchsdurchführung zum Einfluss von Insulin

Es wurden Verdünnungsreihen anhand des folgenden Schemas hergestellt:

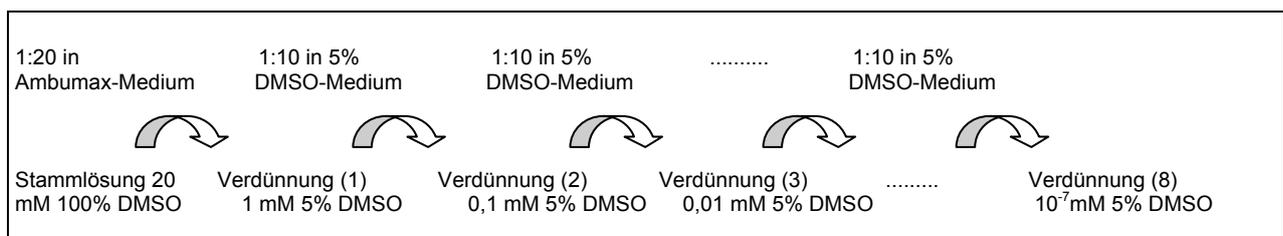


Abb. 6: Schema der Verdünnungsreihen für 20 mM Stammlösung mit 5% DMSO-Medium

Ausgehend von einer 20 mM Stammlösung Insulin wurden 1:20 Verdünnungen erstellt (Abb. 6). In die Reihen 1-2 wurden 180 µl Albumax-II-Medium und 20 µl Insulin pipettiert (Abb. 7). In die Reihe 3 wurden 180 µl Kultur und 20 µl Albumax-II-Medium pipettiert. In den Reihen 4-11 wurden 180 µl Kultur + 20 µl Insulin in verschiedenen Verdünnungen hinzugefügt. In der Reihe 12 befanden sich 180 µl Kultur + 20 µl Chloroquin. Jedes well enthielt also 200 µl Gesamtvolumen.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	180 µl Albumax-II + 20µl höchste Insulin-Konzentration	180 µl Albumax-II-Medium ohne Insulin	180 µl Chloroquin-Medium ohne Insulin	180 µl Kultur + 20 µl Insulinlösung in absteigender Verdünnung Platte (A)								180 µl Kultur + 20 µl Chloroquin-Medium	
B													
C													
D	180 µl Albumax- II + 20µl höchste Insulin-Konzentration	180 µl Albumax-II-Medium ohne Insulin	180 µl Chloroquin-Medium ohne Insulin	180 µl Kultur + 20 µl Insulinlösung in absteigender Verdünnung Platte (B)								180 µl Kultur + 20 µl Chloroquin-Medium	
E													
F													
G													
H													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	

Abb. 7: Schema der 96-well-Mikrotiterplatte für den Insulin-Versuch; Platten (A und B).

Für die Durchführung der Insulin-Versuche wurden die folgenden drei Kontrollgruppen eingesetzt: (i) Albumax-II-Medium ohne Insulin, besteht aus 1,5 ml Albumax-II-Medium, 1 ml Kultur und 1,5 ml Blut, (ii) Blutkultur ohne Insulin, besteht aus 1,5 ml Albumax-II-Medium, 1 ml Kultur und 1,5 ml Blut, (iii) „Totkontrolle“ durch Zugabe von 1,5 ml Chloroquin, 0,1 ml Kultur und 0,15 ml Blut.

Bestimmung der lebenden Zellen

Zur Bestimmung der lebenden Zellen wurden 20 µl Plasmodien-Kultur-Suspension mit Hilfe einer Multikanal-Pipette in eine neue 96-well-Mikrotiterplatte überführt. Es wurden 100 µl Malstat-Lösung und 20 µl eines 1:1 Gemisches aus NBT-Lösung (1 mg/ml), und Diaphorase-Lösung (1 mg/ml) pro well zugefügt. Die Platten wurden für 30-50 min bei RT auf einem Schüttler (Typ PSU-2TI-plus, Lab-4-you, Berlin) inkubiert, bis die Parasiten-positiven „wells“ eine violette Färbung aufwiesen. Die Farbreaktion wurde bei einer Wellenlänge von 630 nm im ELISA-Reader (Multiscan Ascent, Thermo, Finnland) gemessen. Die Messungen erfolgten in 24 h, 48 h und 72 h-Intervallen.

Die Messergebnisse wurden mit dem Computer-Programm Graph-Pad (Prism4) ausgewertet. Zur Bestimmung der lebenden Zellen wurde von jeder Dreifach-Bestimmung der Mittelwert aus den gemessenen OD-Werten gebildet und die Standardabweichung ermittelt. Die festgelegten Negativ-Kontrollgruppen zeigten die korrekte Einhaltung der Kulturbedingungen, bzw. mögliche Wachstumsstörungen der Plasmodien-Kultur an. Auffälligkeiten wurden dokumentiert und die Messung, falls abweichend von den üblichen Dreifach- Wiederholungen des Testablaufs, wiederholt.

3. Ergebnisse

3.1. Feldstudien

Die statistische Erfassung der Untersuchungsdaten erfolgten mit Hilfe von SPSS. Beim Vergleich von Häufigkeiten bestimmter Merkmale in unabhängigen Stichproben wurden der Chi-Quadrat-Test, bzw. der Exakte Test nach Fisher verwendet. Bei metrisch oder ordinal skalierten Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test, bzw. der Mann-Whitney-Test verwendet. Alle Messergebnisse sind als Mittelwert plus/ minus (\pm) Standardabweichung (SD) angegeben. Die ausgewerteten Daten wurden als Box-Whisker-, bzw. Scatter-Plots graphisch dargestellt.

3.1.1. Allgemeine Parameter

Die folgenden Untersuchungen wurden während der Feldarbeiten im Zentral-Sudan in den Jahren 2008 und 2009 durchgeführt. Insgesamt wurden 330 Patienten rekrutiert und im Hinblick auf Malaria- und Diabetes-relevante Parameter untersucht. Die Patienten wurden in drei Hauptgruppen eingeteilt: Gruppe A: Diabetes-Patienten mit Malaria (n = 64), Gruppe B: Malaria-Patienten ohne Diabetes (n = 126) und Gruppe C: Diabetes-Patienten ohne Malaria (n = 140).

Tab. 17: Weibliche und männliche Patienten in der Studie in Prozent.

Patientengruppe	Männlich	Weiblich	Gesamt
	%	%	%
A	42,2	57,8	100
B	51,6	48,4	100
C	39,9	60,1	100
Gesamt	44,5	55,5	100

Die Verteilung der weiblichen (n = 183) und männlichen (n = 147) Patienten ist in Tab. 17 dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag in der Gruppe A bei $50,7 \pm 14,0$ Jahren, in der Gruppe B bei $35,6 \pm 12,9$ Jahren und in der Gruppe C bei $56,4 \pm 11,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt und der älteste war 83 Jahre alt. Zwei Patienten aus der Gruppe A sind aufgrund Multiorganversagen (Nieren und Herz) verstorben.

Die Untersuchungen begannen mit der Aufnahme der Patienten und dem Ausfüllen des Erhebungsbogens sowie labormedizinischen und ärztlichen Untersuchungen (Tab. 18). Es wurden diverse Parameter am Menschen (Körpertemperatur, BMI, Blutdruck, Herzfrequenz), im menschlichen Blut (Parasitämie, Blutglucose, Hämoglobin, HbA1c, Leukozyten) und im Urin (Glucose und Aceton) gemessen. Bei der Kontrollgruppe C wurden die Malaria-relevanten Parameter ausgelassen und bei Gruppe B wurden die Diabetes-relevanten Parameter ausgelassen, um eine Zusatzbelastung für die Patienten zu vermeiden. Bei stationär aufgenommenen Diabetikern mit schwerer Malaria wurde der Verlauf der Krankheit vom Tag der Aufnahme bis zur Entlassung dokumentiert.

Tab. 18: Zusammenfassung der durchgeführten Untersuchungen.

Parameter	Diabetiker mit Malaria	Malaria-Patienten	Diabetes-Patienten
	Gruppe (A)	Gruppe (B)	Gruppe (C)
Körpertemperatur	√	√	-
BMI	√	√	√
Blutdruck	√	√	√
Herzfrequenz	√	√	-
Parasitämie	√	√	-
Blutglucose	√	√	√
Hämoglobin	√	√	√
Hämoglobin-A1c	√	-	-
Leukozyten	√	√	√
Glucose im Urin	√	-	√
Aceton im Urin	√	-	√

3.1.2. Untersuchungen am Menschen

Im Folgenden sind die Untersuchungen am Menschen dargestellt. Es folgen Daten zur Körpertemperatur, Body-Mass-Index, systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz.

Körper-Temperatur

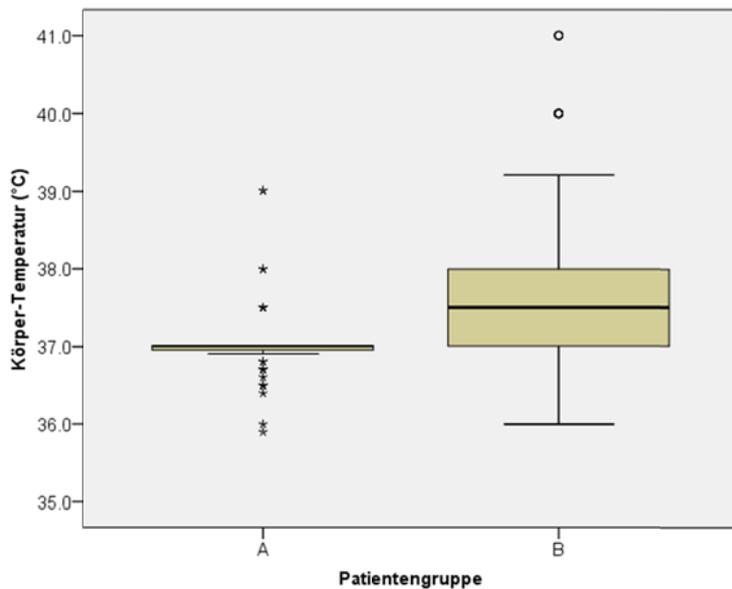


Abb. 8: Die Körper-Temperatur in °C bei Patienten mit Diabetes und Malaria (A) und bei Patienten mit Malaria (B).

Die Körper-Temperatur betrug $37,0 \pm 0,5$ °C bei Gruppe A und $37,9 \pm 1,1$ °C bei Gruppe B (Abb. 8). Die Körper-Temperatur zwischen beiden Patientengruppen war statistisch signifikant unterschiedlich ($P < 0,001$). Malaria-relevante Parameter, wie Körper-Temperatur, wurden bei Gruppe C nicht erhoben, da die Patienten in dieser Gruppe kein Malaria hatten.

Body-Mass-Index

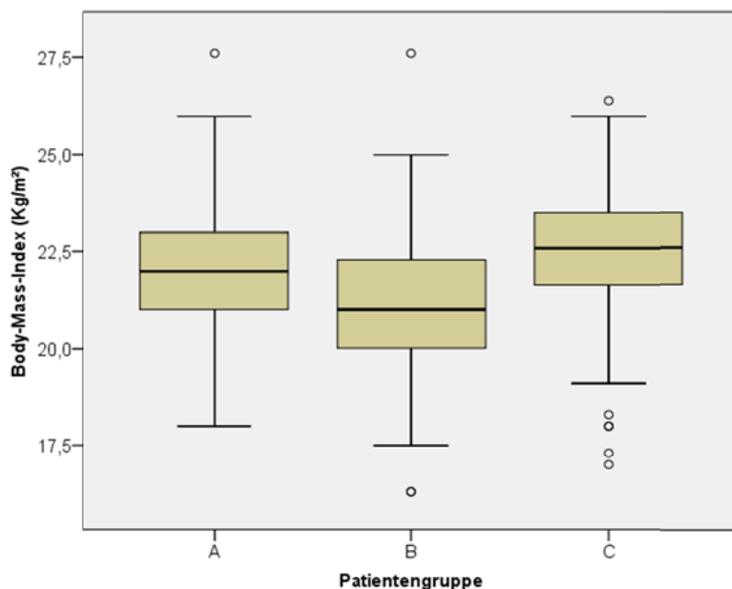


Abb. 9: Der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).

Der Body-Mass-Index betrug bei Diabetikern mit Malaria $22,1 \pm 1.9 \text{ kg/m}^2$, bei Malaria-Patienten $21,1 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$ und bei Diabetikern $22,4 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$ (Abb. 9). Zwischen Gruppe A und Gruppe C ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wohl aber zwischen den Gruppen A und B ($P < 0.001$) und B und C ($P < 0.002$).

Systolischer und diastolischer Blutdruck

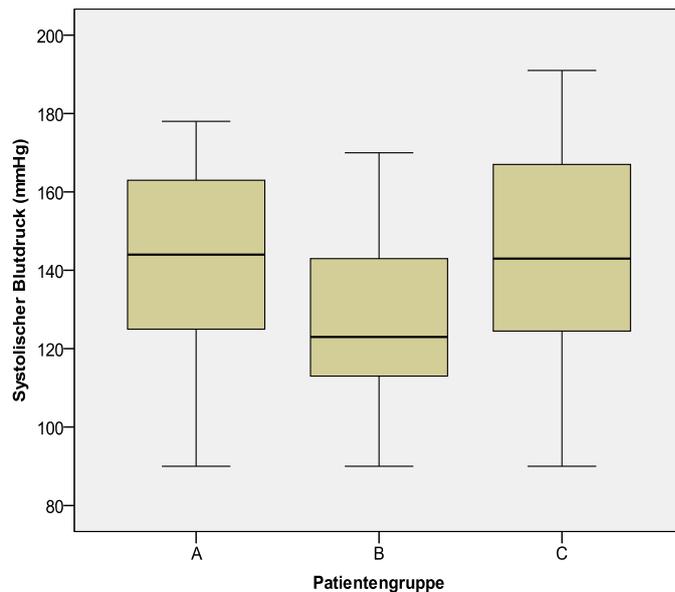


Abb. 10a: Systolischer Blutdruck in mmHg bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).

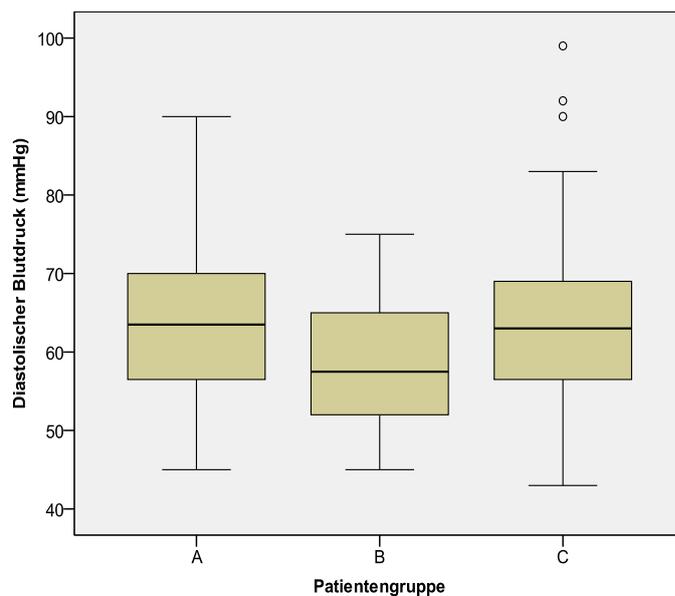


Abb. 10b: Diastolischer Blutdruck in mmHg bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).

Der systolische Blutdruck betrug $141,7 \pm 23,0$ mmHg (Gruppe A), $128,7 \pm 20,0$ mmHg (Gruppe B) und $144,6 \pm 23,2$ mmHg (Gruppe C) (Abb. 10a). Die Unterschiede in den Gruppen A und B sowie in den Gruppen B und C waren statistisch signifikant ($P < 0,001$), nicht aber der Vergleich der Gruppen A und C. Der diastolische Blutdruck bezifferte sich auf $63,5 \pm 8,9$ mmHg (Gruppe A) $58,3 \pm 7,4$ mmHg (Gruppe B), sowie $63,1 \pm 9,8$ mmHg (Gruppe C) (Abb. 10b). Bei Gruppe A war ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Gruppe B zu vermerken ($P < 0,001$), jedoch nicht im Vergleich von A zu C.

Herzfrequenz

Tab. 19: Herzfrequenz (Schläge/min) bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).

Patientengruppe	N	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
A	64	74,6	48	100	8,5
B	126	74,3	62	89	7,0

Die Herzfrequenz-Werte waren in den Gruppen A und B annähernd gleich (Tab. 19). Bei Diabetikern mit Malaria betrug die Herzfrequenz durchschnittlich $74,6 \pm 8,5$ Schläge/min und bei Malaria-Patienten $74,3 \pm 7,0$ Schläge/min. Die niedrigste Herzfrequenz-Wert in Gruppe A war 48 Schläge/min und in Gruppe B 62 Schläge/min. Die höchste Herzfrequenz in Gruppe A lag bei 100 Schläge/min und in Gruppe B bei 89 Schläge/min.

3.1.3. Untersuchungen am Blut

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Untersuchungen des Blutes bei den verschiedenen Patientengruppen dargestellt.

Parasitämie

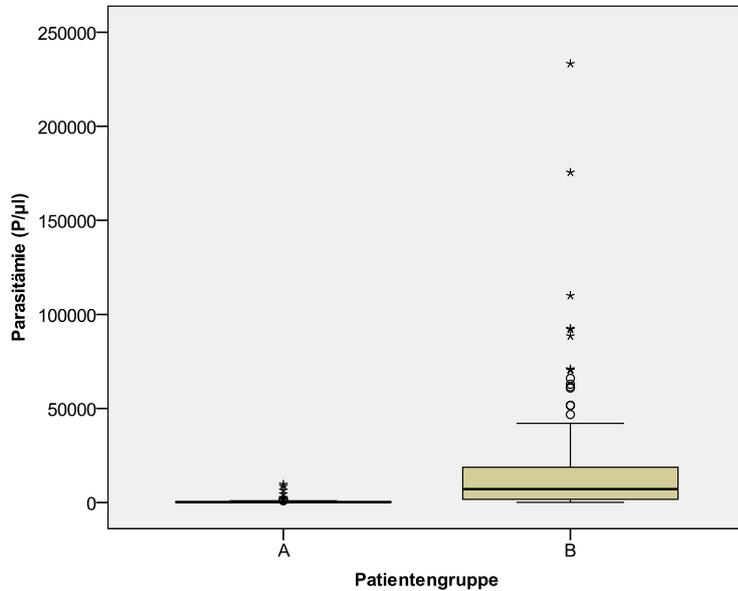


Abb. 11a: Parasitämie bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B). Y-Achsen-Skalierung bis 250.000 Parasiten/μl.

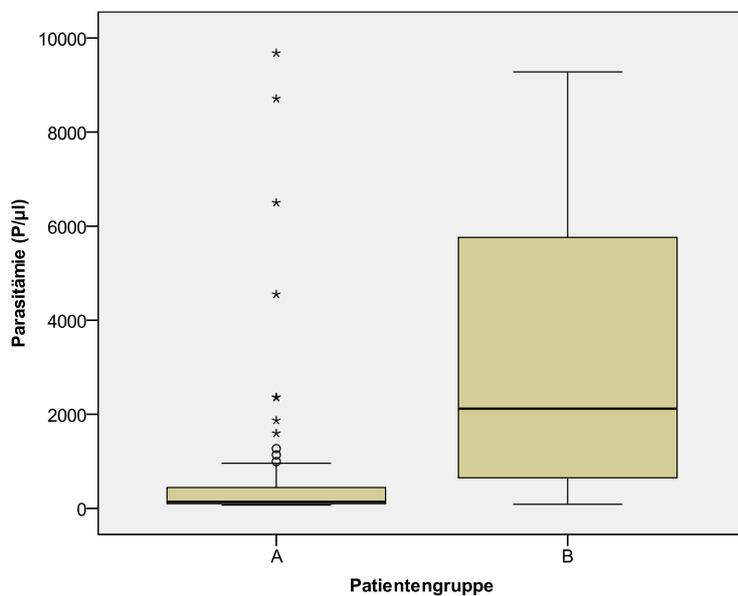


Abb. 11b: Parasitämie bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B). Y-Achsen-Skalierung bis 10.000 Parasiten/μl.

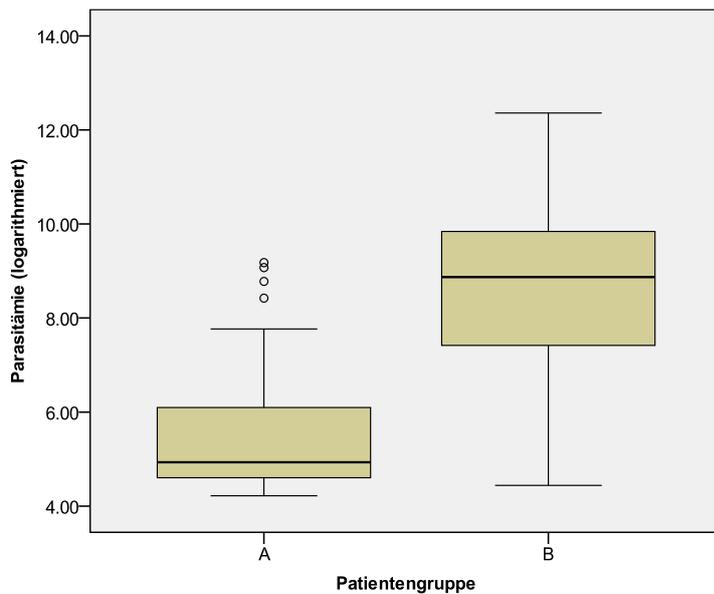


Abb. 11c: Parasitämie (logarithmiert) bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).

Die Abbildung 11a weist die Parasitämie bei Patienten der Gruppen A und B aus. Die Y-Achse zeigt die Parasitämie bis zu 250.000 Parasiten/ μ l an. In der Gruppe A lag die Parasitämie bei 805 ± 1851 P/ μ l ($n = 64$) und in der Gruppe B bei 18.995 ± 32.900 P/ μ l ($n = 126$). Da einige Parasitämie-Werte der Gruppe B zu einer sehr hohen Standardabweichung führten, wurde diese Werte aus dem Datensatz entfernt (Abb. 11b). Die Y-Achse zeigt die Parasitämie bis zu 10.000 Parasiten/ μ l an. Einer Parasitämie bei 805 ± 1851 P/ μ l ($n = 64$) für Gruppe A steht eine Parasitämie von 3206 ± 2855 P/ μ l ($n = 74$) für Gruppe B gegenüber. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($P < 0,001$). Es wird deutlich, dass die Parasitämie bei Diabetikern gegenüber Stoffwechselgesunden reduziert ist. Die Parasitämie-Werte der Gruppen A und B sind in Abb. 11c durch den natürlichen Logarithmus dargestellt.

Tab. 20: Parasitämie-Werte (P/ μ l) für die Patientengruppen A und B.

Gruppe	N	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
A	64	805	68	9680	1851
B	126	3206	85	233300	2855

Blutglucose

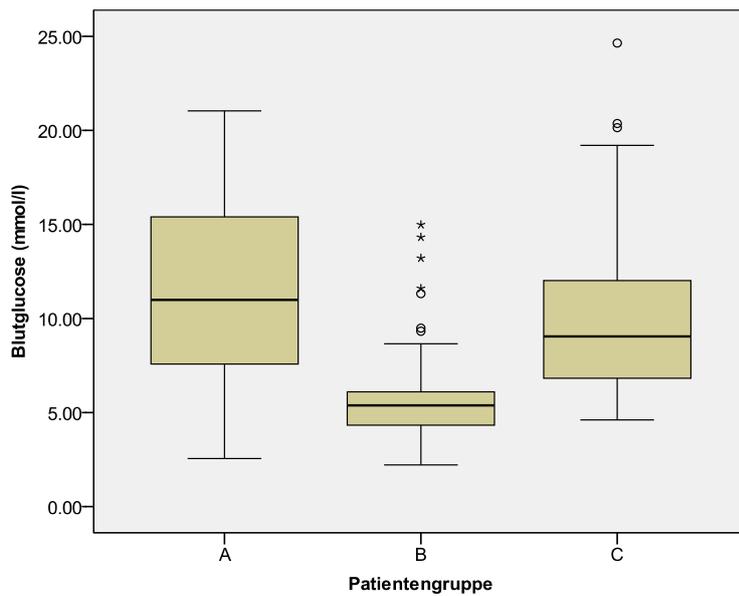


Abb. 12: Blutglucose-Konzentration in mM bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).

Die Blutglucose-Konzentrationen betragen im Durchschnitt $11,3 \pm 4$ mM (Gruppe A), $5,5 \pm 2,0$ mM (Gruppe B) und $10,1 \pm 4,0$ mM (Gruppe C) (Abb. 12). Die Blutglucose-Konzentrationen der Gruppen A und C waren signifikant höher als die der Gruppe B ($P < 0.001$). Diabetiker, ob mit oder ohne Malaria, zeigten erwartungsgemäß erhöhte Blutglucose-Werte, während die Blutglucose-Werte der Malaria-Patienten (Gruppe B) mit wenigen Ausnahmen im Normbereich lagen. Zwischen den Gruppen A und C lag kein signifikanter Unterschied vor.

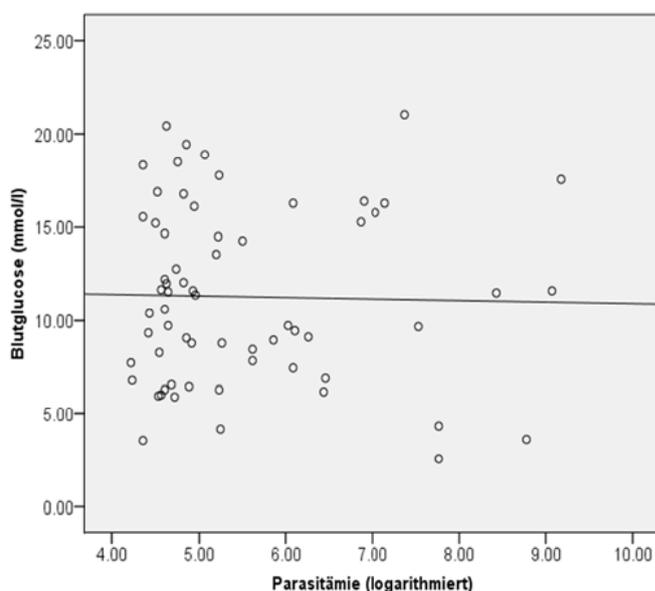


Abb. 13a: Parasitämie und Blutglucose-Konzentration bei Diabetikern mit Malaria (Gruppe A).

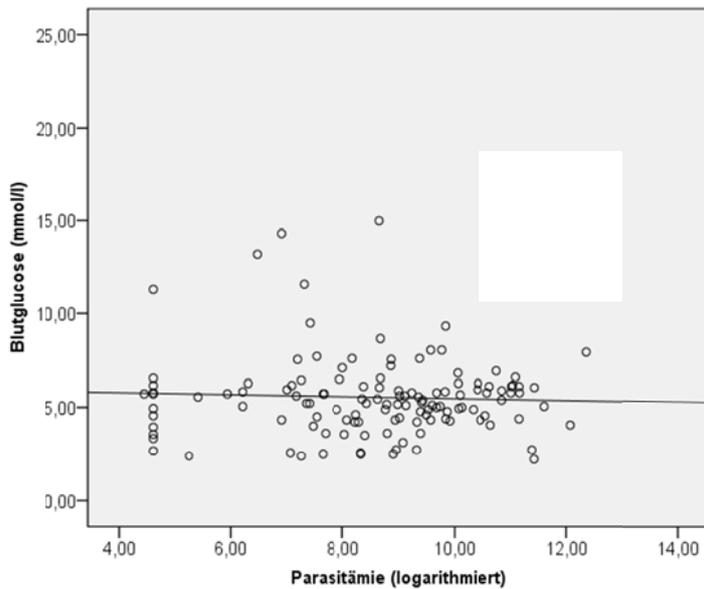


Abb. 13b: Parasitämie und Blutglucose-Konzentration bei Malaria-Patienten (Gruppe B).

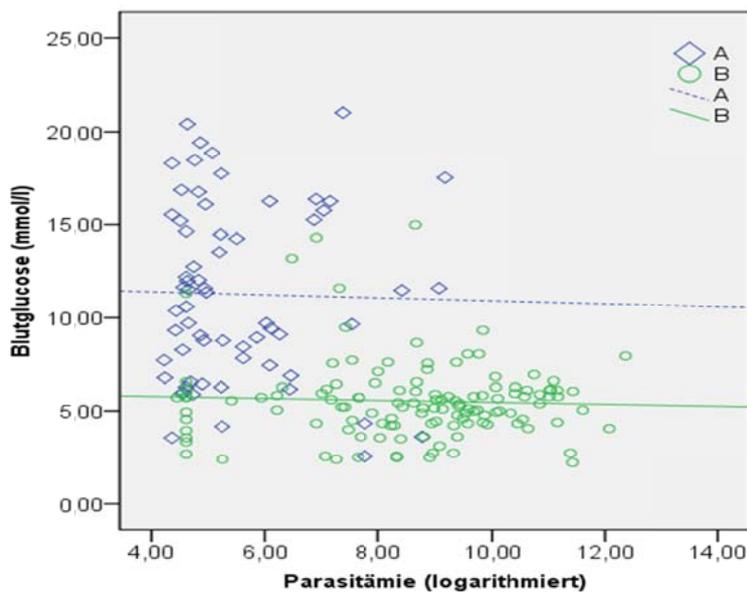


Abb. 13c: Parasitämie und Blutglucose-Konzentration bei Patienten der Gruppen A und B.

In Abb. 13 ist die Assoziation zwischen Parasitämie und Blutglucose für die Gruppe A (Abb. 13a), für die Gruppe B (Abb. 13b) und für beide Gruppen zusammen aufgetragen (Abb. 13c). Die unterschiedliche Verteilung der Werte der beiden Gruppen ist auffällig: In der Gruppe A waren die Blutglucose-Werte mit wenigen Ausnahmen erhöht und die Parasitämie war niedrig (blaue Rhomben). In Gruppe B lagen die Blutglucose-Werte im normalen Bereich. Die wenigen Ausnahmen stellen vermutlich die Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Diabetes-Fälle dar. Die Parasitämie-Werte lagen deutlich höher als bei Gruppe A (grüne Kreise) (Abb. 13b). Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass die Blutglucose- und Parasitämie-Werte der beiden Untersuchungsgruppen deutlich unterschiedlich sind (Abb. 13c). Die Ausreißer, die

sowohl hohe Blutglucose-Werte als auch hohe Parasitämien enthielten, entsprachen den beiden Todesfällen dieser Studie. Die Korrelationskoeffizienten nach getrennter Auswertung von Gruppe A und B waren beide nicht signifikant. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Aufteilung der Blutglucose- und Parasitämie-Werte die beiden Untersuchungsgruppen widerspiegelt.

Hämoglobin-A1c

Die Untersuchung der HbA1c-Werte wurde aufgrund von Kostengründen nur bei Patienten der Gruppe A durchgeführt. Die ermittelten HbA1c-Werte betragen im Durchschnitt $8,7 \pm 2,6$ %. Der niedrigste HbA1c-Wert lag bei 4,2% und der höchste Wert lag bei 14,4%.

Hämoglobin

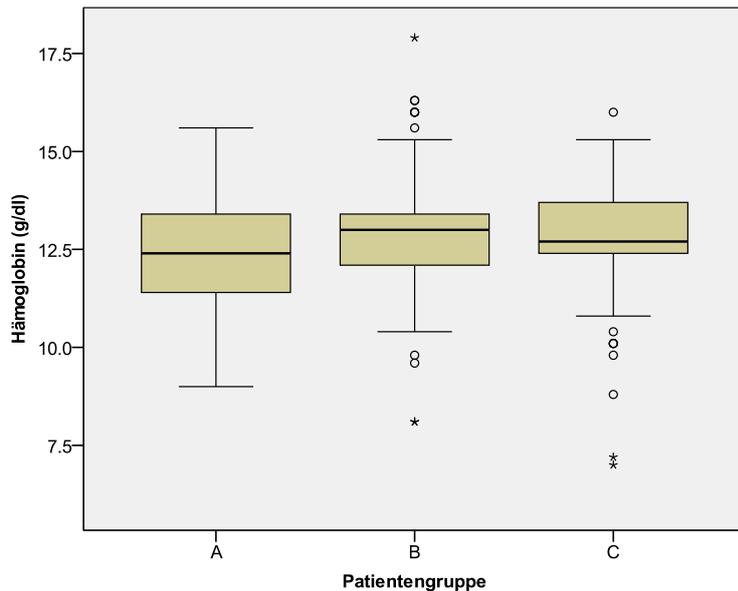


Abb. 14: Hämoglobin-Konzentration in g/dl bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).

Die Hämoglobin-Konzentrationen betragen $12,5 \pm 1,5$ g/dl (A), $12,8$ g/dl $\pm 1,5$ (B) und $12,8 \pm 1,4$ g/dl (C) (Abb. 14). In den Hb-Konzentrationen zwischen den Gruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ($P < 0.05$).

Leukozyten

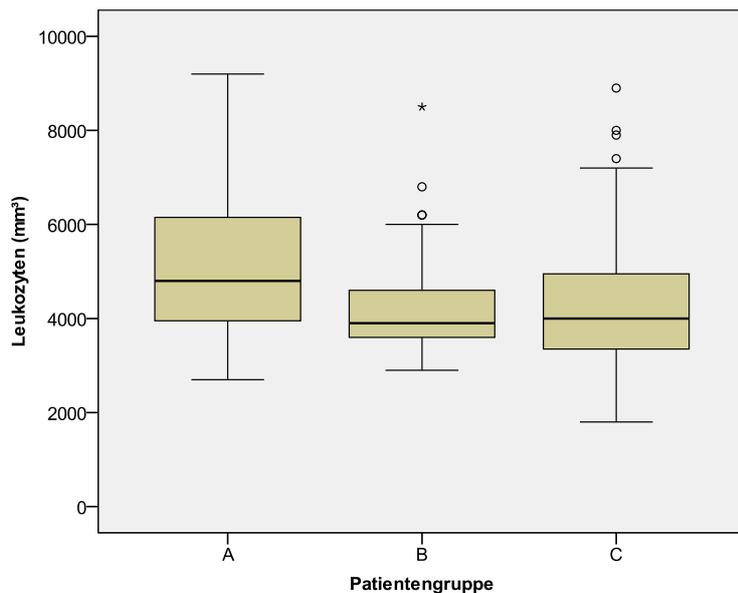


Abb. 15: Leukozyten-Werte in mm^3 bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A), bei Patienten mit Malaria (B) und bei Patienten mit Diabetes (C).

Die Leukozyten-Werte betragen $5039 \pm 1395 \text{ mm}^3$ (Gruppe A), $4122 \pm 867 \text{ mm}^3$ (Gruppe B) und $4244 \pm 1327 \text{ mm}^3$ (Gruppe C) (Abb. 15). Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde zuerst untersucht, ob zwischen den drei Patientengruppen ein Unterschied besteht. Dies war der Fall ($P < 0,001$). Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B ($P < 0.001$) und zwischen Gruppe A und C ($P < 0.001$), nicht aber zwischen Gruppe B und C.

3.1.4. Untersuchungen des Urin auf Glucose und Aceton

Die Glucose- und Acetonkonzentration wurde im Urin von Patienten der Gruppe A semiquantitativ gemessen ($n = 64$) und mit einer Skalierung von nil, +, ++, +++ und ++++ versehen. 32 Patienten hatten keine Glucose im Urin (nil), acht Patienten hatten geringe (+), 13 Patienten hatten mittlere (++) und 11 Patienten hatten eine hohe Glucosekonzentration im Urin (+++). 44 Patienten hatten kein Aceton im Urin (nil), acht Patienten hatten geringe (+), vier Patienten hatten mittlere (++) und acht Patienten hatten hohe Acetonkonzentration im Urin (+++).

3.1.5. Untersuchungen zu Malaria-Symptomen

Allgemeinsymptome

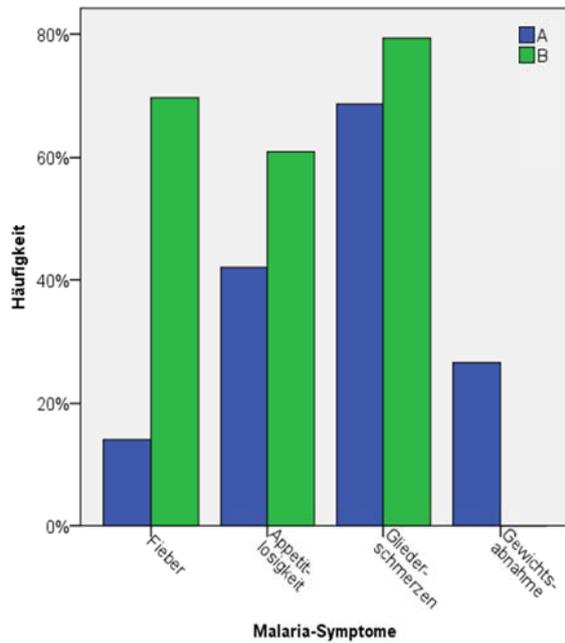


Abb. 16: Allgemeinsymptome bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).

Patienten der Gruppe A nannten die Symptome Gliederschmerzen (68,8%), Appetitlosigkeit (42,2%) und Gewichtsabnahme (26,6%), während Patienten der Gruppe B von Gliederschmerzen (79,4%), Fieber (69,8%) und Appetitlosigkeit (61,1%) betroffen waren (Abb. 16).

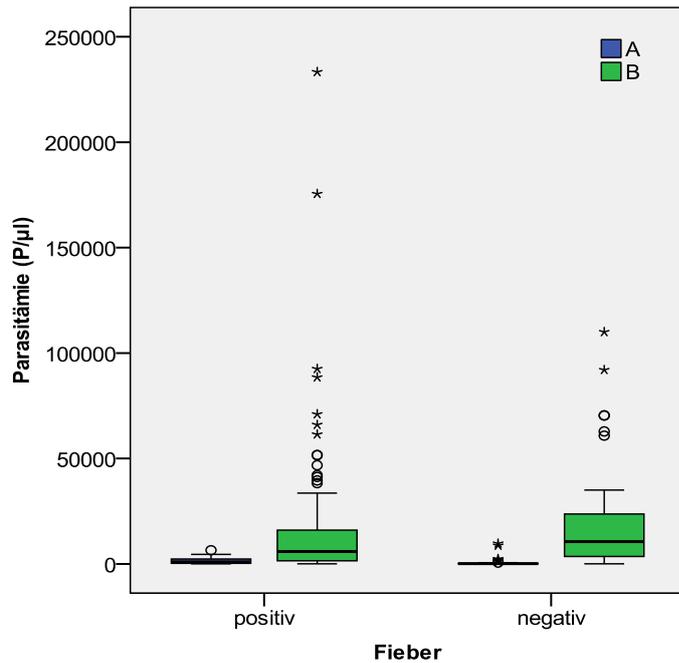


Abb. 17a: Fieber und Parasitämie bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B). Y-Achse linear aufgetragen.

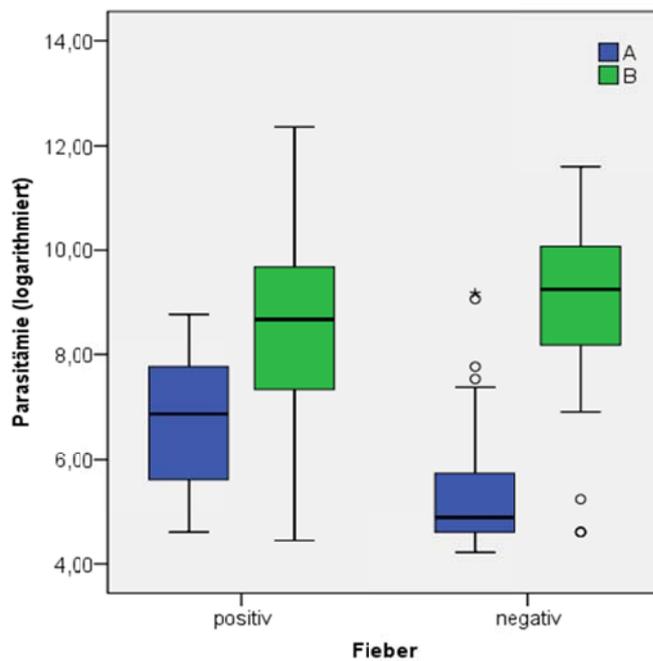


Abb. 17b: Fieber und Parasitämie bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B). Y-Achse logarithmisch aufgetragen.

Die Abbildungen 17a, b stellen das Auftreten von Fieber bei beiden Untersuchungsgruppen im Zusammenhang zur Parasitämie dar. Bei Patienten mit Fieber in der Gruppe A betrug die mittlere Parasitämie 1825 ± 2265 P/µl (n = 9). Bei Patienten mit Fieber in der Gruppe B betrug die mittlere Parasitämie 18199 ± 35.147 P/µl (n = 88). Bei Patienten ohne Fieber in

der Gruppe A betrug die Parasitämie 638 ± 1742 P/ μ l (n = 55). Bei Patienten ohne Fieber in der Gruppe B betrug die mittlere Parasitämie 20.841 ± 27.325 P/ μ l (n = 38). Daraus folgt, dass Diabetes-Patienten eine geringere Parasitämie als Stoffwechselgesunde haben, unabhängig davon, ob Fieber vorliegt oder nicht.

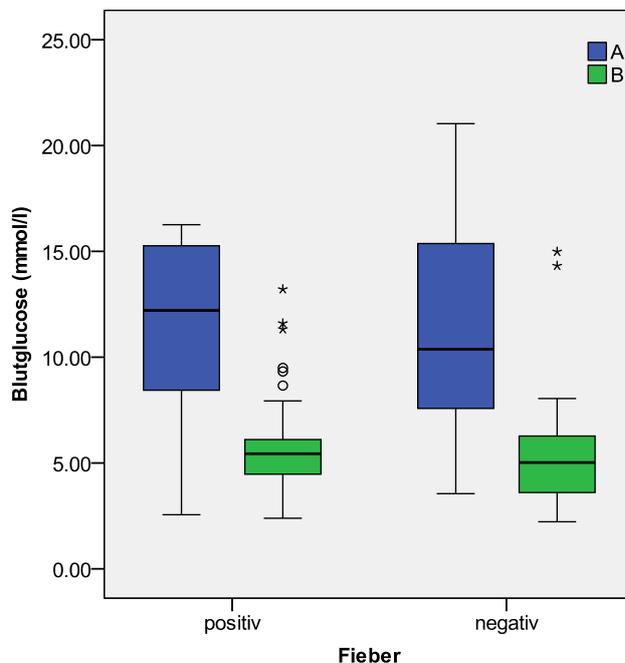


Abb. 18: Blutglucose und Fieber bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).

In der Abbildung 18 ist das Vorhandensein von Fieber im Zusammenhang zur Blutglucose-Konzentration dargestellt. Erwartungsgemäß zeigten die Diabetiker höhere Blutglucose-Konzentrationen als Stoffwechselgesunde, und zwar unabhängig davon, ob Fieber vorlag oder nicht. Bei Patienten mit Fieber in der Gruppe A betrug die Blutglucose $11,1 \pm 5,2$ mM (n = 9) und in der Gruppe B $5,6 \pm 1,9$ mM (n = 88). Bei Patienten ohne Fieber in der Gruppe A betrug die Blutglucose $11,3 \pm 4,7$ mM (n = 55) und in der Gruppe B $5,5 \pm 2,7$ mM (n = 38).

Symptome des Magen-Darm-Trakts

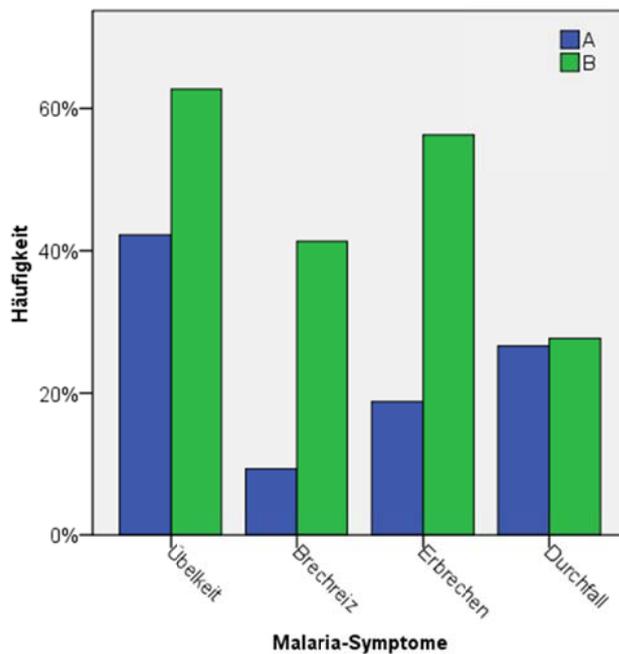


Abb. 19: Symptome des Magen-Darm-Trakts bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).

Bei Patienten der Gruppe A dominierte Übelkeit (42%) gefolgt von Durchfall (26,6%) und Erbrechen (18,8%) (Abb. 19). Von Patienten der Gruppe B wurden Übelkeit (62,7%), Erbrechen (56,3%), Brechreiz (41,3%) und Durchfall (27,8) als Beschwerden des Magen-Darm-Trakts genannt.

Symptome des zentralen Nervensystems

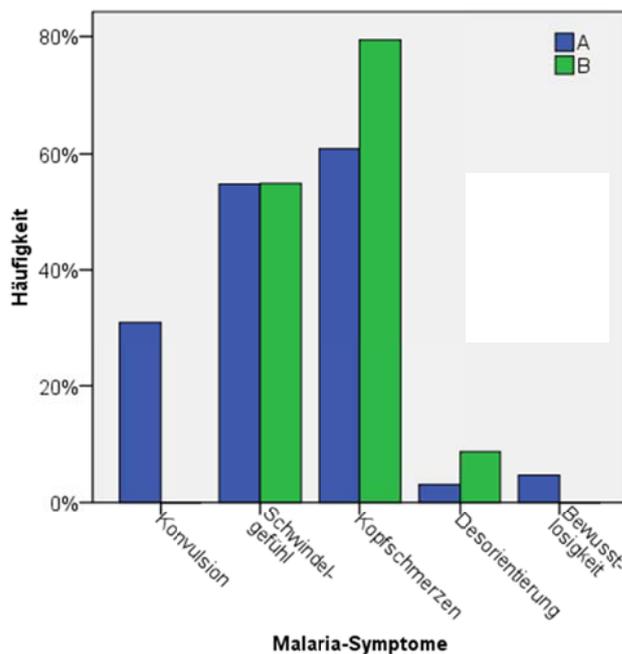


Abb. 20: Symptome des zentralen Nervensystems bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (B).

Es kamen die Symptome Kopfschmerzen bei Patienten der Gruppe A (60,9%) und B (79,4%) vor, gefolgt von ausgeprägtem Schwindelgefühl bei Patienten der Gruppe A (54,8%) und B (54,7%) (Abb. 20).

Symptome der Nierenfunktion bei Diabetikern

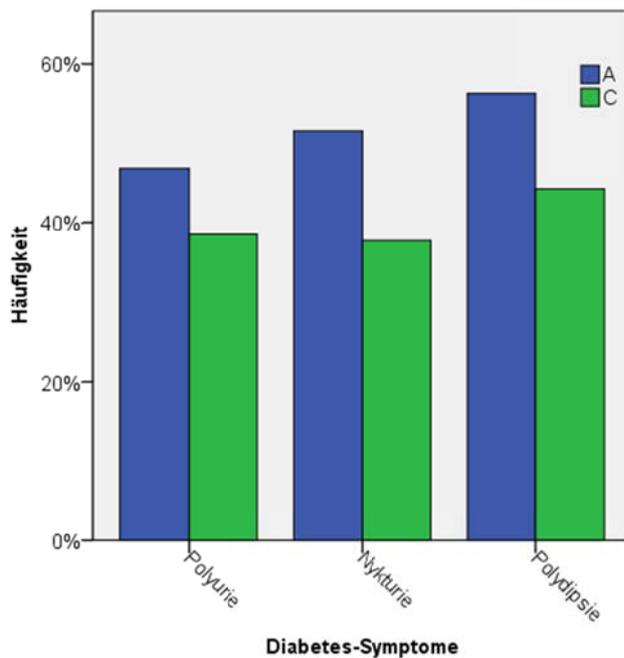


Abb. 21: Symptome der Nierenfunktion bei Patienten mit Malaria und Diabetes (A) und bei Patienten mit Malaria (C).

Während 46,9% der Patienten in Gruppe A über Polyurie (vermehrtes Wasserlassen) klagten, waren diese 38,6% in Gruppe C. Das Symptom Nykturie (nächtliches Wasserlassen) war ebenfalls in Gruppe A (51,6%) mehr ausgeprägt als in Gruppe C (37,8%) (Abb. 21). Das Symptom Polydipsie (Durstgefühl) wurde häufiger in Gruppe A (56,3%) als in Gruppe C (44,2%) genannt.

Dauer der Malaria-Symptome vor Arztbesuch

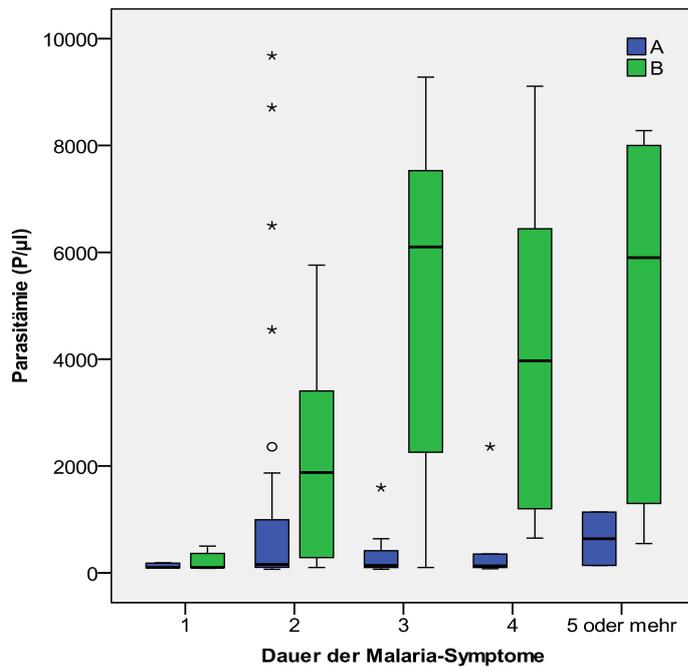


Abb. 22a: Dauer der Malaria-Symptome vor Arztbesuch und Parasitämie (linear) in Tagen.

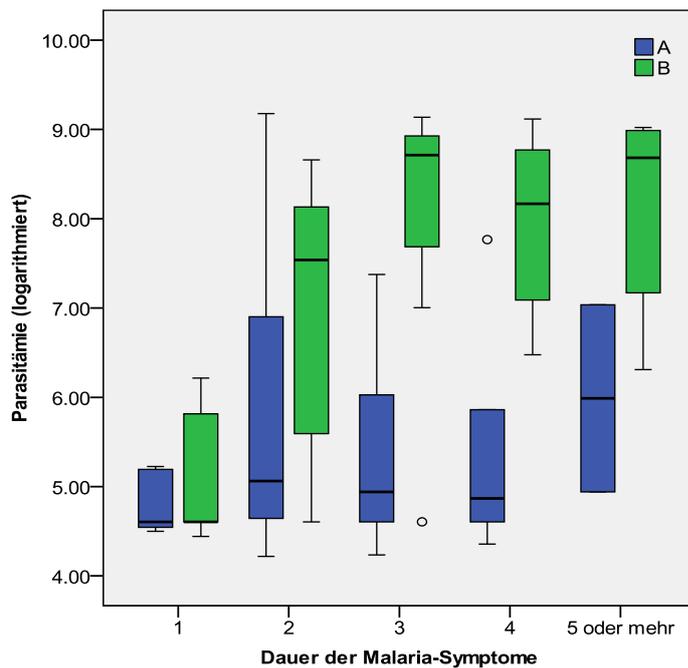


Abb. 22b: Dauer der Malaria-Symptome vor Arztbesuch und Parasitämie (logarithmiert) in Tagen.

In Abbildung 22 a, b ist die Parasitämie im Verhältnis zu Dauer der Malariasymptome bis zum Arztbesuch dargestellt. Die Parasitämie betrug in der Gruppe A am ersten Tag 130 ± 47 P/µl und in der Gruppe B 230 ± 190 P/µl und war statistisch nicht unterschiedlich. Die Parasitämie betrug in der Gruppe A am zweiten Tag 1379 ± 2610 P/µl und in der Gruppe B

2057 ± 1627 P/μl. Der Unterschied bezüglich der Parasitämie zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (P = 0,015). Die Parasitämie betrug in der Gruppe A am dritten Tag vor Arztbesuch 293 ± 343 P/μl und in der Gruppe B 5154 ± 2867 P/μl und war statistisch signifikant unterschiedlich (P = 0,001). Am vierten Tag vor Arztbesuch betrug die Parasitämie in der Gruppe A 525 ± 904 P/μl und in der Gruppe B 4269 ± 3305 P/μl und war signifikant unterschiedlich (P = 0,005). Nach fünf Tagen vor Arztbesuch oder mehr betrug die Parasitämie bei der Gruppe A 639 ± 705 P/μl und in der Gruppe B 4086 ± 3670 P/μl und war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Diese Ergebnisse belegen, dass die Parasitämie bei Gruppe A zum Zeitpunkt der Probennahme niedrig war und zudem über einen Zeitraum von fünf oder mehr Tagen niedrig blieb. Im Gegensatz dazu wurde die Parasitämie bei Patienten der Gruppe B nach 2-3 Tagen deutlich höher und erreichte ein Plateau nach 3-5 Tagen. Das heißt in anderen Worten, dass ein Abwarten der Malariapatienten bis zum Arztbesuch durch einen deutlichen Anstieg im Parasitenwachstum „bestraft“ wurde. Bei Diabetikern änderte sich die Parasitämie auch über einige Tage nicht. Nichtsdestotrotz nimmt die Krankheit ihren Verlauf und führt letztendlich zu einer erhöhten Todesrate bei Diabetikern (Mohapatra, 2001).

Tab. 21: Patientenverhalten vor Arztbesuch.

Dauer der Symptome vor Arztbesuch (Tage)	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
1	5	7,8	7	9,5
2	29	45,3	32	43,2
3	22	34,4	20	27,0
4	6	9,4	10	13,5
> 5	2	3,1	5	6,8
Gesamt	64	100,0	74	100,0

Ein Unterschied im Patientenverhalten war nicht zu beobachten (Tab. 21). Die Mehrheit der Patienten, ob Gruppe A (45,3%) oder B (43,2%), ging am zweiten Tag nach Auftreten der Symptome zum Arzt. Am dritten Tag nach Auftreten der Symptome gingen 34,4% der Gruppe A und 27,0% der Gruppe B zum Arzt.

3.1.5. Diagnose und Therapie

Diagnose und Therapie von Malaria tropica

Die Mehrheit aller Patienten (n = 121, 37%) gab an, dass Sie 1 x pro Jahr an Malaria erkranken, 36% davon in Gruppe A, 47% in Gruppe B und 28% in Gruppe C (Tab. 22). Die zweithöchste Zahl aller Patienten erkrankte 2x im Jahr an Malaria (28,4%), gefolgt von der Patientengruppe, die durchschnittlich 3x im Jahr an Malaria erkrankt (20,3%). Nur 14,4 % aller Patienten gaben an, dass sie nicht regelmäßig an Malaria erkranken. Diese Zahlen zeigen auf, dass Malaria trotz aller Behandlungsmaßnahmen eine häufige Erkrankung in der sudanesischen Bevölkerung ist.

Tab. 22: Erkrankungen an Malaria pro Jahr.

Erkrankung an Malaria/ Jahr	Gruppe A n	Gruppe B n	Gruppe C n	Gesamt n
0 x	6,3	11,9	25,0	14,4
1 x	35,9	46,9	27,9	36,9
2 x	19,0	44,0	20,7	28,4
3 x	28,1	6,3	26,4	20,3

In der Gruppe A hatten 76,6% (n = 49) der Patienten normale Malaria, 4,7% (n = 3) komplizierte Malaria und 18,8% (n = 12) schwere Malaria. In der Gruppe B hatten 35,0% (n = 44) normale Malaria und 65,1% (n = 82) komplizierte Malaria. Ein Großteil der Patienten wurde ambulant behandelt. Bei 12 Patienten, die alle aus Gruppe A stammten, war eine stationäre Behandlung notwendig. Bei den untersuchten Patientengruppen lagen keine anderen Infektionskrankheiten außer Malaria vor.

Die 318 ambulant behandelten Patienten zeigten keine Komplikationen während der Malaria-Erkrankung. Die folgenden zwei Therapieformen sind in Tab. 23 dargestellt: 1) Sulfadoxin/ Pymethamin-Therapie: Die Patienten erhielten am ersten Tag 3x 100 mg Sulfadoxin und 2x 500 mg Pymethamin in Tablettenform. Am zweiten und dritten Tag folgten jeweils 2x 500 mg Pymethamin. Die Therapie dauerte drei Tage. 2) Artemether/ Lumefantrin-Therapie: Die Patienten erhielten Artemether/ Lumefantrin-Tabletten (80 mg/480 mg). Acht Stunden später erhielten die Patienten erneut diese Tablettendosis, sowie am zweiten und dritten Tag. Die Vorteile der kombinierten Therapie basierend auf Artemether/ Lumefantrin gegenüber der

klassischen Chloroquin-Behandlung sind in Malik et al. (2006) dargestellt. Die Diabetes-Patienten mit unkomplizierter Malaria erhielten zusätzlich und je nach Bedarf eine Diabetes-Therapie in Form von Tabletten (Metformin, Acarbose, Glibenclamid) oder per Injektion mit Insulin bzw. Misch-Insulin.

Tab. 23: Therapieformen der unkomplizierten Malaria tropica (WHO, RBM, Country Profiles, NMCT, Progress in Sudan 2003).

Präparat	Dosis (mg)	Dauer (Tage)	Applikation
Sulfadoxin/ Prymethamin	Tag 1: 3x 100 Sulfadoxin + 2x 500 Prymethamin Tag 2-3: je 2x 500 Prymethamin	3	Oral
Artemether/ Lumefantrin	Tag 1: 80/480 Artemether-Lumefantrin nach 8 h, 80/480 Artemether-Lumefantrin Tag 2-3: je 80/480 Artemether-Lumefantrin	3	Oral

Insgesamt wurden 12 Patienten aus Gruppe A aufgrund von Komplikationen im Krankheitsverlauf stationär aufgenommen (siehe Anhang, 10.3). Die folgenden Symptome Fieber (n = 3), arterielle Hypertonie (n = 2), Oligurie (n = 4), Hyperglykämie (n = 12), Konvulsion (n = 2), diabetische Ketoazidose (n = 5), Nierenversagen (n = 4), Multiorganversagen (n = 4) und Koma (n = 3) wurden beobachtet. Bei zwei Patienten verlief die Erkrankung tödlich. Abschließend wurde der Zustand jedes Patienten vom Tag der Aufnahme bis zum Tag der Entlassung kurz zusammengefasst.

Die angewendeten Therapieformen sind in Tab. 24 dargestellt: 1) Artemether-Injektion: Die Patienten bekamen zum Beginn und nach 12 h der Therapie 80 mg Artemether injiziert. Vom zweiten bis zum sechsten Tag bekamen die Patienten täglich je 80 mg Artemether injiziert. Die Therapie war nach sechs Tagen abgeschlossen. 2) Chinin-Tabletten: Die Patienten bekamen für die Therapie insgesamt 300 mg Chinin. Am ersten Tag bekamen sie 3 x 10 mg Chinin und vom zweiten bis zum siebten täglich Tag 3 x 10 mg Chinin. Die Therapie wurde in Form von Tabletten oral verabreicht und war nach sieben Tagen abgeschlossen. 3) Chinin-Infusion + Chinin-Tabletten: Die Patienten bekamen insgesamt 600 mg Chinin in 0,9%-NaCl- und 0,5%-Infusionslösung. Zum Beginn wurden 15-20 mg Chinin in 250 ml Infusionslösung für zwei bis vier Stunden per Infusion verabreicht. Danach wurden alle acht Stunden 8-10 mg Chinin in 250 ml Infusionslösung für zwei bis vier Stunden gegeben. Die Patienten bekamen vom zweiten bis zum siebten Tag weiter täglich je 30 mg Chinin. Die Therapie wurde in Form

von Infusion intravenös dargeboten, konnte aber auch in Form von Tabletten nach dem ersten Tag fortgesetzt werden und wurde nach sieben Tagen abgeschlossen. Die Diabetes-Patienten mit unkomplizierter Malaria erhielten zusätzlich zu ihrer Malaria-Therapie die notwendigen Diabetes-Medikamente als Tabletten (Metformin, Acarbose, Glibenclamid) oder per Injektion (Insulin, Misch-Insulin). Bei schwerem Verlauf (z.B. Koma) wurde überwiegend Insulin und Mischinsulin injiziert.

Tab. 24: Therapieformen der komplizierten Malaria tropica (WHO, RBM, Country Profiles, NMCT, Progress in Sudan 2003).

Präparat	Dosis (mg)	Dauer (Tage)	Applikation
Artemether	Tag 1: 80 Artemether nach 12 h: 80 Artemether Tag 2-6: je 80 Artemether	6	Intramuskulär
Chinin	Tag 1: 3x 10 mg Chinin Tag 2-7: 3x 10 Chinin	7	Oral
Chinin	Tag 1: 15-20 Chinin in 250 ml Infusionslösung für 2-4h Alle 8 h: 8-10 Chinin in 250 ml Infusionslösung für 2-4h Tag 2-7: 2 x 30 Chinin alle 8 h	7	Intravenös/ Oral

Diagnose und Therapie von Diabetes mellitus

Insgesamt 92,4% (n = 191) der Diabetespatienten der Gruppen A und C bekamen die medikamentöse Behandlung (Tab. 25). Die übrigen 7,6% (n = 13) ohne Behandlung rekrutierten sich aus den Gruppen A (10,9%, 7 von 64 Patienten) und B (4,3%, 6 von 140 Patienten) und wurden zum ersten Mal bei der Aufnahme für die Studie als Diabetiker diagnostiziert. Etwa 58% der Patienten aus den Gruppen A und C (n = 123) verwendeten Tabletten für ihre Diabetes-Behandlung (Tab. 25), und zwar 51,6% der Patienten (n = 33) aus Gruppe A und zu 64,3%, (n = 90) aus Gruppe C. Rund 26,5% der Patienten aus den Gruppen A und C injizierten Insulin für ihre Diabetes-Behandlung, und zwar 34,4% (n = 22) aus Gruppe A und 18,6% (n = 26) aus Gruppe C.

Tab. 25: Diabetes-Behandlung in Prozent bei Patienten der Gruppen A und C.

Gruppe	Behandlung		Applikation	
	Ja %	Nein %	Tabletten %	Injektion %
A	89,1	10,9	51,6	34,4
C	95,7	4,3	64,3	18,6
Summe	92,4	7,6	58	26,5

Diagnostische Auffälligkeiten

Im Folgenden sind Verdachtsfälle auf verschiedene Krankheiten geschildert.

Verdacht auf Diabetes mellitus

Die in Tab. 26 aufgeführten Patienten der Gruppe B gelten aufgrund erhöhter Blutglucose-Werte als Diabetes-verdächtig und wiesen gleichzeitig verringerte Parasitenzahlen auf. Daraus ergibt sich eine Diabetes-Dunkelziffer von 6.3%. Diese stellen einen wichtigen Befund aus der vorliegenden Studie bei den Malaria-Patienten in der Gruppe B dar und weisen auf ein prädiabetische Stadium oder auf das Vorhandensein eines manifesten Diabetes hin.

Tab. 26: Patienten der Gruppe B mit Verdacht auf Diabetes mellitus.

Alter (Jahre)	Blutglucose (mM)	Parasitämie (P/ μ l)	Temperatur ($^{\circ}$ C)	Dauer der Malaria-Symptome (Tage)
20	11,3	100	38,0	3
30	9,5	1666	37,4	3
18	8,7	5900	37,6	4
20	9,3	18.750	37,2	3
73	11,6	1500	39,0	2
50	14,3	1000	37,0	4
39	15,0	5760	37,0	2
37	13,2	650	40,0	4

Verdacht auf Malaria-bedingte Hypoglykämie

Bei 12 Patienten der Gruppe B wurden niedrige Blutglucose-Werte (< 2,7 mM) festgestellt (Tab. 27). Diese Werte dienen als Indikator für Entwicklung einer Malaria-bedingten Hypoglykämie. Die Patienten mit Hypoglykämie in der Gruppe B hatten die Malaria-Symptome, Fieber, Schwindelgefühl, Übelkeit und Appetitlosigkeit.

Tab. 27: Patienten aus der Gruppe B mit Verdacht auf Malaria-bedingte Hypoglykämie.

Alter (Jahre)	Blutglucose (mM)	BMI (kg/m²)	Parasitämie (P/μl)	Malaria-Symptome (Tage)
36	2,2	24,7	92.000	3
49	2,4	23,7	1420	3
39	2,4	20,5	190	2
26	2,5	18,9	4160	2
22	2,5	16,3	2100	2
46	2,5	21,0	7400	3
42	2,6	23,0	4150	2
46	2,6	23,0	1170	2
40	2,7	18,3	100	1
24	2,7	22,0	11.200	4
35	2,7	21,3	88.500	4
35	2,7	17,9	7800	3

Verdacht auf arterielle Hypertonie

Rund 12% aller Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Dies waren in der Gruppe A 15,6%, in Gruppe B 3,2% und in Gruppe C 17,1% (n = 24). Diese Angaben korrelierten mit dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie im Abgleich mit den Blutdruck-Werten. Bei den Gruppen A und C handelte es sich um eine Diabetes-bedingte arterielle Hypertonie. Etwa 40% (n = 130) der Patienten gaben ein Vorkommen von Diabetes in der Familie an. Diese setzten sich wie folgt zusammen: 48,4% (n = 31) in der Gruppe A, 11,1% (n = 14) in der Gruppe B und 60,7% (n = 85) in der Gruppe C.

3.2. *In vitro*-Experimente

3.2.1. Einfluss von Glucose auf die Proliferation von *P. falciparum*

Im den ersten *in vitro*-Experimenten sollte untersucht werden, inwieweit Glucose die Proliferation von Malaria-Parasiten beeinflusst. Zu diesem Ziel wurde der Malstat-Assay bei verschiedenen Glucose-Konzentrationen durchgeführt. Vor Versuchsbeginn wurde die Ausgangs-Parasiten-Dichte bestimmt, wie in Material und Methoden beschrieben ist. Die Anzahl an roten Blutkörperchen und von Malaria-Parasiten im Ring- und Vorringstadium wurde in jeweils fünf Gesichtsfeldern ausgezählt. Die Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt (Tab. 28). Insgesamt wurde das Experiment 4x wiederholt.

Tab. 28: Bestimmung der Ausgangs-Parasiten-Dichte in Prozent, Expt 1.

Feldnummer	1	2	3	4	5
Erythrozyten	147	134	180	153	195
Schizonten	6	5	4	6	7
Trophozoiten	16	32	16	16	32
Gesamtzahl	22	37	20	22	39
Malaria-Parasiten in %	6,8	9,7	4,4	6,5	7,6

Die errechnete Parasiten-Dichte betrug 7%.

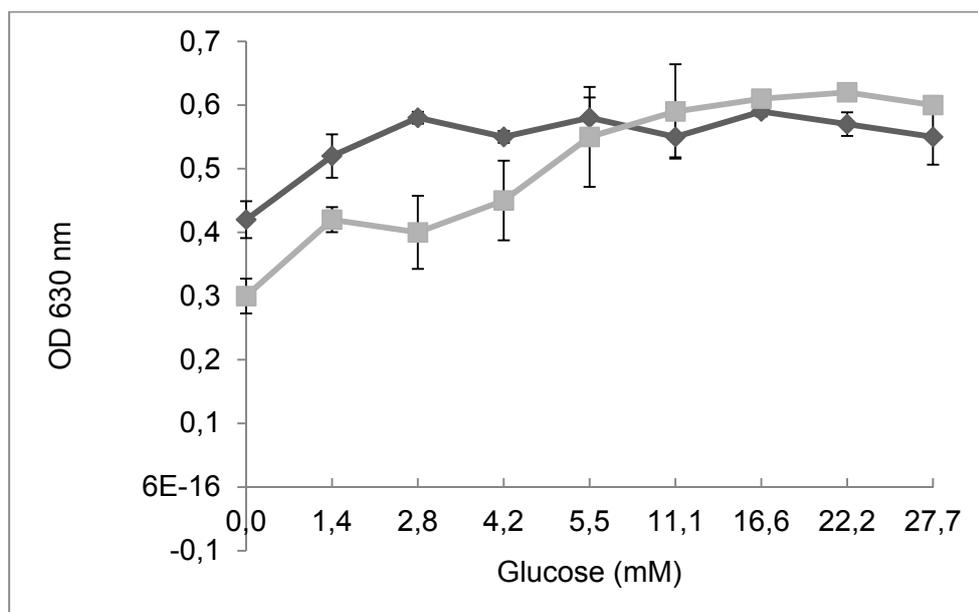


Abb. 23: Die Proliferation von *P. falciparum* bei verschiedenen Glucose-Konzentrationen. Raute = 24h-, Quadrat = 48h-Zeitpunkt.

Der Kurvenverlauf war bei Bestimmung der lebenden Zellen nach 24h und 48h ähnlich (Abb. 23). Bei höheren Glucose-Konzentrationen > 11,1 mM war keine Auswirkung auf die Proliferation von *P. falciparum* zu beobachten, die Parasiten wuchsen also gleichermaßen gut. Bei Glucose-Konzentrationen < 5,6 mM und insbesondere unter < 2,8 mM nahm die Parasiten-Proliferation rapide ab. Wie erwartet, war in der ersten Negativ-Kontrolle (Plasmodien-Kultur in Albumax-II-Medium ohne Glucose) keine Proliferation der Malaria-Parasiten zu beobachten. Ebenfalls war in der zweiten Negativ-Kontrolle (Plasmodien-Kultur in Chloroquin-Medium) kein Malaria-Parasiten-Wachstum nachweisbar. In der dritten Kontrolle (Plasmodien-Kultur in normalem Proliferation-Medium) war erwartungsgemäß normales Wachstum zu beobachten.

3.2.2. Einfluss von Insulin auf die Proliferation von *P. falciparum*

Das Ziel dieser Experimente bestand darin, den Einfluss von Insulin auf die Proliferation von Malaria-Parasiten zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde der Malstat-Assay bei verschiedenen Insulin-Konzentrationen durchgeführt. Vor Experimentbeginn wurde die Ausgangs-Parasitendichte bestimmt (Tab. 29). Insgesamt wurde das Experiment 4x wiederholt.

Tab. 29: Bestimmung der Ausgangs-Parasiten-Dichte in Prozent, Expt 2.

Feldnummer	1	2	3	4	5
Erythrozyten	80	92	99	116	99
Gesamtzahl	14	10	16	22	18
Malaria-Parasiten in %	17	11	16	19	18

Parasiten-Dichte: 16%

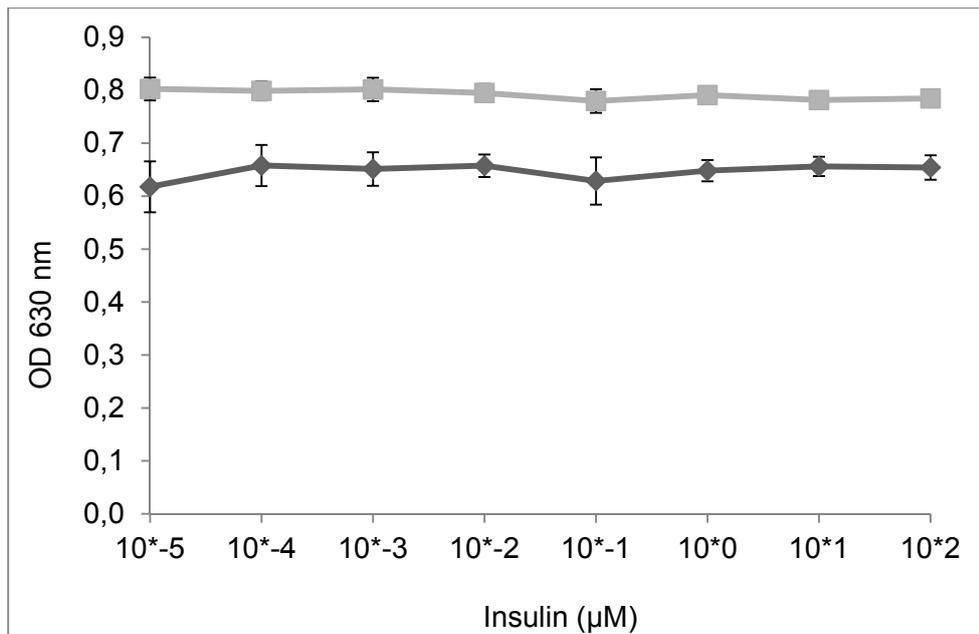


Abb. 24: Die *P. falciparum*-Proliferation bei verschiedenen Insulin-Konzentrationen. Raute = 24h-, Quadrat = 48h-Zeitpunkt.

Bei den Insulin-Versuchen konnte kein Einfluss von Insulin auf das Wachstum von *P. falciparum* beobachtet werden. Der Kurvenverlauf war bei beiden Zeitpunkten (24h, 48h) gleichmäßig linear (Abb. 24). Daraus folgt, dass Insulin nicht toxisch auf die Malaria-Parasiten wirkte und dass Insulin das Malaria-Parasiten-Wachstum nicht beeinträchtigte.

4. Diskussion

4.1. Der Verlauf von Malaria bei Diabetes-Patienten

4.1.1. Labormedizinische Untersuchungen

Infektionskrankheiten gelten laut WHO in den Entwicklungsländern als die Todesursache Nummer eins (WHO 1997). Mit an der Spitze liegt Malaria (Wechselfieber), welches eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit darstellt. Nach Angaben der WHO leben etwa 2,4 Milliarden Menschen in den Endemiegebieten, die mit etwa 40% der Weltbevölkerung zu beziffern sind (Adagu et al. 1997). Hauptverbreitungsgebiete von Malaria sind Afrika, insbesondere südlich der Sahara, Süd- und Mittelamerika sowie Süd- und Südostasien. Es erkranken rund 300 bis 500 Mio. Menschen im Jahr an Malaria und rund 90% davon leben in Afrika (WHO 2000). Etwa 2 bis 3 Mio. Menschen sterben jährlich an Malaria (Lamparter et al. 2001), darunter Schwangere und über 1 Mio. Kinder unter dem fünften Lebensjahr. Malaria zählt zu den ernstzunehmenden und lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten und stellt die zweithäufigste Infektionskrankheit nach der Tuberkulose dar (Snow et al. 2005).

Diabetes mellitus, bekannt als „Blutzucker“, wird als eine genetisch bedingte oder erworbene chronische Stoffwechselstörung definiert, die mit einer Erhöhung der Blutglucose-Konzentration einher geht. Die Zahl der Menschen, die an Diabetes mellitus erkranken, ist in den vergangenen Jahren dramatisch angestiegen und wird sich von den heutzutage ca. 150 Mio. Erkrankten bis zum Jahr 2025 verdoppeln (King et al. 1998). Die regional stärkste Zunahme wird für Afrika erwartet (Wild et al. 2004). Einer der Gründe für den dramatischen Zuwachs von Diabetes mellitus liegt in der globalen demographischen Entwicklung. Während die Diabetes-Prävalenz derzeit in den Industrieländern noch höher als in den Entwicklungsländern ist, wird sich dies in den nächsten Jahren stark verändern. So wird erwartet, dass die Diabeteserkrankungen in den Entwicklungsländern von derzeit 84 Mio. auf 228 Mio. ansteigen werden (King et al. 1998). 1995 lebten 62% der Diabetiker in den Entwicklungsländern und im Jahr 2025 werden es voraussichtlich schon 75% sein. Damit stellt Diabetes ein erhebliches, globales Gesundheitsproblem dar.

Die Eingabe des Schlagworts „Malaria“ in die Suchmaschine Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) resultiert in 57.263 Treffer, die Eingabe des Schlagworts „Diabetes“ liefert sogar 368.060 Treffer. Wenn man jedoch „Malaria“ mit „Diabetes“ kombiniert, werden nur 197 Publikationen aufgelistet, von denen ungefähr zwei Dutzend im Zusammenhang mit dem Thema dieser Promotionsarbeit stehen. Dieser aktuelle

Literaturvergleich verdeutlicht auf eindringliche Art und Weise, wie wenig bisher über den Verlauf von Malaria bei Patienten mit Diabetes mellitus bekannt ist. Entsprechend groß ist das Handlungspotenzial, um den Verlauf dieser beiden wichtigen Erkrankungen des Menschen zu verstehen.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum Verlauf von Malaria bei Diabetes-Patienten ist in Tab. 30 dargestellt. Die Diabetes-spezifischen Parameter Body-Mass-Index, Blutdruck und Blutglucose-Konzentration waren höher in Diabetes-Patienten der Gruppe A und C als in Gruppe B. Die Malaria-spezifischen Parameter Parasitämie, Hypoglykämie sowie Fieber und Erbrechen waren niedriger in Diabetes-Patienten (Gruppe A) als in Stoffwechselgesunden (Gruppe B). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese von Mohapatra (2001), dass Malaria einen anderen Verlauf in Diabetes-Patienten nimmt als bei Stoffwechselgesunden.

Tab. 30. Zusammenfassung der statistisch signifikant unterschiedlichen Parameter in der vorliegenden Studie.

Parameter	Zusammenfassung	
Diabetes-spezifisch		
Body-Mass-Index	A und C haben höheren BMI als B	A / C > B
Blutdruck	A und C haben höheren Blutdruck als B	A / C > B
Blutglucose	A und C haben eine höhere Konzentration als B	A / C > B
Malaria-spezifisch		
Parasitämie	A hat niedrigere Parasitämie als B	A < B
Hypoglykämie	A hat weniger häufig Hypoglykämie als B	A < B
Körpertemperatur	A hat niedrigere Körpertemperatur als B	A < B
Symptome	A hat weniger häufig Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen als B	A < B

Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden für die Parameter Herzfrequenz, Hämoglobin-Konzentration, sowie die Symptome des zentralen Nervensystems festgestellt. BMI ist angegeben in kg/m^2 , Blutdruck in mmHg, Blutglucose in mM, Parasitämie in P/ μl und Körpertemperatur in $^{\circ}\text{C}$.

Es gibt bisher nur zwei Studien zum Verlauf von Malaria bei Diabetikern. Erst vor wenigen Monaten erschien eine Arbeit von Danquah et al. (2010), die aufzeigt, dass Patienten mit Diabetes Typ 2 anfälliger für Malariainfektionen sind. Dieser Befund wurde damit begründet,

dass die Diabetes-Patienten durch die Schwächung des Immunsystems infekтанfällig sind. Nach Meinung der Autoren wäre es auch denkbar, dass die Mücken stärker auf Diabetespatienten reagieren, indem sie Diabetes-spezifische Körpergerüche identifizieren können (Dalton et al. 2004). Die Parasitämie zwischen Patienten mit Diabetes und Malaria (1169 P/μl) und denen mit Malaria (860 P/μl) war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (P = 0.770). Die Malariagruppe zeigte lediglich höhere Maximalwerte (4960 P/μl) als die Diabetes + Malariagruppe.

In einer zweiten Arbeit, durchgeführt von 1996-1999 am Medical College and Hospital in Ganjam, Orissa, Indien, wurden die Blutparameter und Krankheitssymptome von 76 Patienten mit Diabetes und Malaria (Gruppe A) und 72 Malaria-Patienten ohne Diabetes (Gruppe B) untersucht (Mohapatra 2001). Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse von MK Mohapatra zu meinen Daten ist in Tab. 31 und 32 zusammengefasst.

Tab. 31: Vergleich der Parameter zwischen der vorliegenden Studie und Mohapatra (2001).

Blutparameter	Diabetes und Malaria	Malaria	Statistik	Quelle
Parasitämie (P/μl)	805 ± 1851	19.000 ± 33.000	P < 0,001	vorliegende Studie
	2058 ± 212	4560 ± 1195	P < 0,05 ¹	Mohapatra, 2001
Blutglucose (mmol/l)	11,3 ± 4,7	5,5 ± 2,1	P < 0,001	vorliegende Studie
	6,1 ± 1,2	4,2 ± 0,9	P < 0,001	Mohapatra, 2001
Hypoglykämie (mmol/l)	4,7	9,5	P < 0,05	vorliegende Studie
	2,6	8,3	P < 0,05	Mohapatra, 2001
Hämoglobin (g/dl)	12,5 ± 1,5	12,8 ± 1,5	NS	vorliegende Studie
	11,0 ± 2,4	10,2 ± 1,8	NS	Mohapatra, 2001

¹ Bei Mohapatra (2001) widerspricht der statistische Wert von P < 0,05¹ in Tab. 3 dem im Text genannten Wert von P < 0,001.

Die Parasitämie ist in Patienten mit Diabetes und Malaria (Gruppe A) in beiden Studien übereinstimmend niedriger als in stoffwechselgesunden Malaria-Patienten (Gruppe B) (Tab. 31). Dieses Ergebnis bestätigt die von Mohapatra aufgestellte Hypothese, dass Malaria einen anderen Verlauf bei Diabetikern nimmt, als bei Stoffwechselgesunden. Die Parasitämie

der Gruppe B aus dem Zentral-Sudan ist deutlich höher als die der indischen Patienten, was auf regionale und/ oder saisonale Unterschiede in der Malaria-Verbreitung zum Zeitpunkt der Probennahme hinweist.

Die Blutglucose-Werte sind übereinstimmend höher bei Patienten der Gruppe A als bei Patienten der Gruppe B, welche auf das Vorhandensein der Diabetes-Erkrankung zurückzuführen ist (Tab. 31). Die Blutglucose-Werte in der aktuellen Studie lagen höher als die Blutglucose-Werte der Studie von Mohapatra (2001). Dieser Befund kam möglicherweise dadurch zustande, dass die sudanesischen Diabetiker kohlenhydratreiche und gezuckerte Speisen und Getränke zu sich genommen haben, um unbewusst der Malaria-Infektion entgegenzusteuern. Die sudanesischen Patienten der Gruppe A gaben entsprechend an, dass sie mit Appetit gegessen und getrunken haben. Die erhöhten Blutglucose-Werte der sudanesischen Patienten zeigen weiterhin auf, dass diese Patienten nur suboptimal auf die Diabeteserkrankung eingestellt sind, was vermutlich durch unregelmäßigen Medikamentenkonsum und schlechte Ernährungsgewohnheiten oder regionale Unterschiede in der indischen oder sudanesischen Küche bedingt ist.

Parasitämie und Blutglucose-Konzentration bei Patienten der Gruppe A zeigen einen interessanten Zusammenhang auf (Abb. 13). Die höchsten Parasitenzahlen sind mit niedrigen Blutglucose-Konzentration korreliert. Da die Malaria-Parasiten auf Glucose als Energiequelle angewiesen sind, konkurrieren der Parasit und der menschliche Wirt um Glucose. Darüberhinaus wurde gezeigt, dass eine Infektion von Mäusen mit *P. yoelli* oder *P. chabaudi* eine Hypoglykämie hervorruft und eine Hyperglykämie bei diabetischen Mäusen normalisiert (Elased et al. 1995). In Folgearbeiten wurden Glycosylphosphatidylinositole (GPIs) der Parasiten als Wirkmoleküle mit anti-diabetischer Wirksamkeit identifiziert (Elased et al. 2000, 2004). GPIs kommen in allen eukaryotischen Zellen vor und dienen der Verankerung von Glycoproteinen auf der äußeren Zelloberfläche der Plasmamembran. GPIs sind zudem Wachstumsfaktoren und spielen eine Rolle bei der hormonellen Signaltransduktion. Es ist somit denkbar, dass es neben dem Glucose-Verbrauch durch die Parasiten einen weiteren, Insulin-ähnlichen Mechanismus der Regulation des Glucose-Haushalts durch GPIs geben kann.

Weiterhin sind die höchsten Blutglucose-Konzentrationen mit niedrigen Parasitenzahlen assoziiert (Abb 13). Die Ursache, warum die Parasiten im Diabetikerblut trotz hoher Glucosereserven sich nicht schnell vermehren können, ist bisher noch völlig unbekannt. Von Elased et al. (1995) durchgeführte Studien zeigen ein langsames Wachstum von *P. falciparum* in diabetischen als in gesunden Mäusen. In Folgestudien zu meiner Arbeit,

beispielsweise unter Nutzung des Malstat-Assays könnten diejenigen Komponenten im Diabetikerblut identifiziert werden, die das Parasitenwachstum verhindern.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass die Untersuchungswerte der Gruppen A (blaue Rhomben) und B (grüne Kreise) zwei unterschiedliche Punktwolken bilden (Abb. 13c). Dies dient als Beweis, dass Malaria tatsächlich einen anderen Verlauf bei Diabetikern nimmt, als bei Stoffwechselgesunden. Die Ausreißer aus diesem Muster stellen die beiden Todesfälle dieser Studie dar (Patient Nr. 3, 12, siehe Anhang 10.3). Eine mögliche Erklärung ist, dass diese Patienten erst sehr spät und mit Komplikationen zum Arzt gekommen sind. Weiterhin kann in anderen Patienten eine üppige Mahlzeit kurz vor Blutentnahme die Blutglucose-Werte ungewöhnlich in die Höhe getrieben haben. Der Verzehr von gezuckerten Getränken ist eine übliche Handlung bei Sudanesen, um präventiv gegen Malaria vorzugehen. Es ist auch möglich, dass einige der Patienten sich ohne ihr Wissen im prädiabetischen Stadium befanden.

Hypoglykämie, definiert als Blutglucose-Werte < 3 mM, war in der Gruppe A statistisch signifikant wenig häufiger vertreten als in der Gruppe B (Tab. 31). Diese Beobachtung stimmt exakt mit den Ergebnissen von Mohapatra (2001) überein. In der aktuellen Studie wurden bei hypoglykämischen Patienten der Gruppe B niedrige Blutglucose-Werte von durchschnittlich 2,5 mM und eine durchschnittliche Parasitenzahl von 18.349 P/ μ l gemessen ($n = 12$) (minimaler Wert 100 P/ μ l, maximaler Wert 92.000 P/ μ l) (Tab. 27). In vielen Studien wurde die Beanspruchung des Glucose-Haushalts bis zu völliger Erschöpfung der Glucose-Reserven, vor allen in der Leber und Skelettmuskeln berichtet (Van Thien et al. 2004). Die hohe Sterberate bei Malaria-Patienten aufgrund einer schweren Hypoglykämie ist wahrscheinlich auf eine gestörte Glucose-Versorgung und Organdurchblutung vor allem des Gehirns zurückzuführen. Die Folgen sind Krämpfe, Bewusstlosigkeit und Tod. Darüber hinaus spielt der Ernährungszustand der Patienten eine wesentliche Rolle bei der Entstehung einer Hypoglykämie. Bei etwa der Hälfte der hypoglykämischen Patienten lag der BMI bei durchschnittlich 18,8 kg/m² ($n = 6$). Diese Patienten zeigten die Malaria-typischen Symptome Fieber, Schwindelgefühl, Übelkeit und gaben weiterhin Appetitlosigkeit an. Mangelnde Nahrungszufuhr ist ein offensichtlicher Grund für die Entwicklung einer Hypoglykämie.

Die Hämoglobin-Werte waren in beiden Studien nicht signifikant unterschiedlich und schienen beim Krankheitsbild eine untergeordnete Rolle zu spielen (Tab. 31). Interessanter ist die Beobachtung von statistisch signifikant erhöhten Leukozyten-Werten in Gruppe A gegenüber B und C. Leukozyten dienen als Indikator für eine Infektion und können möglicherweise als Hinweis auf eine Abwehrreaktion des sensiblen Immunsystems und

gegebenenfalls den ungleich komplizierteren Verlauf von Malaria bei Diabetes-Patienten liefern (Bagdade et al. 1974). Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diesen Befund zu erhärten.

4.1.2. Krankheitssymptome

Auch im Vergleich der Krankheitssymptome ergaben sich auffällige Übereinstimmungen zwischen der hier vorliegenden Arbeit und der Studie von Mohapatra (2001) (Tab. 32). So trat der Malaria-spezifische Indikator Fieber in Gruppe A viel weniger häufig auf. Eine weitere Beobachtung war, dass die Fieberanfälle bei Diabetikern meist nachts auftraten. Es ist nicht auszuschließen, dass Fieber und Schüttelfrost mit dem Auftreten einer nächtlichen Hypoglykämie verknüpft sind.

Tab. 32: Vergleich der Krankheitssymptome zwischen der vorliegenden Studie und Mohapatra (2001). Gruppe A (Diabetes und Malaria) und Gruppe B (Malaria).

Symptome (%)	Gruppe A	Gruppe B	Statistik	Quelle
Kein Fieber	85,9	30,1	P < 0,001	vorliegende Studie
	21,1	2,7	P < 0,001	Mohapatra, 2001
Krämpfe	3,1	0	NS	vorliegende Studie
	5,2	4,1	NS	Mohapatra, 2001
Bewusstlosigkeit	4,7	0	NS	vorliegende Studie
	65,7	62,5	NS	Mohapatra, 2001
Desorientierung	3,1	8,7	NS	vorliegende Studie
	13,1	11,1	NS	Mohapatra, 2001
Durchfall	26,6	27,8	NS	vorliegende Studie
	5,2	2,7	NS	Mohapatra, 2001
Erbrechen	18,8	56,3	P < 0,001	vorliegende Studie
	32,8	13,8	P < 0,05	Mohapatra, 2001

Statistik: One-Way-ANOVA (Mohapatra, 2001) und Fisher's Exact Test (vorliegende Studie). P-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.

Die Malaria-spezifischen Indikatoren Erbrechen, oder in milderer Form als „Breachreiz“ und „Übelkeit“ abgefragt, wurde in beiden Studien unterschiedlich bewertet. Während die Patienten der Gruppe A in meiner Studie weniger häufig über Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen berichteten (Abb. 19), war es in der indischen Arbeit genau umgekehrt. Zumindest für die Sudan-Studie lässt sich festhalten, dass neben dem Malaria-spezifischen Indikator Fieber, aber auch Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen weniger häufig in Diabetes-Patienten vorkommen. Weitere Symptome, wie Krämpfe, Schwindelgefühl, Bewusstlosigkeit, Desorientierung und Durchfall waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen Gruppe A und B.

4.1.3. Stationär behandelte Patienten

Aufgrund der Schwere der Symptome wurden 12 Patienten stationär behandelt. Bei zwei Patienten (Nr. 9, 12) wurde erstmalig Diabetes diagnostiziert. Für zwei Patienten, ein 19-jähriger Mann und eine 80-jährige Frau, verliefen die Erkrankungen tödlich. Neben den bekannten Malaria- und Diabetes-Symptomen, wie Fieber, arterielle Hypertonie, Oligurie, Polydipsie trat eine Reihe an schwereren Komplikationen auf. Insbesondere Nieren-, Herz- und Multiorganversagen, diabetische Ketoazidose (DKA) und Koma zum Zeitpunkt der Aufnahme und erschwerten die Chancen auf Genesung. Die Patienten lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: die erste Gruppe zeigte einen leichten bis mittelschweren Verlauf und hatte am Ende der stationären Behandlung Blutglucose-Werte < 10 mM, während die zweite Gruppe durchweg Blutglucose-Werte > 10 mM zeigte, die nicht durch Zugabe von Insulin zu behandeln waren (siehe Anhang, 10.3).

Die erste Patientengruppe (Nr. 2, 4, 5, 6, 7, 10, 11) zeigte deutlich erhöhte Blutglucose-Werte und vermehrte Ausscheidung von Glucose- und Aceton im Urin. Die Symptome ließen sich jedoch durch Insulin-Behandlung in Form von Injektion oder Tabletten reduzieren, sodass die Patienten nach Abschluss der Behandlung mit einer Ausnahme (Nr. 1) symptomfrei waren. Auffällig war ein 24-jähriger, männlicher Patient (Nr. 22), dessen Diabetes erstmalig am Tag der Aufnahme erkannt wurde. Das Krankheitsbild wurde durch HbA1c-Wert von 12,1% begleitet. Der Patient klagte über Übelkeit, Gliederschmerzen, Polydipsie und Schwindelgefühl. Als weiteres Beispiel soll eine 80-jährige Patientin (Nr. 11) aufgeführt werden. Obwohl die Dame seit mehr als 30 Jahren von ihrer Diabetes-Erkrankung wusste, hatte auch sie stark erhöhte HbA1c-Werte von 13% und Blutzuckerwerte bis zu 20 mM. Diese beiden Beispiele sollen die mangelhafte Aufklärung der Diabetiker-Patienten in der sudanesischen Bevölkerung darstellen. Selbst wenn Diabetes offiziell diagnostiziert ist, gelingt es dem ärztlichen Personal nur schwer, Diabetes aufgrund des schleichenden und

chronischen Verlaufs als ernstzunehmende Krankheit zu vermitteln. Die Gründe für ein solches Verhalten wurden vor kurzem für Diabetes-Patienten in Zimbabwe dargestellt (Hjelm und Mufunda 2010). Auch die Umstellung der Essgewohnheiten und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme sind bei der einheimischen Bevölkerung nur schwer umzusetzen. Bezüglich der Malaria-Symptome war die Parasitämie bei dieser Gruppe mäßig ausgeprägt (92-960 P/ μ l) und eine erhöhte Körpertemperatur lag nur bei einem Patient (Nr. 1) vor. Auch in diesem Datensatz findet sich der Zusammenhang wieder, dass Diabetiker eine geringe Parasitämie aufweisen.

Die zweite Gruppe der stationären Patienten (Nr.1, 3, 8, 9, 12) ist durch einen schweren Krankheitsverlauf gekennzeichnet (siehe Anhang, 10.3). Die Blutglucose-Werte schwankten zwischen 10-20 mM und waren von einer konstanten Glucose- und Acetonausscheidung im Urin begleitet. Ein weiteres schwerwiegendes Symptom ist die diabetische Ketoazidose (Maji und Mukherjee 1995), die bei vier Patienten diagnostiziert wurde. Diese Komplikation ist von Relevanz, weil sie gleichzeitig die Nieren und die Leber betrifft. Als Folge der vermehrten Wasserausscheidung durch Glucosurie kommt es zu einer Dehydratation, die zu lebensgefährlichen Bewusstseinsstörungen und Herz-Kreislaufproblemen führen kann. Zum anderen ist während bei einer diabetischen Ketoazidose die Leber betroffen, da die Fette nicht wie üblich zu Triglyzeriden sondern zu Ketonkörpern umgebaut werden. Diese werden weiter zu Ketonensäuren umgewandelt und führen zu einer starken Übersäuerung des Körpers. Wenn eine DKA nicht medikamentös behandelt wird, führt sie unweigerlich zu Organversagen und zum Tod.

Die sehr hohen HbA1c-Werte einiger Patienten lassen auf einen unerkannten oder unbehandelten Diabetes schließen. Der HbA1c-Wert gilt als Maß für den mittleren Blutglucose-Wert der letzten 8-12 Wochen und wird daher auch „Langzeit-Blutzucker“ oder „Blutzuckergedächtnis“ genannt. Im Normalfall liegen diese Werte < 7,5%. Bei den Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf lagen die Werte zwischen 12-14,4% (Patienten-Nr. 3, 9, 12, 14) und somit drastisch höher. Der über einen längeren und vermutlich langen Zeitraum unbehandelte Diabetes war somit offensichtlich mit Ursache für Nieren- und Organversagen und Tod in zwei Fällen (Patienten-Nr. 3, 12).

Vor dem Hintergrund einer schweren Diabetes-Erkrankung stellt eine zusätzliche Infektionskrankheit wie Malaria ein besonders Problem dar. Bei drei Patienten (Nr. 1, 8, 9) war die Parasitämie übereinstimmend mit den Daten dieser Dissertationsarbeit niedrig und lag < 200 P/ μ l. Bei den anderen beiden Patienten (Nr. 3, 12), die im Krankenhaus verstarben, war die Parasitämie deutlich höher (1596, 4500 P/ μ l). Die Kombination eines schweren Diabetes mit schwerer Malaria war für den Körper nicht mehr zu verkraften. Es lässt sich vermuten, dass die Abwehrkräfte im Endstadium so geschwächt waren, dass die

Parasiten sich ungehindert vermehren konnten. Auch hier stellt sich wieder die Frage, ob sich die Parasiten in der Leber oder anderen Organen einlagern. Eine schwer Malaria-infizierte Leber, die zusätzlich noch von DKA betroffen ist, könnte ggf. die Schwachstelle sein, die ein Multiorganversagen nach sich zieht.

4.2 *In vitro*-Versuche zum Einfluss von Glucose und Insulin auf die Proliferation von *Plasmodium falciparum*

Da Experimente am Menschen oder mit menschlichem Material nur unter erschwerten Bedingungen, bzw. gar nicht durchzuführen sind, wurden in diesem Zusammenhang der Malstat-Assay herangezogen (Makler et al. 1998b, Tischer et al. 2010), um den Einfluss von Glucose und Insulin auf die Proliferation von Malaria-Erregern durchzuführen. Während der Abhängigkeit der Parasiten-Proliferation von Glucose bekannt ist, gab es zum Zeitpunkt der Studien keinerlei Informationen zum Einfluss von Insulin auf die Parasiten-Proliferation.

Malaria-Parasiten proliferierten bei Glucose-Konzentrationen unter 2,8 mM deutlich schlechter (Abb. 23) und bestätigen Befunde, die schon 1912 beschrieben wurden (Bass und Johns 1912), dass Glucose essentiell für die Proliferation der Malaria-Parasiten ist. Die Glucosekonzentration, bei der die Vermehrung der Malaria-Parasiten inhibiert wird, konnte im Malstat-Assay definiert werden. Interessant ist die Erkenntnis, dass diese Minimalkonzentration sehr gut mit den Glucose-Werten im menschlichen Blut übereinstimmt. Glucose-Werte im Blut von gesunden Menschen liegen zwischen 3,3-6,7 mM (Normoglykämie) (Tab. 6). Bei Werten unterhalb von 3 mM spricht man von Hypoglykämie, was besonders häufig bei Malaria-kranken Kindern auftritt. Daraus ergibt sich, dass die Malariaparasiten optimal an die natürlich im Blut vorherrschenden Glucosekonzentrationen angepasst sind, was sich vermutlich in der evolutionär alten Interaktion des Parasiten mit menschlichen Wirten erklären lässt.

Im Gegensatz dazu konnte kein Einfluss von Insulin auf die Proliferation von *P. falciparum* beobachtet werden (Abb. 24). Der Kurvenverlauf war nach beiden Zeitpunkten (24h, 48h) gleichmäßig und linear. Daraus folgt, dass Insulin nicht toxisch auf die Malaria-Parasiten wirkt und das Insulin die Proliferation der Malaria-Parasiten nicht beeinträchtigt. Auch wenn kein Einfluss von Insulin auf die Parasiten-Proliferation unter den gegebenen experimentellen Bedingungen gezeigt werden konnte, eignet sich der Malstat-Assay in hervorragender Weise, um die Wirkung von Diabetes-Medikamenten auf Malaria-Parasiten *in vitro* zu untersuchen. Es wäre beispielsweise denkbar, dass Medikamente das Wachstum

von Parasiten fördern, in dem sie als Nährsubstanz dienen, oder anderweitig beeinflussen, wie beispielsweise die Parasiten resistent gegen Antiinfektiva zu machen. Beispiele für zu testende Experimente wären die Sulfonylharnstoffe, Glitazone, Glinide, Metformin oder Miglitol. Um ein vollständiges Bild des Verlaufs von Malaria bei Diabetikern zu erhalten und geeignete Behandlungsstrategien zu entwickeln, sollten diese Zusammenhänge genau verstanden werden.

5. Ausblick

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde nachgewiesen, dass Malaria bei Diabetes-Patienten anders verläuft als bei Stoffwechselgesunden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Diabetes-Patienten anfälliger für Malaria sind (Danquah et al. 2010) und dass die Infektion ungleich schwerer ist (Mohapatra 2001). Zukünftig ist es daher wichtig, genauere Einblicke in die zu Grunde liegenden biologischen und medizinischen Prozesse zu gewinnen. Eine wichtige weiterführende Frage ist, warum die *P. falciparum*-Parasiten im Blut der Diabetes-Patienten schlechter persistieren können. Die folgenden Experimente sind zukünftig von Interesse:

- Diejenigen Komponenten im Blut von Diabetes-Patienten sollen identifiziert werden, die das Parasiten-Wachstum trotz der erhöhten Blutglucose-Konzentrationen hemmen. Für diese Zwecke wäre der im Rahmen dieser Arbeit etablierte Malstat-Assay gut geeignet.
- Der Malstat-Assay kann weiterhin verwendet werden, um eine Auswirkung von Diabetes-Medikamenten auf das Parasitenwachstum zu überprüfen. Dies wäre von Wichtigkeit, falls das Parasitenwachstum durch Medikamentenzugabe stimuliert werden würde.
- Molekularbiologische Ansätze, wie die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), sollten zur Detektion der Plasmodien herangezogen werden. Dies würde deren Nachweisgrenze im Blut deutlich senken, was für die durchweg niedrigen Parasitenzahlen bei Diabetikern von Relevanz wäre.
- Es ist denkbar, dass sich die Plasmodien bei Diabetes-Patienten in den inneren Organen anreichern. Daher sollten die menschlichen Organe, insbesondere die Leber, zukünftig mit in die Untersuchungen einbezogen werden, da sowohl Diabetes als auch Malaria die Leber angreifen.
- Tiermodelle, beispielsweise diabetische Mäuse, haben wichtige Hinweise über den Verlauf einer Plasmodieninfektion geliefert und sollten auch weiterhin für diese Fragestellungen zum Einsatz gebracht werden.
- Die Aufklärung der Menschen in den Endemiegebieten ist und bleibt ein wichtiges Ziel. Auch in dieser Arbeit hat sich der Mangel an Aufklärung über die Stoffwechselkrankheit Diabetes bemerkbar gemacht. Die Menschen sollen über die Wichtigkeit einer gesunden Ernährung, eine regelmäßige Überprüfung der Glucose-Werte sowie eine geregelte

Medikamenteneinnahme besser aufgeklärt werden. Zudem ist eine finanzielle Unterstützung der ärmsten Patienten von Nöten. Weiterhin ist eine Aufklärung des ärztlichen/ klinischen Personals wichtig, da eine Malaria-Erkrankung bei Diabetikern aufgrund der Abwesenheit der typischen Malaria-Symptome (Fieber, Parasitämie) häufig unerkannt bleibt. Es ist ein Wechsel von den akuten Krankheiten (z.B. Infektionen) zu den chronischen Krankheiten (z.B. Diabetes, Hypertonie, Herz-Kreislauf) auch auf dem afrikanischen Kontinent zu beobachten. Letztlich gilt es, die Aufmerksamkeit der verantwortlichen nationalen und internationalen Gesundheitseinrichtungen für diese Veränderungen zu gewinnen.

6. Zusammenfassung

Nach Aussage der WHO ist Malaria weltweit die häufigste Infektionskrankheit und die Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus wird in endemischen Ausmaßen weltweit zunehmen. Der Verlauf von Malaria bei Diabetes-Patienten ist jedoch bisher noch größtenteils unverstanden. Im Rahmen meiner Promotionsarbeit sollte daher der Verlauf von Malaria bei Patienten mit Diabetes mellitus im Zentral-Sudan untersucht werden.

Die praktischen Arbeiten wurden während zwei Forschungsreisen in Wad-Medani im Zentral-Sudan in Kooperation mit dem lokalen Diabetes-Zentrum und Krankenhaus sowie dem „Blue Nile Research Institute for Communicable Diseases“ durchgeführt. Es wurden Patienten rekrutiert, die an Malaria und Diabetes erkrankt waren (Gruppe A), die nur an Malaria erkrankt (Gruppe B) und die nur an Diabetes erkrankt waren (Gruppe C). Nach Patientenaufnahme wurde eine Anamnese mittels eines eigens erstellten Erhebungsbogens durchgeführt und Malaria- und Diabetes-spezifische Krankheitssymptome abgefragt. Neben den ärztlichen Untersuchungen zum allgemeinen Gesundheitszustand (Herzfrequenz, Blutdruck, Ermittlung des Body-Mass-Index) wurden Malaria-relevante (Körpertemperatur, Parasitämie, Hämoglobin-Konzentration, Leukozytenzahl) und Diabetes-relevante Messwerte (Blutglucose-Konzentration, HbA1c, Glucose und Aceton im Urin) erhoben. Neben den insgesamt 318 ambulant behandelten Patienten wurden 12 aufgrund der Schwere der Krankheit stationär aufgenommene Patienten über den Behandlungszeitraum von bis zu einer Woche verfolgt.

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass Malaria bei Diabetes-Patienten einen komplizierteren Verlauf nimmt, als bei Stoffwechselgesunden. Die erhobenen Daten bestätigen somit den einzig anderen Datensatz dieser Art (Mohapatra 2001). Ein wichtiger Befund der hier vorliegenden Arbeiten ist, dass die Parasitämie bei Diabetes-Patienten statistisch signifikant geringer ist, als bei Stoffwechselgesunden. Darüber hinaus waren die Malaria-typischen Symptome, wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen deutlich weniger bei Diabetes-Patienten ausgeprägt als bei Stoffwechselgesunden. Die beiden Todesfälle der Studie betrafen Patienten, die an Diabetes und an Malaria erkrankt waren. Übereinstimmend mit Mohapatra wurde somit eine erhöhte Todesrate bei Patienten mit Malaria und Diabetes festgestellt. Hauptgrund dafür war vermutlich das Auftreten von Komplikationen wie diabetische Ketoazidose und Multiorganversagen (Mohapatra 2001).

Im zweiten Teil sollte ein *in vitro*-Assay zum Verhalten von *P. falciparum* in Abhängigkeit von ausgewählten Blutparametern mittels des Malstat-Assays etabliert werden. Es sollte die

Frage beantwortet werden, ob Insulin einen Einfluss auf die Proliferation von Malaria-Parasiten haben kann. Weiterhin wurde der Einfluss von Glucose auf die Proliferation von *P. falciparum* gemessen. Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass Plasmodien bei weniger als 2,8 mM Glucose im Medium im Wachstum limitiert sind. Ein Einfluss von Insulin auf das Parasitenwachstum konnte nicht festgestellt werden. Der Malstat-Assay eignet sich für Untersuchungen zum Einfluss von Diabetes-Medikamenten auf das Wachstum von Malaria-Parasiten.

Aus ernährungswissenschaftlicher Sicht wurde die mangelnde Aufklärung der Diabetes-Patienten in der sudanesischen Bevölkerung über die Folgen und Spätfolgen von Diabetes als Problem identifiziert. Zukünftige Initiativen zur Diabetes- und Ernährungsberatung der afrikanischen und in der sudanesischen Bevölkerung sind dringend notwendig. Übergeordnetes Ziel meiner Promotionsarbeit war es, einen Beitrag zum besseren Verständnis der Malaria-Infektion bei Diabetikern zu liefern und damit langfristig deren Betreuungsqualität zu verbessern.

Summary

According to the WHO, malaria is the most frequent infectious disease and the number of people with diabetes mellitus is expected to rise world wide in endemic proportions. The course of malaria in diabetes patients is currently far from being understood. The aim of my PhD thesis was therefore to investigate the cause of malaria in diabetes mellitus patients in central Sudan.

The practical work was conducted during two field trips to Wad Medani, central Sudan, in close cooperation with the local Diabetes center and hospital as well as the Blue Nile Research Institute for Communicable Diseases. Patients were sought that either had malaria and diabetes (group A), or that were afflicted with either malaria (group B) or diabetes (group C) only. Following patient recruitment, an anamnesis was conducted using a specifically designed questionnaire and malaria- and diabetes-specific symptoms were queried. Besides medical examinations regarding the general health status (heart rate, blood pressure, body-mass-index), malaria-specific data (body temperature, parasitemia, hemoglobin concentration, leucocytes) and diabetes-specific data (blood glucose concentration, HbA1c, urine glucose and acetone) were collected. In addition to the 318 patients treated in ambulant care, twelve patients were maintained in in-patient care for up to one week due to the severity of their symptoms.

As a result, it could be shown that malaria takes a more difficult course in diabetes patients than in healthy individuals. The data presented here confirm the only other data set of this kind (Mohapatra, 2001). One important result is that parasitemia is statistically significantly lower in diabetes patients than in healthy persons. Additionally, malaria-specific symptoms, such as fever, nausea and vomiting were significantly less reported from diabetes patients than from metabolically healthy individuals. The two fatalities of this study were patients that were afflicted with both, diabetes and malaria. In agreement with Mohapatra, a higher death rate was determined in malaria patients with diabetes than without. This was probably due to complications such as ketoacidosis and multi-organ failure (Mohapatra 2001).

The second part was aimed to establish an *in vitro* assay to investigate the proliferation of *P. falciparum* parasites in correlation to selected blood parameters. Furthermore, this project aimed to address the question whether insulin has an influence on the proliferation of malaria parasites. The results showed that parasite growth was limited at glucose concentrations below 2,8 mM. An influence of insulin on parasite proliferation could not be determined. The

Malstat assay is well suited to further investigate the effect of diabetes medications on malaria parasite proliferation.

From a nutritional perspective, an insufficient education of the sudanese population on the immediate and long-run consequences of diabetes was noted. Future initiatives on the disease diabetes and nutritional counselling for the sudanese and generally african population are thus urgently needed. The overall aim of my PhD thesis was to contribute to a better understanding of malaria infections in diabetes patients and to improve their medical attendance in the long run.

موجز

تعتبر الملاريا وفقا لبيان منظمة الصحة العالمية من أكثر الأمراض المعدية شيوعا. في نفس الحين يأخذ عدد الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري في الازدياد عالميا، وفي نسب الأمراض المستوطنة علي صعيد آخر يعتبر مسار الملاريا عند مرضى السكري وإلي حد كبير غير مفهوم حتى الآن. في إطار أطروحة بحثي للدكتوراه، سوف يتم بحث مسار الملاريا عند المرضى الذين يعانون من مرض السكري في وسط السودان.

نفذ العمل التجريبي في هذا البحث عبر رحلتين بحثيتين إلي مدينة ود مدني في وسط السودان، بالتعاون مع مستشفى ود مدني التعليمي، ومركز ود مدني للسكري، ومعهد النيل الأزرق لبحوث الأمراض المعدية. إختيار المرضى لهذا البحث، بني علي أساس ثلاثة مجموعات: المرضى الذين يعانون من الملاريا ومرض السكري (المجموعة أ)، والمرضى الذين يعانون من الملاريا فقط (المجموعة ب)، والمرضى الذين يعانون من مرض السكري فقط (المجموعة س). بدأ الشروع في إجراء البحث، بإكمال التسجيل الطبي للمرضى المختارين، ثم التأكد من التاريخ المرضي لكل مريض بواسطة فيه الإستفسار عن الأعراض المصاحبة لكل من مرضى السكري الأستبيان الطبي المعد خصيصا لهذا البحث، والذي تم والملاريا علي وجه التحديد.

في الجزء الأول من هذا البحث، تم جمع البيانات الطبية عن الصحة العامة مثل: معدل ضربات القلب، ضغط الدم، وزن الجسم، ثم جمع البيانات الطبية ذات الصلة بالملاريا مثل: درجة حرارة الجسم، طفيليات الملاريا في الدم، نسبة الهيموغلوبين، عدد كريات الدم البيضاء، ثم جمع البيانات الطبية ذات الصلة بمرض السكري مثل: نسبة الجلوكوز في الدم، نسبة الهيموجلوبين- أ - ١ - س، معدل الجلوكوز والأستون في البول. تم علاج ٣١٨ مريض معالجة خارجية، وتم علاج ١٢ مريض معالجة داخلية. فترة العلاج الداخلي بغرض المتابعة الطبية، إمتدت حتي سبعة أيام، وذلك وفقا لشدة الحالة المرضية. النتيجة العلمية الأولية في هذا البحث تدل علي أن الملاريا عند مرضى السكري ذات مسار أكثر تعقيدا، مقارنة بمرضى الملاريا فقط. البيانات الطبية المجموعة في هذا البحث تؤكد المطابقة لنتائج البحث الوحيد المقارن من هذا النوع في (موهاباترا ٢٠٠١). أهم النتائج في بحثي هذا هو أن عدد طفيليات الملاريا نوع المتصورة المنجلية (بلازموديوم فالسيبارم) عند مرضى السكري أقل بكثير، مقارنة بمرضى الملاريا فقط، وذلك بناء علي الدلالة الإحصائية التي أجريت. بالإضافة إلي ذلك قلة وجود الأعراض المصاحبة للملاريا مثل الغثيان والحمى والتقيؤ عند مرضى السكري مقارنة بمرضى الملاريا فقط. توفي اثنين من المرضى المختارين لهذا البحث بسبب تأخر حالتهم المرضية، والذين كانوا يعانون في نفس الحين من الملاريا ومرض السكري. بهذا كنتيجة، يصح القول بأن معدل الوفيات من بين المرضى الذين يعانون سويا من الملاريا ومرض السكري عالي النسبة، مقارنة بمرضى الملاريا فقط، وذلك وفقا للنتائج التي توصل إليها موهاباترا أيضا.

في الجزء الثاني من هذا البحث، تم إجراء تجارب معملية، لإختبار سلوك طفيليات الملاريا نوع المتصورة المنجلية (بلازموديوم فالسيبارم) بواسطة مقايسة المالمستات، في مكونات دم مختارة. أولا تم إختبار الإنسولين معمليا، للإجابة علي السؤال، عما إذا كان للإنسولين تأثير على إنتشار طفيليات الملاريا في الدم. ثانيا تم إختبار الجلوكور معمليا، للإجابة علي السؤال، عما إذا كان للجلوكوز تأثير على إنتشار طفيليات الملاريا في الدم أيضا. نتيجة التجارب المعملية للجلوكوز، هي أن طفيليات الملاريا ذات نمو محدود في وسط الجلوكوز ذو التركيز المولاري الأقل من ٨,٢ ملي مول في اللتر. نتائج

التجارب المعملية للإنسولين هي عدم وجود تأثير للإنسولين علي نمو طفيليات الملاريا. بهذا تعتبر مقياسه المألستات ذات أهمية معملية كبيرة, في إختبار تأثير عقاقير مرض السكري علي سبيل المثال علي نمو طفيليات الملاريا.

من جانب التغذية العلمية لمرضى السكري, هناك وجود مشكلة في الوعي الصحي والتثقيف التغذوي بين مرضى السكري في السودان, وبالتالي وخامة المضاعفات والعواقب المتأخرة المصاحبة لمرض السكري. هنا تلتمس الحاجة الماسة, إلى مبادرات علمية مستقبلية في هذا الصدد, لحصول مرضى السكري علي النصائح الطبية والعلمية المتخصصة في مجالي التغذية ومرض السكري. هذا علي وجه العموم في أفريقيا, وعلي وجه الخصوص في السودان. الهدف الأساسي من بحث رسالة الدكتوراه هذه, هو تقديم المساهمة الفاعلة في تحقيق فهم أفضل, لعدوى الملاريا عند مرضى السكري, ولتحسين نوعية رعايتهم الطبية على المدى البعيد.

7. Literaturverzeichnis

- Abdel-Hameed AA (2001). Malaria case management at the community level in Geziera, Sudan. *Afr J Med Sci* 30: 43-46.
- Adagu I, Warhurst DC, Carucci DJ, Duraisingh MT (1997). Antimalarial drug response of *Plasmodium falciparum* from Zaire, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89: 422-425.
- Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR, et al (2002) Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 894-899.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA (2000). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *Br Med J* 32: 412-419.
- Ahmed AM (2001). Diabetes mellitus in Sudan: the size of the problem and the possibilities of efficient care. *Diabet Int* 18: 324-327.
- Ahmed AM, Abdella ME (1999). Diabetic ketoacidosis in Sudan. *Pract Diabetes Int* 16: 117-118.
- Ahmed AM, Ahmed NH (2000). Hospitalization patterns of diabetic patients in Sudan. *Diabet Int* 9: 18-19.
- Ahmed AM, Elawad AM, Saeed OK (1999). Falciparum malaria: a question of an aetiological role in diabetes mellitus. *East Medit Health J* 5: 821-822.
- Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, et al (1998). Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 21: 143-156.
- Alberti K (1994). Insulin: availability and cost. *World Health Forum* 15: 6.
- Alberti KG (1989). Diabetic emergencies. *Br Med Bull* 45: 242-263.
- Alemu T, Lindtjorn B (1995). Physical activity, illness and nutritional status among adults in a rural Ethiopian community. *Int J Epidemiol* 24: 977-983.
- Allolio B, Schulte HM (2010) *Praktische Endokrinologie*. Urban und Fischer Verlag.
- American Diabetes Association (ADA), The Expert Committee (2003).
- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P (1997). The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14: 1-85.
- Aspray TJ, Mugusi F, Rashid S, Whiting D, Edwards R, Alberti KG, et al (2000). Rural and urban differences in diabetes prevalence in Tanzania: the role of obesity, physical inactivity and urban living. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94: 637-644.
- Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ (1974). Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 23: 9-15.
- Bass CC, Johns FM (1912). The cultivation of malarial plasmodia (*Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*) in vitro. *J Exp Med* 16: 567-579.

- Bottius E, Guanzirolli A, Trape JF, Rogier C, Konate L, Druilhe P, et al (1996). Malaria: even more chronic in nature than previously thought, evidence for subpatent parasitaemia detectable by the polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90: 15-19.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al (2005). Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 956-962.
- Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D (2000). An analysis of anaemia and pregnancy-related mortality. *J Nutr* 131: 604-615.
- Brierley EJ, Broughton DL, James OF, Alberti KG (1995). Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *Q J Med* 88: 439-445.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler, PC et al (2003). Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110.
- Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M, et al (2001). Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 161: 1989-1996.
- Campbell CC, Chin W, Collins WE, Teutsch SM, Moss DM (1979). Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from East Africa: cultivation and drug sensitivity of the Tanzanian I/CDC strain from an American tourist. *Lancet* 2: 1151-1154.
- Castle W, Wicks A (1980). A follow-up of 93 newly diagnosed African diabetics for 6 years. *Diabetologia* 18: 121-123.
- Cooke BM, Lingelbach K, Bannister LH, Tilley L (2004). Protein trafficking in *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. *Trends Parasitol* 20: 581-589.
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S (1999). The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22: 233-240.
- Croxson SCM (2001). Metabolic Decompensation In: Sinclair AJ, Finucane P, eds. *Diabetes in old age*. Wiley, Chichester, 53-66.
- Dafalla SE, El-Agib FH, Bushra GO (2003). Maternal mortality in a teaching hospital in Sudan. *Saudi Med J* 24: 369-372.
- Dalton P, Gelperin A, Preti G (2004). Volatile metabolic monitoring of glycemic status in diabetes using electronic olfaction. *Diabetes Technol Ther* 6: 534-544.
- Danquah I, Bedu-Addo G, Mockenhaupt FP (2010). Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection. *Emerg Infect Dis* 16: 1601-1604.

- Deeb LC, Tan MH, Alberti KG (1994) Insulin availability among International Diabetes Federation member associations. Report of the Task Force on Insulin Distribution. *Diabetes Care* 17: 220-223.
- Diabetes-Leitlinien (2009). Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinien.php>.
- Dornhorst A, Rossi M (1998). Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 21: 43-49.
- Eitel K, Staiger H, Rieger J, Mischak H, Brandhorst H, Brendel MD, et al (2002). Different role of saturated and unsaturated fatty acids in beta-cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 299: 853-856.
- Eitel K, Staiger H, Rieger J, Mischak H, Brandhorst H, Brendel MD, et al (2003). Protein Kinase C-activation and translocation to the nucleus are required for fatty acid-induced apoptosis of insulin secreting cells. *Diabetes* 52: 991-997.
- El Sayed BB, Arnot DE, Mukhtar MM, Baraka OZ, Dafalla AA, Elnaiem DE, et al (2000). A study of the urban malaria transmission problem in Sudan. *Acta Trop* 75: 163-171.
- Elased K, De Souza JB, Playfair JH (1995). Blood-stage malaria infection in diabetic mice. *Clin Exp Immunol* 99: 440-444.
- Elased KM, De Souza JB, Playfair JH (2000). Reversal of type 2 diabetes in mice by products of malaria parasites: I. Effect of inactivated parasites. *Metabolism* 49: 937-941.
- Elased KM, Gumaa KA, de Souza JB, Playfair JH, Rademacher TW (2004). Improvement of glucose homeostasis in obese diabetic db/db mice given *Plasmodium yoelii* glycosylphosphatidylinositols. *Metabolism* 53: 1048-1053.
- Elbagir MN, Eltom MA, Elmahadi EM, Kadam IM, Berne C (1998). A high prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the Danagla community in northern Sudan. *Diabet Med* 15: 164-169.
- Elbagir MN, Eltom MA, Elmahdi EMA, Berne C (1996). A population based study of the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adults in northern Sudan. *Diabetes Care* 1126-1128.
- Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Bosteel J, Vanderschueren D, Dymyttenaere K, et al (2002). Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care* 25: 672-677.
- Enzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, Demyttenaere K (1998). Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. *Diabet Med* 15: 809-815.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001). Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 345: 971-980.

- Falk M, Marohn F, Tewes B (2002). Foundations of statistical analysis and applications with SAS. Birkhäuser-Verlag, Basel.
- Federal Ministry of Health (FMOH), Central Bureau of Statistics (CBS) and United Nations Population Fund (UNFPA) (2001). Safe motherhood survey: National Report 1999. Sudan.
- Ferranini E (1998). Insulin resistance versus insulin deficiency in non-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 19: 477-490.
- Flanigan DA (2009). Malaria Research Trends. Nova Science Publishers
- Fleischer K, Köhler B, Stich A (1995). Therapie der Malaria. *Dtsch Ärztebl* 92: 201-210.
- Fogh S, Jepsen S, Effersøe P (1979). Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 73: 228-229.
- Fonseca V, Phear DN. (1982). Hyperosmolar non-ketotic diabetic syndrome precipitated by treatment with diuretics. *Br Med J* 284: 36-37.
- Foster S (1994). Economic prospects for a new antimalarial drug. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88: 55-56.
- Friese K, Schäfer A, Hof H (2003). Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Heidelberg: Springer Verlag. 573-577.
- Gale EA, Dornan TL, Tattersall RB (1981). Severely uncontrolled diabetes in the over-fifties. *Diabetologia* 21: 25-28.
- Gardner SG, Frantz RA, Doebeling BN (2001). The validity of the clinical sign and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Rep* 9: 178-186.
- Gerich JE (1998). The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Diabetologia* 19: 491-503.
- Girling JC, Dornhorst A (1997). Pregnancy and diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G, eds. Textbook of diabetes. Blackwell Science, Berlin. Oxford, 2nd edition. 1-34.
- Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (2003). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, 64-82.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al (1996). Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39: 1577-1583.
- Haslbeck M, Redaelli M, Parandeh-Shab F, Luft D, Neunhöfer B, Stracke H, Ziegler D (2000). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. In: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R, eds. Evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft, 1. Auflage, 42.
- Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C (1989). Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 4: 859-863.

- Hjelm K, Mufunda E (2010). Zimbabwean diabetics' beliefs about health and illness: an interview study. *BMC International Health and Human Right* 7: 1186-1472.
- Hoffmeister M, Lyaruu IA, Krawinkel MB (2005) Assessment of nutritional intake, body mass index and glycemic control in patients with type-2 diabetes from northern Tanzania. *Ann Nutr Metab* 49: 64-68.
- Hoffmeister M, Lyaruu I, Krawinkel MB (2002). Nutritional management of diabetes in northern Tanzania. *Diabetes Care* 25: 1486.
- Hogh B, Marbiah NT, Burghaus PA, Andersen PK (1995). Relationship between maternally derived anti-*Plasmodium falciparum* antibodies and risk of infection and disease in infants living in an area of Liberia, West Africa, in which malaria is highly endemic. *Infect Immun* 63: 4034-4038.
- Hostetter MK (1990). Handicaps to host defense: effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 39: 271-275.
- Hube F, Hauner H (1999). The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance. *Horm Metab Res* 31: 626-631.
- Humfeld S, Reinauer H (1984). Hochdruckflüssigkeits-Chromatographische Analyse der glycolisierten Hämoglobine. *Lab Med* 8: 385.
- Ibrahim ME, Awad-el-Kariem FM, el Hassan IM, el Mubarak ER (1991). A case of *Plasmodium falciparum* malaria sensitive to chloroquine but resistant to pyrimethamine/sulfadoxine in Sennar, Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85: 446.
- Jaap AJ, Jones GC, McCrimmon RJ, Deary IJ, Frier BM (1998). Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabet Med* 15: 398-401.
- Kawo NG, Msengi AE, Swai AB, Chuwa LM, Alberti KG, McLarty DG, et al (1990). Specificity of hypoglycaemia for cerebral malaria in children. *Lancet* 336: 454-457.
- Kern P (2007). Malaria. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W, eds. *Klinische Infektiologie: Infektionskrankheiten erkennen und behandeln*. Elsevier-Verlag, 827-837.
- Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Boehm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tilil H (2001). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG, eds. *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft*, 1. Auflage, 46.
- King H, Aubert RE, Herman WH (1998). Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-1431.
- Klein P (1966). Zur Ideengeschichte der chemotherapeutischen Frühperiode. *Dtsch Med Wochenschr* 51: 2281-2284.

- Kloos C (2003). Lebensqualität und Therapiepräferenz unter konventioneller und supplementärer Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Sekundärversagen. *Diab Stoffwechs* 12: 52.
- Krishna S, Waller DW, ter Kuile F, Kwiatkowski D, Crawley J, Craddock CF, et al. (1994). Lactic acidosis and hypoglycaemia in children with severe malaria: pathophysiological and prognostic significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88: 67-73.
- Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH (1995). Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 332: 1251-1255.
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M (1994). Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 25: 1157-1164.
- Lamparter L, Schoner K, Moll R, Mennel H, Maisch B (2001). Foudroyanter Verlauf einer Malaria tropica. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 76-78.
- Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI (2002). Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: Evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 25: 815-821.
- Lebovitz HE (1995). Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 345: 767-772.
- Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, Kietinun S, Karbwang J, Rackow C, et al (1985). Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet* 2: 4-8.
- Löscher B (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. Georg Thieme-Verlag, 4. Auflage
- Löscher T, Hoelscher M, Nothdurft HD (2003). Malaria-Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1294-1296.
- Lucius R, Loos-Frank B (2008). Biologie von Parasiten, Springer Verlag, Berlin, 2. Auflage, 177-233.
- Lue TF (2000). Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 342: 1802-1813.
- Maji D, Mukherjee S (1995). Diabetic ketoacidosis and infection. *J Diab Assoc Ind* 35: 44-48.
- Makame M (1992). For the diabetes epidemiology research international study group. Childhood diabetes, insulin, and Africa. *Diabet Med* 9: 571-573.
- Makler MT, Hinrichs DJ (1993). Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia. *J Trop Med Hyg* 48: 205-210.
- Makler MT, Palmer CJ, Ager AL (1998a). A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 92: 419-433.
- Makler MT, Piper RD, Milhous WK (1998b). Lactate dehydrogenase and the diagnosis of malaria. *Parasitol Today* 14: 376-377.

- Malik EM, Mohamed TA, Elmardi KA, Mowien RM, Elhassan AH, Elamin SB, et al. (2006). From chloroquine to artemisinin-based combination therapy: the Sudanese experience. *Malar J* 5: 65.
- Mandrup-Poulsen T (1996). Diabetes - recent advances. *Br Med J* 316: 1221-1225.
- Mantel CF, Klose C, Scheurer S, Vogel R, Wesirrow AL, Bienzle U, et al (1995). *Plasmodium falciparum* malaria acquired in Berlin, Germany. *Lancet* 346: 320-321.
- Markwalder K, Hatz C (1998). Malaria-Therapie 1998. *Schweiz med Wochenschr* 128: 1313-1327.
- Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, et al (1995). Indicators of lifethreatening malaria in African children. *N Engl J Med* 332: 1399-1404.
- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU (2000). Pathophysiology and pharmacological treatment on insulin resistance. *Endoc Reviews* 21: 585-618.
- May J, Mockenhaupt FP, Ademowo OG, Falusi AG, Olumese PE, Bienzle U, et al (1999). High rate of mixed and subpatent malarial infections in southwest Nigeria. *J Trop Med Hyg* 61: 339-343.
- Mayne N (1965). Neuropathy in the diabetic and nondiabetic populations. *Lancet* 2: 1313-1316.
- Mbanya J, Sobngwi E (2003). Diabetes in Africa: diabetes microvascular and macrovascular disease in Africa. *J Cardiovasc Risk* 10: 97-102.
- Mbanya JC, Cruickshank JK, Forrester T, Balkau B, Ngogang JY, Riste L, et al (1999). Standardized comparison of glucose intolerance in west African-origin populations of rural and urban Cameroon, Jamaica, and Caribbean migrants to Britain. *Diabetes Care* 22: 434-440.
- McLarty D, Swai A, Alberti K (1994). Insulin availability in Africa: an insoluble problem? *Int Diab Dig* 5: 15-17.
- Menegon M, Talha AA, Severini C, Elbushra SM, Mohamedani AA, Malik EM, et al (2010). Frequency distribution of antimalarial drug resistance alleles among *Plasmodium falciparum* isolates from Gezira State, Central Sudan, and Gedarif State, Eastern Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 83: 250-257.
- Menendez C, Kahigwa E, Hirt R, Vounatsou P, Aponte JJ, Font F, et al (1997). Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet* 350: 844-850.
- Mennen L, Mbanya J, Cade J, Balkau B, Sharma S, Chungong S, et al (2000). The habituation diet in rural and urban Cameroon. *Eur J Clin Nutr* 54: 150-154.
- Mertens M (2000) *Klinische Infektiologie*. Urban und Fischer-Verlag.

- Meshnick SR, Berry EA, Nett J, Kazanjian P, Trumpower B (2001). The interaction of atoquanone with *P. carinii* cytochrome bc1 complex. *J Eukaryot Microbiol: Suppl* 169S-171S.
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Folsom AR (2001). Dietary fat and incidence of type 2 diabetes mellitus in older Iowa women. *Diabetes Care* 24: 1528-1535.
- Miller L, Dror I, Marsh K, Doumbo O (2002). The pathogenetic basis of malaria. *Nature* 415: 673-678.
- Mittermayer H, Allerberger F (2006). Spektrum der Infektionskrankheiten, Diagnostik, Verlauf und zeitgemäße Therapie. Spitta-Verlag, Ballingen. Band 1.
- Mohapatra MK (2001). Profile of severe falciparum malaria in diabetics. *Int J Diab Dev Ctries* 21: 156-161.
- Monica C (2000). District Laboratory Practice in Tropical Countries Part 2: 314-317.
- Moore DV, Lanier JE (1961). Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *J Trop Med Hyg* 10: 5-9.
- Olivar M, Develoux M, Chegou AA, Loutan L (1991). Presumptive diagnosis of malaria results in a significant risk of mistreatment of children in urban Sahel. *Trop Med Hyg* 85: 729-730.
- Panten U, Schwanstecher M, Schwanstecher C (1996). Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104: 1-9.
- Papoz L, Delcourt C, Ponton-Sanchez A, Lokrou A, Darrack R, Touré IA, et al (1998). Clinical classification of diabetes in tropical west Africa. *Diabetes Res Clin Pract* 39: 219-227.
- Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. (1977). Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to *Plasmodium falciparum*. *Nature* 270: 171-173.
- Phillips RE, Warrell DA, White NJ, Looareesuwan S, Karbwang J (1989). Intravenous quinidine for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 321: 65-70.
- Planche T, Agbenyega T, Bedu-Addo G, Ansong D, Owusu-Ofori A, Micah F, et al (2003). A prospective comparison of malaria with other severe diseases in African children: prognosis and optimization of management. *Clinical Infectious Diseases* 37: 890-897.
- Reike H (1999). Wundheilung und lokale Wundbehandlung. In: Diabetisches Fußsyndrom. Walter De Gruyter Verlag, Berlin, 145-163.
- Ritz E, Orth SR (1999). Primary care: nephropathy. *N Engl J Med* 341: 1127-1133.
- Ritz E, Stefanski A (1996). Diabetic nephropathy in type II diabetes. *J Kidney Dis* 27: 167-194.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE, et al (2002). Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. Analysis of glucose

- profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25: 275-278.
- Roll U, Ziegler AG (1997). Combined antibody screening for improved prediction of IDDM - modern strategies. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 105: 1-14.
- Rowe AK, Rowe SY, Snow RW, Korenromp EL, Schellenberg JRA, Stein C, et al (2006). The burden of malaria mortality among African children in the year 2000. *Int J Epidemiol* 35: 691-704.
- Sachs J, Malaney P (2002). The economic and social burden of malaria. *Nature* 415: 680-685.
- Saeed BO, Atabani GS, Nawwaf A, Nasr AM, Abdulhadi NH, Abu-Zeid YA et al (1990). Hypoglycaemia in pregnant women with malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84: 349-350.
- Schatz H, Massi-Benedetti M (2000). Pioglitazone: From discovery to clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: 221-274.
- Scheen AJ (1997). Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s. Achievements and future developments. *Drugs* 54: 355-368.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G (2004). Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 421-431.
- Shalev O, Tsur A, Rahav G (1991). Falciparum malaria induced hypoglycemia in a diabetic patient. *Postgrad Med J* 68: 281-282.
- Sharma A, Keller F, Boeckh M, Heitz J, Borner K (1989). Quinine dosage in severe malaria with renal failure necessitating hemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 36: 535-536.
- Sharma S, Cade J, Jackson M, Mbanya J, Chungong S, Forrester T, et al (1996). Development of food frequency questionnaires in three population samples of African origin from Cameroon, Jamaica and Caribbean migrants to UK. *Eur J Clin Nutr* 50: 479-486.
- Sherman IW (1998). *Malaria. Parasite biology, pathogenesis and protection*. ASM press, Washington
- Shaten BJ, Davey SG, Kuller LH, Neaton JD (1993). Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 1331-1339.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR (1997). Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 157: 1681-1686.
- Snow RW, Bastos de Azevedo I, Lowe BS, Kabiru EW, Nevill CG, Mwankusye S, et al (1994). Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in east Africa. *Acta Trop* 57: 289-300.

- Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K (1999). Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organ* 77: 624-640.
- Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI (2005). The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 434: 214-217.
- Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al (2003). Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 361: 1861-1865.
- Sobngwi E, Mauvais JF, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF (2001). Diabetes in Africans. Part 1: epidemiology and clinical specificities. *Diabetes Metab* 27: 628-634.
- Sowunmi A, Akindele J (1993). Presumptive diagnosis of malaria in infants in an endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87: 422.
- Standl E, Stiegler H, Janka HU, Mehnert H (1999). Das diabetische Fußsyndrom. In: Mehnert E, Standl E, Usadel KH, eds. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 481-505.
- Stefan N, Stumvoll M (2002). Adiponectin: its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 34: 469-474.
- Stich A (2009). Malaria. Die wichtigste tropische Infektionskrankheit. *Pharm unserer Zeit* 38: 508-511.
- Stich A, Oster N, Abdel-Aziz IZ, Stieglbauer G, Coulibaly B, Wickert H, McLean J, Kouyaté BA, Becher H, Lanzer M (2006). Malaria in a holoendemic area of Burkina Faso: a cross-sectional study. *Parasitol Res* 98: 596-599.
- Stich A, Schlitzer M (2008). Malaria, Malariatherapeutika, Wirkungs- und Resistenzmechanismen, Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria. *Chemother J* 17: 37-56.
- Stich A, Zwicker M, Steffen T, Köhler B, Fleischer K (2003). Höheres Lebensalter: Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Malaria tropica. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 309-314.
- Strickland GT, Fox E, Hadi H (1988). Malaria and splenomegaly in the Punjab. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82: 667-670.
- Taha ET, Gray RH, Abdelwahab MM, Abdelhafeez A (1995). Distribution and determinants of low birth weight in central Sudan. *Paediatr Perinat Epidemiol* 9: 185-200.
- Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, Horowitz M, et al (2001). Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *J Gastroenterol* 96: 71-76.

- Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Fletcher KA, Morris K (1988). Blood glucose levels in Malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 319: 1040-1047.
- Tischer M, Sologub L, Pradel G, Holzgrabe U (2010). The bisnaphthalimides as new active lead compounds against *Plasmodium falciparum*. *Bioorg Med Chem* 18: 2998-3003.
- Trape JF (2001). The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *J Trop Med Hyg* 64: 12-17.
- Trinder P (1969). Determination of blood glucose using 4-aminophenazone as oxygen acceptor. *J Clin Pathol* 22: 246-248.
- Tuei VC, Maiyoh GK, Ha CE (2010). Type 2 diabetes mellitus and obesity in sub-Saharan Africa. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 433-445.
- Van Thien H, Ackermans MT, Dekker E, Thanh Chien VO, Le T, Endert E, et al (2004). FFAs are not involved in regulation of gluconeogenesis and glycogenolysis in adults with uncomplicated *P. falciparum* malaria. *J Physiol Endocrinol Metab* 287: 609-615.
- Warhurst DC, Williams JE (1996). Laboratory diagnosis of malaria. *J Clin Pathol* 49: 533-538.
- Watkins PJ (2003). The diabetic foot. *Br Med J* 326: 977-979.
- Wernsdorfer G, Wernsdorfer WH (1969). Symptomatology, Diagnose und Therapie der Malaria. *MMW* 31: 1585-1594.
- Wernsdorfer WH (1994). Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Trop* 56: 143-156.
- Wernsdorfer WH, Payne, D (1991). The dynamics of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacol Ther* 50: 95-121.
- White NJ (1996). The treatment of malaria. *N Engl J Med* 335: 800-806.
- White NJ, Miller KD, Marsh K, Berry CD, Turner RC, Williamson DH, et al (1987). Hypoglycemia in African children with severe malaria. *Lancet* 1: 708-711.
- White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Looareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, et al (1983). Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 309: 61-66.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053.
- Willerson JT, Ridker PM (2004). Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 109: 2-10.
- Wolffenbittel BH, Landgraf R (1999). A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22: 463-467.
- World Health Organization (1990). Practical chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group, World Health Organisation. Tech Rep Ser 805: 1-141.

- World Health Organization WHO/CDS/RBM/2000.14 (1991). Malaria Diagnosis New Perspectives. In: WHO/MAL/2000.1091-WHO. Basic malaria microscopy - part 1 WHO.
- World Health Organization (1996). The World Health Report. Fighting disease, fostering development.
- World Health Organization (1997). World malaria situation in 1994. Wkly Epidemiol Rec 72: 269-292.
- World Health Organization (2000). Severe falciparum malaria. World Health Organization. Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg 94: 1-90.
- World Health Organization (2000). The Abuja Declaration.
- World Health Organization (2001). Roll Back Malaria in the WHO Eastern Mediterranean Region.
- World Health Organization (2003). WHO/ RBM, Country Profiles, NMCT, Progress in Sudan.
- World Health Organization (2004). World Malaria Report.
- World Health Organization (2006). Core health indicators: the latest data from multiple WHO sources: United Republic of Tanzania.
- World Health Organization (2008). World Malaria Report.
- World Health Organization (2010). Roll Back Malaria, Country Profiles, Sudan.
- World Health Organization (2005). World Malaria Report, WHO/ RBM/ UNICEF.
- Yudkin JS (2000). Insulin for the world's poorest countries. Lancet 335: 919-921.

Internetquellen:

Abb.1: Der Lebenszyklus der Malaria-Parasiten, Gattung *P. falciparum*.

(<http://www.emro.who.int/rbm/Images/MalariaLifeCycle-1.gif>)

Abb. 2: Die globale Verbreitung von Malaria.

([http://de.academic.ru/pictures/dewiki/77/Malaria_distribution_\(de\).png](http://de.academic.ru/pictures/dewiki/77/Malaria_distribution_(de).png))

Abb. 4: Landkarte mit dem Erhebungsort Wad-Medani im Zentral-Sudan.

(<http://de.academic.ru/pictures/dewiki/83/Sudan-karte-politisch-1976.png>)

Abb. 5: Reaktion der Lactatdehydrogenase von *Plasmodium falciparum*.

(http://www.chemgapedia.de/vsengine/popup/vsc/de/glossar/l/la/lactat_00045dehydrogenase.glos.html)

Tab. 7: Referenzbereiche für Insulin bei verschiedenen Belastungssituationen.

(http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_insulin.htm)

8. Danksagung

Ich möchte mich hier bei meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. M. Krawinkel, Universität Gießen, Institut für Ernährungswissenschaft und Herrn PD. Dr. med. A. Stich, Missions-Ärztliche-Klinik und Tropen-Institut Würzburg für ihre hilfreiche Unterstützung während der Anfertigung meiner Dissertation bedanken.

Die Unterstützung von Frau PD Dr. G. Pradel und Frau L. Sologub, Zentrum für molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg sowie Frau H. Fleischmann, Missions-Ärztliche-Klinik und Tropen-Institut Würzburg während des experimentellen Teils meiner Dissertationsarbeit soll dankend erwähnt werden. Mein Dank gilt auch Herrn W. Pabst, Institut für medizinische Informatik, Universität Gießen und Herrn J. Hain, Institut für Mathematik, Universität Würzburg für tatkräftige Unterstützung bei statistischen Fragen.

Herrn Prof. I. Elhassan, University of Khartoum, Institute of Endemic Diseases, Sudan, Herrn Prof. B.Y.M. Nour, Blue Nile Institute for Communicable Diseases und Herrn Prof. O. K. Saeed, Faculty of Internal Medicine, University of Gaziera, Wad-Medani, Sudan, danke ich für die logistische Unterstützung während meiner Feldforschungen im Zentral-Sudan. Weiterhin möchte ich dem ärztlichen Personal des Diabetes-Centers in Wad-Medani und Krankenhaus der Stadt meinen Dank für die aktive Mitarbeit in meiner Studie aussprechen.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch bei Herrn Prof. A. Rethwilm, Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg, für meine Aufnahme als assoziiertes Mitglied im IRTG „AIDS/ HIV and related diseases in southern Africa“ (IRTG 1522) bedanken. Mein Dank geht auch an Herrn Prof. B. Allolio, Abteilung internistische Endokrinologie der Universität Würzburg für die Möglichkeit zur Hospitation in der Diabetologie.

Mein Dank gilt insbesondere der Friedrich-Naumann-Stiftung, Deutschland, für die finanzielle Unterstützung in Form eines Promotionsstipendiums sowie dem Vectoria-Verein e.V., Deutschland und der Hemo-Cue-Company, Schweden, für die Finanzierung von Arbeitsmaterialien.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und allen, die mir zur Seite standen, herzlich bedanken.

9. Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Hassan Humeida

Gießen, den 16.02.2011

10. Anhang

10.1. Genehmigungen der Ethik-Kommissionen

10.2. Erhebungsbogen für die Feldforschung

10.3. Follow-Up Studien der stationären Patienten

10.4. Forschungsbericht Hemo-Cue

INSTITUTE OF ENDEMIC DISEASES
UNIVERSITY OF KHARTOUM
MEDICAL SCIENCES CAMPUS

P.O BOX 102, KHARTOUM, SUDAN
TEL: +249-11-779712/ 793262
FAX: +249-11-779712/793263



معهد الأمراض المتوطنة
جامعة الخرطوم
مجمع العلوم الطبية
ص.ب ١٠٢ ، خرطوم- السودان
ت: +٢٤٩ -٧٧٩٧١٢-٧٩٣٢٦٢
فاكس : +٢٤٩ -٧٧٩٧١٢-٧٩٣٢٦٢

Date May 18 2008

Institutional Ethical committee

This is certify that the Proposal entited (The course of malaria patients with diabetes mellitus in Africa)- Ph D proposal Introduced by the Ph D student **Mr. Hassan Humeida**. The work will be conducted in Sudan under supervision of Ibrahim Mohammed Elhassan, **Institute of Endemic Diseases; University of Khartoum** has been approved by the **Institution Ethical committee**.

DR Fiza Osman
Acting Chairperson



→ EK

JUSTUS-LIEBIG

EINGEGANGEN

FACHBEREICH 11



UNIVERSITÄT
GIESSEN

07. Nov. 2008

Erl... *W. Kr.*



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Herrn
Prof. Dr. M. Krawinkel
Institut für Ernährungswissenschaft
Wilhelmstr. 20
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. K. L. Schmidt

Gaffkystr. 11c
D-35385 Gießen

Tel.: (0641) 99 42470 (AB) /-47660
Fax: (0641) 99 42479
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de
Gießen, den 4. November 2008
Dr. Kr./

AZ.: 131/08

Titel: Verlauf von Malaria bei Patienten mit Diabetes mellitus in Afrika

Sitzung am 23.10.08

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin,

liebes Herr Kollege Koordination,

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das
Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Votum der Ethikkommission der Universität Khartoum vom 18.05.08
- Formalisierter Antrag
- Ausführliche Darstellung des Vorhabens
- Patienten/Probanden-Information, und - Einwilligungserklärung

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten
geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung
des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP)
erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, daß ihr bis *31.12.10* ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf
beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde,
ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das
Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des
Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im
Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind
sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung
teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere
Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 23.10.2008:

Prof. Krawinkel trägt vor. Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine geplante Dissertation, deren Sponsoren die Friedrich-Naumann-Stiftung, die Universität Gießen und das missionsärztliche Institut Würzburg sind. Hintergrund: da Malaria weltweit die häufigste Infektionskrankheit ist und in Afrika die proportional stärkste Zunahme von Diabetes mellitus zu erwarten ist (um 260 %), soll der eventuelle Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Malaria untersucht werden, der bisher weitgehend unklar ist. Der Verlauf von Malaria bei Diabetikern unterscheidet sich wesentlich von dem bei Malaria-Patienten ohne Diabetes. Die Malaria bleibt bei Diabetikern häufig unerkannt, da diese nicht fiebern. Dadurch kommen sie mitunter erst im Koma in ärztliche Behandlung. Paradoxaerweise ist die Zahl der Malaria-Parasiten im Blut reduziert. Im Rahmen der Studie sollen darum der klinische und parasitologische Verlauf der Malaria bei Diabetikern untersucht werden und auch der Einfluss der medikamentösen Therapie; längerfristiges Ziel wäre die Erarbeitung von neuen Therapie- und Ernährungsempfehlungen. Untersuchte Parameter sind die Parasitämie, der Blutzucker, das HBA1c. Die Untersuchung erfolgt in der Region Wad-Medani (im Sudan) in Zusammenarbeit mit dem „Institute of Endemic Diseases“ der Universität Khartoum (Dr. El Hassan) und der Universität Würzburg (missionsärztliche Klinik und Tropeninstitut, PD Dr. Stich).

Prof. Krawinkel führt aus, daß es wissenschaftliche Literatur zu dem Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Malaria kaum gebe, sodaß es schwer sei, entsprechende Hypothesen zu formulieren. Es handele sich um eine rein deskriptive Studie.

Die Kommission stimmt dem ungewöhnlichen und interessanten Vorhaben zu.

(Ende)

Wir wünschen Ihnen für Ihr Forschungsprojekt viel Erfolg.

*Herzlichen
Viel Erfolg!*

Prof. Dr. K. L. Schmidt
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Blüters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); PD Dr. Gödicke (Bürgerliches Recht); Prof. Linn (Innere Medizin); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt, Vorsitzender, (Rheumatologie); Prof. Schwemmler, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Riße (Rechtsmedizin).

Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Prof. Dudeck (Informatik); Prof. Federlin, (Innere Medizin); Prof. Schapp (Bürgerliches Recht); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Prof. Lasch (Innere Medizin); Prof. Weiler (Rechtsmedizin).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigefügten Formulars über den Beginn der Studie!

University of Giessen
Institute of Nutritional-Sciences/Prof. M. Krawinkel
Chair for Human Nutrition in the Developing Countries
Wilhelm Street 20
35392 Giessen – Germany

Dissertation-Title: "The course of malaria in patients with diabetes mellitus in Africa"

By Hassan Humeida-University of Giessen

Supervisors: Professor M. Krawinkel, University of Giessen-Germany, Institute of Nutrition Sciences, Associate Professor Dr. A. Stich, University of Wuerzburg-Germany, Medical-Mission-Hospital and Tropic-Institute, Associate Professor Dr. I. M. Elhassan, University of Khartoum-Sudan, Institute of Endemic Diseases, Associate Professor Dr. B. Y. M Nour, Blue Nile Research and Training Institute, Wad-Medani, Sudan, Professor O. K. Saeed, University of Gaziera, Wad-Medani, Sudan, Faculty of Internal- and Tropical Medicine.

Case-Records-Form

Serial-Number:

Patient-Information:

Name:

Sex:

Male:

Female:

Date of Birth:

Specific Characteristics:

Body-Height:

Body-Weight:

Address of the Patient:

Post-Address:

Phone-Number:

Illness-History:

Do you have chronic diseases?

Yes:

No:

Unknown:

If Yes specify:

Since When?

Do/ did you have Infectious-Diseases?

Yes:

No:

Unknown:

If Yes specify:

Since When?

How often do you get Malaria-Attacks per Year?

0-time:

1-time:

2-times:

3-times:

More than 3-times:

Is the Disease of Diabetes-mellitus deposited in your Family?

Yes:

No:

Unknown:

If Yes:

By Whom?

Father:

Yes:

No:

Mother:

Yes:

No:

Children:

Yes:

No:

Brother:

Yes:

No:

Sister	Yes:	No:
Grandmother:	Yes:	No:
Grandfather:	Yes	No:

Yourself:	Yes:	No:
If Yes:		
Since When?		

Do you have Diabetes-Complications?

Yes:	No:	Unknown:
If Yes specify:		
Since When?		

Have you received any Antimalarial-Treatment recently?

Yes:	No:
If Yes:	
Since When?	

Other Treatment?

Diet:	Yes:	No:
Tablets:	Yes:	No:
Insulin:	Yes:	No:
If Yes:		
Which one?		

Checkup

Medical-Checkup

Body-Temperature:	°C		
Pulse:	Pulse/ Minute		
Febril:		Yes:	No:
Blood-Pressure:	mmHg		
Jaundice:		Yes:	No:
Anemia:		Yes:	No:
Liver-Enlargement:		Yes:	No:
Spleen-Enlargement:		Yes:	No:

Malaria-Symptoms:

Fever:	Yes:	No:
Headaches:	Yes:	No:
Joint-Pain:	Yes:	No:
Rigors:	Yes:	No:
Vertigo:	Yes:	No:
Nausea:	Yes:	No:
Vomitting:	Yes:	No:
Diarrhoea:	Yes:	No:
Poor Appetite:	Yes:	No:
Anorexia:	Yes:	No:
Disorientation:	Yes:	No:

Diabetes-Symptoms:

Polyuria:	Yes:	No:
Nocturia:	Yes:	No:
Polydipsia:	Yes:	No:
Loss of Weight:	Yes:	No:
Pruritus:	Yes:	No:

Convulsions: Yes: No:
Unconsciousness: Yes: No:

Since when do you feel the Malaria-Symptoms ?

1 day 2days 3 days 4days 5 days More than 5days

Laboratory-Results

Hemoglobin (Hb): (g/dl)
Leukocytes: (mm³)
Hemoglobin-A1c: (%)
Blood-Glucose: (mmol/l)
Blood-Urea: (mg/dl)
Glucose in Urine:
Acetone in Urine:
Parasite-Count: (Parasites/ μ l)

Appreciation of the Treating-Doctor

Diagnosis of Malaria

Yes: No:
Normal: Complicated: Cerebral:

Diagnosis of Diabetes mellitus

Yes: No:

Type 1: Type 2:

It results a classification into the groups

Malaria with Diabetes mellitus, Group (A):
Malaria without Diabetes mellitus, Group (B):
Diabetes mellitus without Malaria, Group (c):

Admission

Yes: No:

Therapy:

Out-Patients: In-Patients:

Duration:

3 Days: 5 Days: More than 5 Days

Reasons:

Treatment:

Anhang 10. 3: Follow-Up Tabellen der 12 stationären Patienten (2008-2008)

Patienten-Nr. 1, Serien-Nr. 18. Bemerkungen. Alter 40 Jahre, männlich, Diabetiker seit 2000, Herzfrequenz 100 S/min, Blutdruck 90/70 mm Hg, Parasitämie 100 P/ μ l, Hämoglobin 15,6 g/dl, Leukozyten 7200 mm^3 , Hb-A1c 7,4%, DKA

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 1-6: 40 Insulin-E. täglich. Malaria: Tag 0: 3 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 1: 1 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 2-6: 30 mg Quinin-Tabletten

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	38,0	14,6	Nil	+++	Fieber, Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Oligurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Konvulsion, Ketoazidose
1	37,4	12,3	+	++	Fieber, Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Oligurie, Hyperglykämie, Ketoazidose
2	37,4	11,1	+	++	Hyperglykämie, Ketoazidose
3	37,2	12,2	Nil	+	Hyperglykämie, Ketoazidose

Patienten-Nr. 2, Serien-Nr. 59. Bemerkungen. Alter 49 Jahre, männlich, Diabetiker seit 2001, Herzfrequenz 76 S/min, Blutdruck 140/66 mm Hg, Parasitämie 246 P/ μ l, Hämoglobin 12,4 g/dl, Leukozyten 2700 mm^3 , Hb-A1c 9,5%

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 1-6: 5 mg Glibriclamide/ Sulfonylharnstoff täglich. Malaria: Tag 0: 2x 800 mg Artemether-Injektion, Tag 1-6: 1 x 800 mg Artemether-Injektion

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	37,0	14,3	++	Nil	Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Polyurie, Hyperglykämie
1	37,0	11,2	++	Nil	Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Polyurie, Hyperglykämie
2	36,8	8,9	+	Nil	Symptomfrei
3	36,8	8,1	Nil	Nil	Symptomfrei

Patienten-Nr. 3, Serien-Nr. 69. Bemerkungen. Alter 19 Jahre, männlich, Diabetiker seit 2006, Herzfrequenz 100 S/min, Blutdruck 90/50 mm Hg, Parasitämie 4550 P/ μ l, Hämoglobin 11,4 g/dl, Leukozyten 3900 mm^3 , Hb-A1c 13,9%, DKA, Koma, Nieren- und Herzversagen, Tod

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 1: 50 Insulin-E, Tag 2: 30 Insulin-E, Tag 3-4: 40 Insulin-E täglich. Malaria: Tag 0: 3 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 1: 1 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 2-6: 30 mg Quinin-Tabletten

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	38,0	14,5	+++	+++	Fieber, Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Hypotonie, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose
1	38,4	21,0	+++	+++	Fieber, Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Hypotonie, Oligurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Bewußtseinsstörung
2	37,4	22,2	+++	+++	Gliederschmerzen, Übelkeit, Hypotonie, Oligurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Bewußtseinsstörung
3	38,0	16,0	+++	+++	Fieber, Hypotonie, Oligurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Multiorganversagen, Koma
4	38,0	18,3	++	++	Fieber, Hypotonie, Oligurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Multiorganversagen, Koma
5	/	/	/	/	Hypotonie, Oligurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Koma, Multiorganversagen, Tod

Patienten-Nr. 4, Serien-Nr. 71. Bemerkungen. Alter 66 Jahre, männlich, Diabetiker seit 1987, Herzfrequenz 82 S/min, Blutdruck 152/67 mm Hg, Parasitämie 960 P/ μ l, Hämoglobin 13,4 g/dl, Leukozyten 4400 mm^3 , Hb-A1c 8,4%

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 1-6: 5 mg Glibriclamide Tabletten täglich. Malaria: Tag 0: 2x 800 mg Artemether-Injektion, Tag 1-6: 1 x 800 mg Artemether-Injektion

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	37,5	15,3	Nil	+++	Fieber, Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Polyurie
1	36,4	10,0	Nil	++	Fieber, Gliederschmerzen, Polyurie
2	36,3	9,2	Nil	+	Symptomfrei
3	36,8	8,2	Nil	Nil	Symptomfrei

Patienten-Nr. 5, Serien-Nr. 91. Bemerkungen. Alter 63 Jahre, weiblich, Diabetiker seit 2005, Herzfrequenz 74 S/min, Blutdruck 159/49 mm Hg, Parasitämie 995 P/ µl, Hämoglobin 9,5 g/dl, Leukozyten 4000 mm³, Hb-A1c 11,4%

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 0: 45 Insulin-E, Tag 1-2: 30 Insulin-E. täglich, Tag 3: 45 Insulin-E, Tag 4-6 30 Insulin-E. Malaria: Tag 0: 2x 800 mg Artemether-Injektion, Tag 1-6: 1 x 800 mg Artemether-Injektion

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	37,0	16,4	Nil	++	Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Polyurie, Hyperglykämie
1	36,4	10,3	+	+	Hyperglykämie, Übelkeit
2	36,6	9,8	+	+	Übelkeit
3	37,0	9,4	+	++	Symptomfrei
4	36,8	9,0	+	Nil	Symptomfrei

Patienten-Nr. 6, Serien-Nr. 114. Bemerkungen. Alter 56 Jahre, weiblich, Diabetiker seit 1986, Herzfrequenz 84 S/min, Blutdruck 145/72 mm Hg, Parasitämie 440 P/ µl, Hämoglobin 11 g/dl, Leukozyten 4400 mm³, Hb-A1c 9,8%

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 1-6: 3 mg Sulfonylharnstoff Tabletten täglich. Malaria: Tag 0: 3 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 1: 1 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 2-6: 30 mg Quinin-Tabletten

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	37,0	16,3	+	Nil	Gliederschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Durchfall, Hyperglykämie
1	37,0	9,9	+	Nil	Gliederschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Durchfall, Hyperglykämie
2	37,0	9,8	Nil	Nil	Hyperglykämie
3	37,0	7,6	Nil	Nil	Symptomfrei

Patienten-Nr. 7, Serien-Nr. 10. Bemerkungen. Alter 50 Jahre, männlich, Diabetiker seit 2001, Herzfrequenz 69 S/min, Blutdruck 175/67 mm Hg, Parasitämie 136 P/ μ l, Hämoglobin 13,4 g/dl, Leukozyten 6800 mm^3 , Hb-A1c 7,2%, Arterielle Hypertonie, Hyperthyreoidismus

Medikamentöse Behandlung. Tag 0-6: 2 mg Sulfonylharnstoff Tabletten täglich. Malaria: Tag 0: 2x 800 mg Artemether-Injektion, Tag 1-6: 1 x 800 mg Artemether-Injektion

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	36,7	8,8	Nil	Nil	Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Durchfall, Hypertonie, Polyurie, Hyperglykämie
1	36,9	9,6	Nil	Nil	Schwindelgefühl, Übelkeit, Durchfall, Hypertonie, Polyurie, Hyperglykämie
2	37,0	8,6	Nil	Nil	Schwindelgefühl, Durchfall, Hypertonie, Hyperglykämie
3	37,0	7,9	Nil	Nil	Symptomfrei

Patienten-Nr. 8, Serien-Nr.14. Bemerkungen. Alter 64 Jahre, männlich, Diabetiker seit 1999, Herzfrequenz 68 S/min, Blutdruck 170/66 mm Hg, Parasitämie 186 P/ μ l, Hämoglobin 9 g/dl, Leukozyten 6200 mm^3 , Hb-A1c 12,6%, arterielle Hypertonie, Nierenversagen, Koma

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 0-6: 30 Insulin-E täglich. Malaria: Tag 0: 3 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 1: 1 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 2-6: 30 mg Quinin-Tabletten

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	37,0	17,8	+++	++	Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Durchfall, Hypertonie, Oligurie, Polydipsie, Hyperglykämie, Nierenversagen, Koma
1	36,7	9,3	+++	++	Polydipsie, Hyperglykämie, Nierenversagen, Koma
2	37,0	15,6	++	++	Hyperglykämie
3	37,0	10,3	+	+	Hyperglykämie
4	37,0	15,0	++	+	Hyperglykämie

Patienten-Nr. 9. , Serien-Nr. 21. Bemerkungen. Alter 28 Jahre, männlich, Diabetiker seit dem Tag der Aufnahme (2009), Herzfrequenz 72 S/min, Blutdruck 115/55 mm Hg, Parasitämie 102 P/ μ l, Hämoglobin 13,7 g/dl, Leukozyten 5100 mm^3 , Hb-A1c 13,2%, DKA, Nierenversagen

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 0-6: 30 Insulin-E täglich. Malaria: Tag 0: 3 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 1: 1 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 2-6: 30 mg Quinin-Tabletten

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	37,0	20,4	+++	+++	Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Nierenversagen
1	36,8	10,7	++	++	Schwindelgefühl, Übelkeit, Hyperglykämie, Ketoazidose
2	37,0	22,5	+++	+++	Schwindelgefühl, Übelkeit, Hyperglykämie, Ketoazidose
3	36,6	13,3	++	++	Übelkeit, Hyperglykämie, Ketoazidose
4	37,0	12,2	++	++	Hyperglykämie, Ketoazidose
5	36,4	20,8	++++	+++	Hyperglykämie, Ketoazidose

Patienten-Nr.10, Serien-Nr. 22. Bemerkungen. Alter 24 Jahre, männlich, Diabetiker seit dem Tag der Aufnahme (2009), Herzfrequenz 82 S/min, Blutdruck 145/63 mm Hg, Parasitämie 92 P/ µl, Hämoglobin 14 g/dl, Leukozyten 4600 mm³, Hb-A1c 12,1%

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 1-6: 35 Insulin-E täglich. Malaria: Tag 0: 2x 800 mg Artemether-Injektion, Tag 1-6: 1 x 800 mg Artemether-Injektion

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	37,0	16,9	+++	Nil	Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Polydipsie, Hyperglykämie
1	37,0	13,3	++	Nil	Übelkeit, Hyperglykämie
2	36,9	10,7	++	Nil	Übelkeit, Hyperglykämie
3	36,4	9,6	+	Nil	Symptomfrei

Patienten-Nr. 11, Serien-Nr. 23. Bemerkungen. Alter 80 Jahre, weiblich, Diabetiker seit 1979, Herzfrequenz 84 S/min, Blutdruck 140/80 mm Hg, Parasitämie 78 P/ μ l, Hämoglobin 12,2 g/dl, Leukozyten 5200 mm^3 , Hb-A1c 13%, DKA, abdominale Schmerzen

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 0-6: 30 Insulin-E täglich. Malaria: Tag 0: 3 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 1: 1 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 2-6: 30 mg Quinin-Tabletten

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	36,0	18,3	++	++	Übelkeit, Polydipsie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Bewußtseinsstörung
1	36,6	13,3	+	++	Hyperglykämie, Ketoazidose, Bewußtseinsstörung
2	36,4	20,0	+++	++	Übelkeit, Hyperglykämie
3	36,8	11,1	Nil	Nil	Übelkeit, Hyperglykämie
4	36,9	9,3	Nil	Nil	Symptomfrei

Patienten-Nr. 12, Serien-Nr. 28. Bemerkungen. Alter 80 Jahre, weiblich, Diabetiker seit dem Tag der Aufnahme (2009), Herzfrequenz 48 S/min, Blutdruck 90/50 mm Hg, Parasitämie 1596 P/ μ l, Hämoglobin 9,8 g/dl, Leukozyten 8000 mm^3 , Hb-A1c 14,4%, DKA, Herzschwäche, Koma, Nieren- und Herzversagen, Tod

Medikamentöse Behandlung. Diabetes: Tag 1-2: 30 Insulin-E. täglich. Malaria: Tag 0: 3 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 1: 1 x 600 mg Quinin-Infusion, Tag 2-6: 30 mg Quinin-Tabletten

Tag (d)	Temperatur (°C)	Blutglucose (mmol/l)	Urin		Malaria- und Diabetes-Symptome
			Glucose	Aceton	
0	36,6	21	+++	+++	Übelkeit, Erbrechen, Oligurie, Hyperglykämie, Konvulsion, Ketoazidose, Multiorganversagen, Koma
1	36,2	20,3	+++	+++	Übelkeit, Erbrechen, Oligurie, Hyperglykämie, Konvulsion, Ketoazidose, Multiorganversagen, Koma
2	36	19,4	/	/	Übelkeit, Erbrechen, Oligurie, Hyperglykämie, Konvulsion, Ketoazidose, Multiorganversagen, Koma, Tod

Weitere Untersuchungen zu Nierenfunktion

- Na^+ : 129 ME g/l
- K^+ : 3,0 ME g/l
- Fluorid: Input = 1900 ml; Output = 100 ml
- Urin: sauer, trübe
- Glucose: +++ ; Aceton: +++
- Blutharnstoff: 191
- Serum-Kreatinin: 4,5 mg/dl
- Weiße Blutkörper: 8000 / mm^3
- Herzfrequenz-Cell: 18,20

The Course of Malaria in Patients with Diabetes Mellitus in Africa

Field Report from Sudan

By: Hassan Humeida, University of Gießen

Background

According to the WHO, malaria is still the number one infectious disease worldwide and especially prevalent in Africa, South and Central America, and South and East Asia. Around 300 to 500 million people become sick with malaria per year and an estimated 2 to 3 million people, among them more than 1 million children, die every year. Similarly, the number of diabetes patients is expected to increase worldwide in endemic dimensions and the highest proportional increase is expected to occur in Africa. The course of malaria in diabetes patients is currently only poorly understood. My dissertation proposal aims to provide an understanding of the course of Malaria infection in Diabetes patients. Furthermore, using my background as health and nutritionist, I aim to provide support for diabetes patients in tropical countries by correlating medical and nutritional aspects of this disease. I will establish dietary plans for affected individuals, specifically taking into account the nutritional habits and food availabilities relevant to the people of Sudan.

The aim of my Ph. D. thesis under the guidance of Prof. M. Krawinkel (University of Gießen, Germany), Dr. A. Stich (Missionary Hospital, Würzburg, Germany) and Dr. I. Elhasan (Institute of Endemic Diseases, University of Khartoum, Sudan) is to investigate the course of malaria infections in diabetes patients in Africa. For this purpose, we plan to examine 400 patients, among them 150 patients



with malaria and diabetes, 150 patients with malaria only and another 100 patients with diabetes only. The field work is performed during the rainy season in the region of Wad-Medani, Sudan, where an encounter with malaria is highly likely.

Testing the HemoCue Hb 301 Analyzer under field conditions

The field work in Wad-Medani was performed in the months of October/

November 2008 under the guidance of Dr. B. Yousief, second dean of the Blue Nile Institute for Communicable Diseases. Initial patient contact was established in the main hospital and Diabetes Center of the town. Following patient admission and initial health examination, blood samples were collected from several hundred afflicted individuals. The blood analysis encompassed capillary analysis for parasitemia, determination of haemoglobin, glucose and urea concentrations as well as hemoglobin A1c (HbA1c) levels. Additionally, the concentrations of glucose and acetone in spontaneous urine samples were determined in a semi quantitative manner. The parasitemia and blood glucose levels were also determined during medical treatment by the resident physicians.

The HemoCue Hb 301 Analyzer, kindly donated by the HemoCue



Company from Ängelholm, Sweden, was used for blood hemoglobin analysis. This instrument proved to be extremely valuable under field conditions owing to its ease of transportation. The instrument case is light weight but also robust, it is resistant to temperature changes, humidity, and importantly sand and dust. Another advantage was found to be its ease of handling, rendering it a useful device even for inexperienced users. Because the instrument can readily be cleaned and because disposable cuvettes can be used, the risk of contamination is considered as negligible. It is noteworthy that the instrument produces data within few seconds and that only small blood drops are needed which minimizes the inconvenience to patients who were frequently found to be in poor health condition.

Preliminary results

Consistent with previous reports (i.e., Mohapatra 2001) it appears from my preliminary analyses, that malaria infections differ significantly in diabetes patients compared to non-dia-



betics, an observation which appears to be related to blood glucose levels. Moreover, malaria remains frequently unrecognized in diabetes patients, because they do not show the characteristically high fever. As a result, the patients are frequently brought to the clinic too late, when they fall into diabetic coma. Clearly, more data are necessary to establish a firm correlation between malaria and diabetes, both of which are among the most

prevalent challenges to human health and nutrition for the decades to come.

Acknowledgements

I acknowledge the Friedrich-Naumann-Stiftung (Germany) for the dissertation scholarship, the HemoCue Company (Sweden) for providing the Hemoglobin Analyzer and Dr. B. Yousief for logistical support during field research.