

Einfluß Cyfluthrin-imprägnierter Vorhänge auf Transmissionsdruck und Inzidenz der Malariainfektion bei Kindern in einem holoendemischen Gebiet des Kabarole Distrikts, Uganda

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Thomas Knut Köhler

aus Stollberg

Gießen 2000

Aus der Medizinischen Betriebseinheit:

Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ-GmbH), Eschborn

Leiter der Abteilung Gesundheit, Bildung, Ernährung, Nothilfe:

PD Dr. Korte

Projekt:

Basic Health Services Western Uganda

Gutachter: PD Dr. Korte

Gutachter: Prof. Dr. Eikmann

Tag der Disputation: 21. Juni 2001

*Gewidmet
meinen lieben Eltern
Annerose und Thomas Köhler.*

Gliederung

	Zusammenfassung	6
	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	9
	Abkürzungen	10
1.	Einleitung	11
1.1.	Einführung in Ätiologie und Klinik der Malaria	11
1.2.	Weltmalariasituation	16
1.3.	Entwicklung der Malariakontrolle	18
1.4.	Pyrethroide als Imprägniermittel zur Vektorbekämpfung	19
1.5.	Studienüberblick und Herleitung der Hypothese	21
2.	Studienziel	26
3.	Studienplan	27
3.1.	Studiengebiet	27
3.2.	Methodik	31
3.2.1.	Studientyp	31
3.2.2.	Definition der Zielvariablen	32
3.2.3.	Stichprobenauswahl	33
3.2.3.1.	Stichprobengröße	33
3.2.3.2.	Auswahlverfahren	34
3.2.4.	Ablauf	36
3.2.4.1.	Vorbereitung	36
3.2.4.2.	Intervention	37
3.2.4.3.	Malariometrische Datenerhebung	39
3.2.4.4.	Entomologische Datenerhebung	40
3.2.4.5.	Erhebung von potentiellen Störgrößen	41
3.2.4.6.	Chronologische Skizze der Datenerhebung	43
3.2.5.	Labormethoden	44
3.2.6.	Datenverarbeitung und Analyse	45
3.2.6.1.	Malariometrie	45
3.2.6.2.	Entomologie	45
3.2.6.3.	Störgrößen, Qualitäts- und Verlaufskontrolle	46
3.3.	Ethische und soziale Aspekte	47
4.	Resultate	51
4.1.	Störgrößen, Qualitäts- und Verlaufskontrolle	51
4.1.1.	Bevölkerungscharakteristik	51
4.1.2.	Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation	51
4.1.3.	Compliance der Studienteilnehmer und Dorfgesundheitsarbeiter	53
4.1.4.	Hausqualität	55
4.1.5.	Vorhangabdeckung	56
4.1.6.	Qualität der Vorhangimprägnierung	56
4.1.7.	Sensibilität der Vektoren, Bioverfügbarkeit des Insektizids	57

4.2.	Entomologie	58
4.2.1.	Innerhäusliche Vektorendichte	58
4.2.2.	Innerhäusliche Vektorstichrate	61
4.2.3.	Entomologische Inokulationsrate	65
4.3.	Malariometrie	68
4.3.1.	Datenüberblick	68
4.3.2.	Reinfektionsverlauf	69
5.	Diskussion	73
5.1.	Imprägnierung, Applikation und Einsatz der Vorhänge	73
5.2.	Qualität und insektizide Effektivität des imprägnierten Materials	73
5.3.	Entomologie	74
5.4.	Malariometrie	77
5.5.	Resümee und Schlußfolgerungen	78
6.	Literatur	80
7.	Anhang	88
7.1.	Tabellarische Darstellung der entomologischen Ergebnisse	88
7.2.	Verwendete Fragebögen	92
8.	Ehrenwörtliche Erklärung	99
9.	Danksagung	100
10.	Curriculum vitae	101

Zusammenfassung

Hintergrund

Malaria gehört zu den häufigsten Erkrankungen der Tropen und belegt den weltweit zweiten Rang unter den Morbiditätsfaktoren. Insbesondere Afrika ist mit mehr als 80% der Weltmalariamorbidität und -mortalität betroffen. Malaria stellt hier ein erhebliches Gesundheitsproblem dar und ist führende Ursache für Verlust an Lebensqualität und Produktivität.

Nachdem in den letzten Jahrzehnten in Afrika kaum Erfolge hinsichtlich einer Verbesserung der Malariasituation erzielt werden konnten, begann 1992 mit der Ministerialkonferenz in Amsterdam der politische Versuch einer Wiederbelebung und Restrukturierung der in vielen Ländern vernachlässigten Malaria-kontrollbemühungen. Es wurde eine globale Strategie formuliert, die auf die effektivst mögliche Nutzung der verfügbaren Kontrollinstrumente fokussierte. Ein wichtiges Standbein stellt dabei die Vektorkontrolle mit Insektizid-imprägnierten Bettnetzen oder Vorhängen dar. Die Effektivität Pyrethroid-imprägnierter Bettnetze zur Malariakontrolle kann als gesichert angesehen werden. Über die Wirkung imprägnierter Vorhänge bestehen aber Unsicherheiten, speziell unter holoendemischen Transmissionsbedingungen. Die Evaluierung der Effektivität imprägnierter Vorhänge ist insofern von Bedeutung, daß diese im Vergleich zu imprägnierten Bettnetzen diverse Vorteile bieten (geringerer Kostenaufwand, besser Akzeptanz durch die Bevölkerung) und so insbesondere in Gebieten mit traditionell sehr eingeschränkter Bettnetznutzung eine willkommene Alternative bilden könnten.

Studienziel

Ziel der Studie war es, die Effektivität Cyfluthrin-imprägnierter Fenster- und Wandvorhänge in Bezug auf

1. die Reduktion der innerhäuslichen Vektorendichte, innerhäuslichen Vektorstichrate und entomologischen Inokulationsrate und
2. die Verzögerung des *P. falciparum*- Reinfektionsverlaufes nach initialer Parasitaemieclearance bei Kindern

in einem holoendemischen Gebiet des Kabarole Distrikts, Uganda zu evaluieren.

Studiengebiet

Das Klima in Kabarole ist tropisch, wobei aufgrund sehr kurzer Trockenzeiten und nur geringfügiger jährlicher Schwankungen von Temperatur und Luftfeuchtigkeit keine deutlichen Saisonunterschiede der malariometrischen Parameter bestehen. Die Parasitenrate bei 2-9-jährigen Kindern im holoendemischen Untersuchungsgebiet (Kamwenge Subcounty) bewegt sich im Jahresverlauf zwischen 80 und 90%. *Plasmodium falciparum* ist mit >98% aller Malariainfektionen die vorherrschende Spezies.

Als Hauptvektoren erweisen sich distriktweit *A. gambiae* s.l. und *A. funestus*, wobei *A. gambiae* s.l. im Untersuchungsgebiet dominiert. Antivektorielle Maßnahmen werden seitens der Bevölkerung kaum durchgeführt und Bettnetze traditionell nicht benutzt.

Methodik

Der Studienplan entsprach dem einer prospektiven Kohortenstudie.

Zur Bestimmung der innerhäuslichen Vektorendichte und Vektorstichrate dienten spezielle Mückenfänge (Pyrethrum-Fänge bzw. Hautkontakt-Fänge), die nach bestimmten Zeitintervallen mehrmals in zufällig ausgewählten Häusern durchgeführt wurden. Die entomologische Inokulationsrate wurde aus der Multiplikation der Anzahl der per Haut-Kontakt-Fang gesammelten Anophelinen mit dem Anteil der Sporozoiten-infizierten Anophelinen kalkuliert.

Zur Evaluierung des Reinfektionsverlaufes wurden 800 randomisiert ausgewählte Kinder initial mittels einer therapeutischen Dosis Sulfadoxin-Pyrimethamin von Plasmodien befreit und über ein 6-Monatsintervall bezüglich des Wiederauftretens von Plasmodien im Blut beobachtet.

Um postinterventionelle Veränderungen der Zielvariablen dem Einfluß der imprägnierten Vorhänge zuschreiben zu können, wurde der Interventionsgruppe mit Vorhangverwendung eine Kontrollgruppe ohne Vorhangeinsatz gegenübergestellt, wobei die Gruppeneinteilung zufällig erfolgte.

Ergebnisse

Während die innerhäusliche Vektorendichte in der Kontrollgruppe von 3,2 auf 17,8 Vektoren pro Kopf zunahm, war in der Interventionsgruppe eine leichte Abnahme (4,1 auf 3,1 Vektoren pro Kopf) zu beobachten.

Dies bedeutet eine hoch signifikante ($P=0,005$) Reduktion der Vektorendichte um ca. 80% in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich der Vektorstichrate waren deutliche Reduktionen nur in der ersten Studienhälfte feststellbar. Insgesamt steigerte sich die Vektorstichrate der Kontrolle von 2,7 auf 56,3, die der Intervention von 2,0 auf 40,8 Vektoren pro Kopf, so daß die Interventionsseite zwar durchweg günstiger lag, eine signifikante Differenz ($P=0,36$) jedoch nicht nachweisbar war.

Die entomologische Inokulationsrate entwickelte sich in beiden Untersuchungsgebieten ähnlich (Kontrolle: 0,5 - 1,7 ; Intervention: 0,3 - 1,1), so daß auch hier kein statistisch bedeutender Unterschied ($P=0,57$) bestand.

Es konnten keine signifikanten Verlaufsdifferenzen der Reinfektion zwischen Intervention und Kontrolle festgestellt werden.

Diskussion und Schlußfolgerungen

Unter den während der Studie vorherrschenden Bedingungen war keine Schutzwirkung der Vorhänge nachweisbar. Die Verminderung der Vektorendichte beruhte auf einem sowohl Repellent- als auch Tötungseffekt des Imprägnierpyrethroids, die jedoch nicht ausreichten, die Stichrate merklich zu beeinflussen und folglich Transmission und Reinfektion zu reduzieren.

Als Ursache für die mangelnde Schutzwirkung kommt in erster Linie der überraschend hohe Transmissionsdruck in Betracht, der in unmittelbarem Zusammenhang mit den während des Studienintervalls einsetzenden Niederschlägen im Rahmen des El-Nino zu sehen ist. Diese Bedingungen repräsentieren nur eingeschränkt die sonst im Studiengebiet herrschenden Transmissionsverhältnisse. Es wäre denkbar, eine höhere Effektivität der imprägnierten Vorhänge ohne den Einfluß des El-Nino im Studiengebiet zu erreichen. Dies könnte in künftigen Studien auch in anderen Studiengebieten mit ähnlichen Transmissionsbedingungen geprüft werden.

Die Methode erwies sich hinsichtlich finanzieller bzw. logistischer Durchführbarkeit als auch Akzeptanz und Compliance der Anwender als sehr praktikabel, so daß sie vor allem auch in hypo- und mesoendemischen Bereichen ein leicht zu etablierendes Malariakontrollinstrument darstellen könnte.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Skizzen

Skizze 1:	Entwicklungszyklus von Plasmodium spp.	12
Skizze 2:	Geographische Verbreitung der Malaria	16
Skizze 3:	Lage des Untersuchungsgebietes	27
Skizze 4:	Endemieverteilung des Kabarole-Distrikts	29
Skizze 5:	Darstellung des Kamwenge Subcounty mit Skizzierung von Interventions- und Kontrollgebiet	35
Skizze 6:	Chronologische Skizze des Versuchsplanes	43
Skizze 7:	Aufteilung der erhobenen Reinfektionsdaten	68

Tabellen

Tabelle 1:	Compliance der Studienteilnehmer	53
Tabelle 2:	Compliance der Dorfgesundheitsarbeiter	54
Tabelle 3:	Hausqualität	55
Tabelle 4:	Chemische Analyse der Vorhangproben	56
Tabelle 5:	Innerhäusliche Vektorendichte; Pyrethrum-Fang-Resultate	59
Tabelle 6:	Innerhäusliche Vektorstichrate; Hautkontakt-Fang-Resultate	62
Tabelle 7:	Entomologische Inokulationsrate	66
Tabelle 8:	Zeitlicher Verlauf der Reinfektion	71

Diagramme

Diagramm 1:	Altersverteilung der Studienteilnehmer	52
Diagramm 2:	Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer	52
Diagramm 3:	Innerhäusliche Vektorendichte	60
Diagramm 4:	Innerhäusliche Vektorstichrate	63
Diagramm 5:	Entomologische Inokulationsrate	67
Diagramm 6:	Zeitlicher Reinfektionsverlauf	70
Diagramm 7:	Altersabhängigkeit des Reinfektionsverlaufes	72
Diagramm 8:	Hautkontakt-Fänge und Niederschlag	75

Abkürzungen

P	Plasmodium
A	Anopheles
DGA	Dorfgesundheitsarbeiter
EIR	entomologische Inokulationsrate
GS	Gesundheitsstation
IVD	innerhäusliche Vektorendichte
VSR	innerhäusliche Vektorstichrate
PF	Pyrethrum-Fang
HKF	Hautkontakt-Fang
CIV	Cyfluthrin-imprägnierte Vorhänge
SR	Sporozoitenrate

1. Einleitung

1.1. Einführung in Ätiologie und Klinik der Malaria

Malaria ist eine durch parasitische Protozoen vom Genus Plasmodium hervorgerufene Infektionskrankheit.

Es existieren vier menschenpathogene Plasmodienarten mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen und epidemiologischen Charakteristiken: *P. vivax* und *P. ovale* (Malaria tertiana), *P. malariae* (Malaria quartana), *P. falciparum* (Malaria tropica).

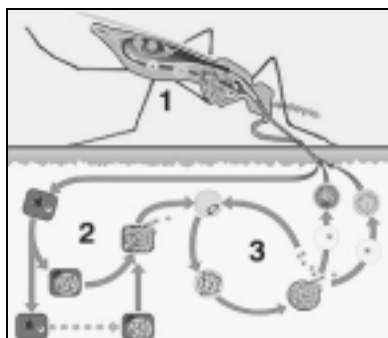
Die natürliche Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt mittels Stich einer durch Blutmahlzeit infizierten weiblichen Anopheles Mücke. Selten treten auch direkte auf parenteralem Wege stattfindende Infektionen auf, etwa durch Transfusionsunfälle oder transplazentären Plasmodienübertritt. Außer dem Menschen und der Anopheles existiert kein weiteres Erregerreservoir.

Parasit und Zyklus

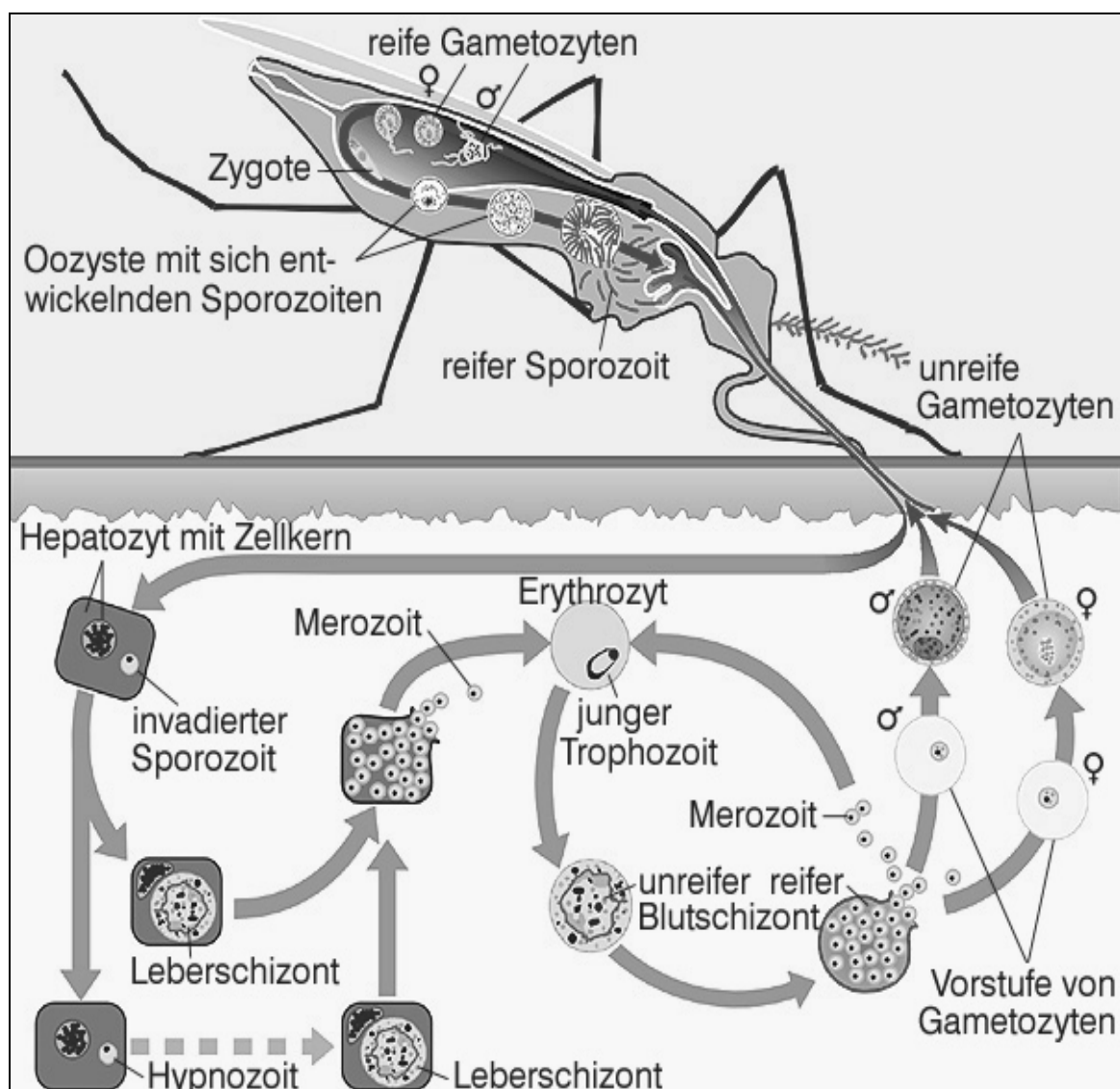
Der humanpathogene Parasit besitzt einen einzigartigen, an den Menschen adaptierten Zyklus, der sich aus drei reproduktiven Phasen (Sporogonie, hepatische Schizogonie, erythrozytäre Schizogonie) zusammensetzt.

Skizze 1: Entwicklungszyklus von *Plasmodium* spp.

(entnommen aus www.aum.iawf.unibe.ch)



- 1 Sporogonie (sexuelle Phase)
- 2 Hepatische Schizogonie
- 3 Erythrozytäre Schizogonie



Während der ersten, sexuellen Phase (Sporogonie) findet innerhalb der Mücke die Vereinigung der aus dem menschlichen Zwischenwirt durch Blutmahlzeit aufgenommenen Geschlechtsformen statt, resultierend in der Produktion der den Menschen infizierenden Sporozoiten.

Die durch Stich der Mücke in den Menschen gelangten Sporozoiten dringen in Leberzellen ein und vermehren und differenzieren sich zu Merozoiten bzw. Hypnozoiten (Phase der hepatischen Schizogonie). Hypnozoiten stellen Ruheformen der Parasiten dar, die sich nach Monaten bis Jahren durch Stimulation zu Merozoiten weiterentwickeln und die für *Plasmodium vivax* bzw. ovale typischen Rückfälle auslösen können. Nach Platzen der Leberzellen gelangen Merozoiten in die Blutbahn und infiltrieren dort Erythrozyten.

Während der Phase der erythrozytären Schizogonie findet die für die Manifestation der klinischen Malariasymptomatik ursächliche multiplikative Reproduktion der Merozoiten mit Ausbildung der bei *P. falciparum* diagnostisch entscheidenden Ringformen statt.

Diese multiplikative Vermehrung vollzieht sich in Form mehrerer aufeinanderfolgender Merozoitenreproduktionszyklen, die jeweils mit einer Neuinvasion der Parasiten in Erythrozyten enden. Die Zyklen dauern 48 Stunden bei *Plasmodium ovale* und *vivax* bzw. 72 Stunden bei *Plasmodium malariae* und verursachen die speziesspezifische Fieberperiodik (*Malaria tertiana* bzw. *quartana*). Weniger synchron verläuft die Schizogonie bei *Plasmodium falciparum*, so daß trotz des entwicklungsmäßigen 48-Stunden-Rhythmus vor allem bei Existenz mehrerer Parasitengenerationen oft kein periodisches Wechselfieber auftritt. In Gegensatz zu den übrigen Plasmodienarten findet man bei *Plasmodium falciparum*-Infektionen im peripheren Blut nur Erythrozyten, die sehr junge Parasiten (Ringformen) enthalten. Die durch weiterentwickelte Merozoiten parasitierten Erythrozyten befinden sich in den Kapillaren von Organen wie z.B. Gehirn oder Niere und bedingen die, für *Malaria tropica* typischen, schweren klinischen Manifestationen.

Der Parasitenzyklus schließt sich, indem sich einige Merozoiten zu weiblichen bzw. männlichen Gametozyten differenzieren, welche nach erneut stattgefundener Blutmahlzeit zur sexuellen Reproduktion zur Verfügung stehen.

Vektor

Das Bindeglied zwischen Mensch und Parasit bildet die weibliche Anophelesmücke, welche aus parasitologischer Sicht als Hauptwirt fungiert. Von den über 400 bekannten Anophelesarten besitzen unter natürlichen Bedingungen jedoch nur 60 Übertragungspotenz und nur 40 wirkliche Relevanz. Im tropischen Afrika erweisen sich *Anopheles gambiae* complex (beinhaltend *A. gambiae*, *A. arabiensis*, *A. melas*, *A. merus*, *A. bwambae*, *A. quadriannulatus*) und *Anopheles funestus* (*Binka*) als bedeutendste Vektoren.

Nur weibliche Mosquitos stechen, da sie das Blut zur Reifung ihrer Eier benötigen. Nach Eiablage in Wasser oder -nähe entwickeln sich nach 2-3 Tagen Larven, aus denen dann nach 7-20 Tagen und Durchlaufen von 5 aquatischen Stadien der erwachsene Mosquito hervorgeht. Anophelinen leben bis zu über einen Monat und durchlaufen mehrere dieser sich alle 2-4 Tage wiederholenden Zyklen.

Überleben und Eientwicklung sind stark von äußeren Einflüssen wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit abhängig, was in vielen Gebieten erhebliche Saison-Schwankungen von Vektorpopulation und Malariatransmission verursacht.

Speziesspezifische Charakteristika des Brutverhaltens, aber auch die Verhaltensweisen des Vektors, wie vor allem das Vorliegen von Endophagie (innerhäusliches Stechen), Endophilie (bevorzugt innerhäuslicher Aufenthalt) und Zoophilie (Stechen von Haustieren) haben eine große Bedeutung für Planung und Erfolg vektorbezogener Malariakontrollprogramme.

Pathologie, Klinik, Diagnose, Immunität

Das Hauptsymptom der Malariaerkrankung ist das periodische Anfallsfieber mit den drei charakteristischen Stadien: Schüttelfrost (Steigen der Temperatur), trockene, heiße Haut (Fieber-Plateau) und ausgeprägtes Schwitzen (Sinken der Temperatur). Dieses Muster ist kennzeichnend für *Plasmodium vivax*- bzw. ovale- (dreitägige Periodizität) und *Plasmodium malariae*-Infektionen (viertägige Periodizität), fehlt jedoch oft bei Doppel- oder *Plasmodium falciparum*-Infektionen. Morbiditätsrelevanz besitzt vor allem die letztgenannte Spezies als Erreger der Malaria tropica und exklusiver Verursacher der schweren, lebensbedrohlichen Malaria. Pathologisches Grundphänomen ist hierbei eine vermehrte Zusammenballung (sludging) der parasitierten Erythrozyten in den Kapillaren wichtiger innerer Organe resultierend in Mikrozirkulationsstörungen und entsprechender lokaler Manifestation: zerebral, renal, pulmonal, gastrointestinal.

Klinisch äußert sich dieser Malariatyp zunächst meist in Form unspezifischer Symptome wie Fieber, gastrointestinalen Störungen, Splenomegalie, Bewußtseinstörungen ect., kann aber in schweren Fällen auch zu ausgeprägter normozytärer Anaemie, Niereninsuffizienz, Lungenödem, Hypoglykämie und zerebraler Beteiligung führen, die über Kreislaufversagen oder Koma oft im Tod enden.

Die Diagnostik der Malaria ist schwierig. Sie erfolgt meist aufgrund der klinischen Symptomatik, wobei die mikroskopische Untersuchung des peripheren Blutes auf Parasitenpräsenz (Ringformen bei *Plasmodium falciparum*) der Befundbestätigung dient. Beide Diagnostikarme erweisen sich jedoch als problematisch. Speziell bei der Malaria tropica ist die symptomatisch basierte Diagnosestellung ungenau, da die Symptome unspezifisch sind und eine typische Fieberperiodizität fehlt. Mikroskopisch nachgewiesene Parasiten sind nicht notwendigerweise für klinische Krankheitsepisoden verantwortlich (*Greenwood et al, 1987*), da vor allem in hochendemischen Gebieten immunitätsbedingt ein hoher Prozentsatz an asymptomatischen Plasmodienträgern existiert. Folglich sind beide Verfahrensweisen nicht verlässlich: Parasitenprävalenz besitzt nicht zwangsläufig Krankheitswert und oben genannte Symptomatik kann multiätiologisch interpretiert werden.

Im Gegensatz zu Bakterien oder Viren entwickelt sich gegen Plasmodien eine nur vielfach ungenügende und zeitlich sehr begrenzte Semiimmunität.

Ein Erkrankungsrisiko bezüglich der schweren, lebensbedrohlichen Malaria besteht jedoch fast ausschließlich für nichtimmune Personen. Daher sind schwere Malariainfektionen und Todesfälle häufig in Niedrigtransmissionsgebieten aufgrund ungenügender Immunitätsausbildung anzutreffen (*Snow et al., 1994*), jedoch auch in hochendemischen Gebieten bei Kindern zwischen 3-6 Monaten und 5 Jahren, die sich im vulnerablen Zeitraum zwischen Nachlassen der muttervermittelten und Beginn der eigens entwickelten Immunität befinden (*Nájera et al.1992*).

Speziell dieser Gruppe sollten Malariakontrollbemühungen gelten, da vor allem hier durch Mäßigung des Transmissionsdrucks eine Reduktion von Morbidität (*Choi et al., 1995; Curtis, 1992*) und Mortalität (*Binka et al., 1996; Nevill et al., 1996;*) zu erwarten ist.

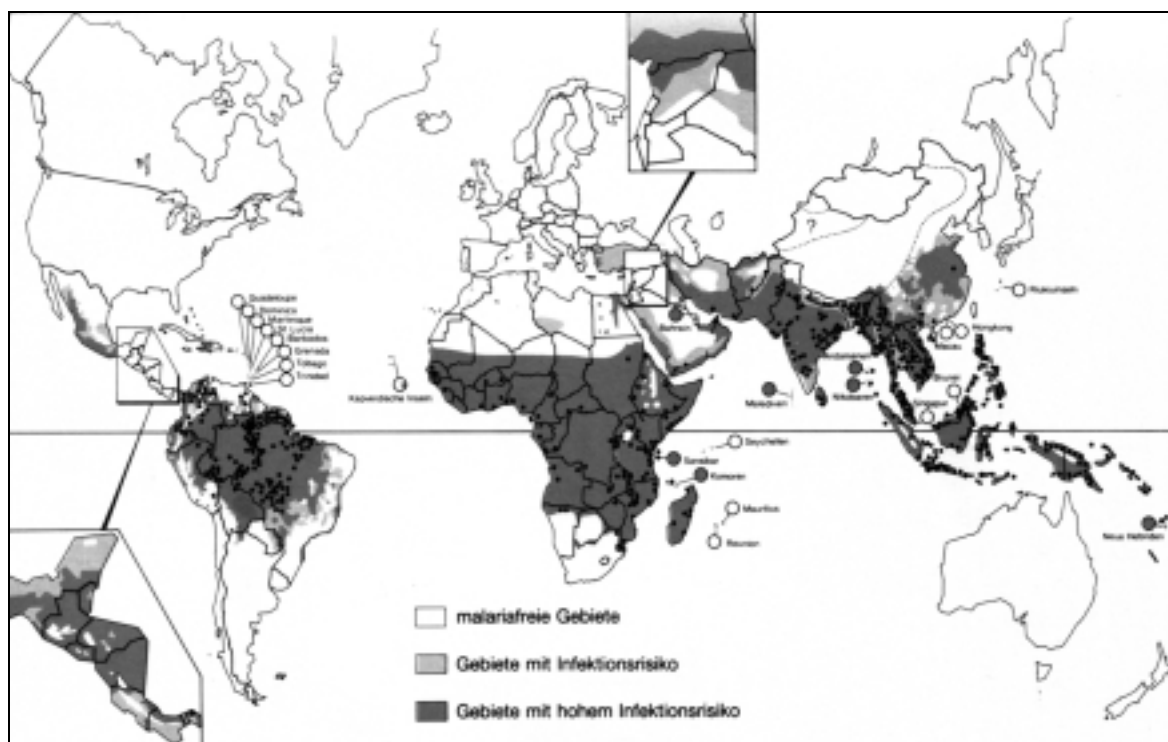
Die Notwendigkeit einer Forcierung solcher Kontrollaktivitäten ergibt sich aus der Betrachtung der gegenwärtigen Malariasituation.

1.2. Weltmalariasituation

Verbreitung

Malaria gehört nach wie vor zu den häufigsten Erkrankungen der Tropen. Sie ist in 90 Ländern der Erde endemisch (WHO, 1996); 40% der Weltbevölkerung leben in Gebieten, in denen Malaria vorkommt (WHO, 1996).

Skizze 2: Geographische Verbreitung der Malaria (WHO, 1991b)



Morbidität

Mit 300-500 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr belegt Malaria hinter Diarrhoe den weltweit zweiten Rang der wichtigsten Morbiditätsfaktoren (WHO, 1997). Speziell in Afrika stellt sie bei einem Anteil von mehr als 80% der Welt-Malaria-Morbidität (Nájera et al., 1992) ein eminentes Gesundheitsproblem dar. Malaria bedingt hier 40% der Fieberfälle und 20-50% der Inanspruchnahmen von Gesundheitsdiensten (Brinkmann & Brinkmann, 1991), obwohl nur 8-25% der Malaria-Erkrankten solche Dienste überhaupt nutzen (Brinkmann & Brinkmann, 1991).

Mortalität

Weltweit ereignen sich jährlich ca. 1,5 - 2,7 Millionen Malariatodesfälle (*WHO, 1997*), 80% davon im tropischen Afrika (*Nájera et al.1992*). Die durchschnittliche malariaverursachte Mortalität in Afrika wird auf 5/1000 beziffert (*Brinkmann et al.1991*). Immunitätsbedingt sind vor allem Kinder betroffen (*Greenwood 1987*). 20 - 30% der Kindersterblichkeit werden im tropischen Afrika durch Malaria verursacht (*Molineaux 1985 in Nájera et al.1992*).

Ökonomische Konsequenzen

Krankheit und Tod fordern hohe Verluste in den nationalen Wirtschaften (*zusammengefaßt in Barlow und Grobar 1986*). Nach einer von *Shepard et al. 1991* durchgeführten Studie kostete 1987 ein Malariafall in Afrika durchschnittlich 9,84\$. Bei Inbetrachtung der hohen Prävalenz verdeutlicht sich die große Bedeutung der Malaria für die ökonomische Situation.

Laut Weltbank rangiert Malaria auf dem ersten Platz der Ursachen für Verlust an Lebensqualität und Produktivität in Afrika mit ca. 35 Millionen verlorenen Lebensjahren durch Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod (*World Bank, 1993*).

Trends

Veränderungen im Ökosystem (z.B. der landwirtschaftlich bedingte Wandel der Bodennutzung), Migrationen (verursacht durch Populationsdruck oder politische Auseinandersetzungen) (*Nájera et al.,1992*) und eventuell auch die globale Erwärmung (*Bouma et al., 1994*) haben in den letzten Jahren vielerorts zu einer Zunahme von Malariafällen geführt.

Die Situation verschlechtert sich durch Resistenzen sowohl der Parasiten gegenüber den Medikamenten, als auch der Vektoren gegenüber den Insektiziden, jedoch nicht zuletzt auch auf Grund ungenügend entwickelter und finanzierter Gesundheitsdienste (*Heuschkel et al., 1995*).

Zur Verbesserung dieser Lage ist eine Rehabilitierung, Aktivierung und Neuentwicklung von Malariakontrollaktivitäten als entscheidend anzusehen.

1.3. Entwicklung der Malariakontrolle

Nachdem man der Malaria lange Zeit ohnmächtig gegenübergestanden hatte, konnten erstmals im 17. Jahrhundert mit der Entdeckung des Chinins und im größeren Maßstab Mitte des 19. Jahrhunderts mit dessen Isolierung therapeutische Erfolge erzielt werden.

Mit der 1897 durch Ronald Ross gewonnen Erkenntnis über die Kopplung der Malariaübertragung an den Vektor *Anopheles* wurden neue Möglichkeiten der Malariakontrolle eröffnet. Malariakontrollbemühungen konzentrierten sich auf Vektorvernichtung, wobei zunächst die Nutzung von Larviziden in Wasserreservoirien zur Unterbrechung des Entwicklungszyklus der Mücke im Vordergrund stand.

Mit dem Erscheinen von Dichlor-diphenyl-trichlor-ethan (DDT) etablierte sich das Aussprühen der Häuser (Reduzierung der innerhäuslichen Vektorpopulation durch Imprägnierung der Wände mit langwirksamen Insektiziden) zur effektivsten Kontrollmaßnahme. Kombiniert mit medikamentöser Anwendung neuer Pharmaka wie Chloroquin oder Amodiaquin konnten solch deutlichen Erfolge erzielt werden, daß Anfang der Fünfziger Jahre eine globale Ausrottung der Malaria durchführbar schien.

Diese gelang in 36, allerdings durch niedrige Transmission gekennzeichneten, Ländern (u.a. den U.S.A., Venezuela, Japan, Bulgarien, Italien). Im holoendemischen Afrika dagegen erwies sich eine Ausrottung als unmöglich, da eine Vektorenreduktion erst ab einer bestimmten, hier nicht oder nur sehr schwer zu erreichenden Schwellenüberschreitung zu einer Senkung der Parasitämieraten beim Menschen führt (*Macdonald, 1955*). Zudem behinderten schlecht entwickelte Infrastruktur, mangelnde personelle und finanzielle Ressourcen, sowie ungenügende Integration vertikaler Sonderprogramme in den Gesundheitsdienst die erfolgreiche Malariabekämpfung. Letztendlich war das tropische Afrika bis auf wenige Pilotstudien (*Gramiccia und Beales, 1988*) nie in das globale Eradikationsprogramm einbezogen.

Ende der Sechziger Jahre mußte das große Ziel der Eradikation aufgegeben werden. In ca. 20% aller Malariagebiete hatten sich Vektorresistenzen gegenüber DDT oder Parasitenresistenzen auf herkömmliche Medikamente wie Chloroquin, Proguanil oder Pyrimethemin herausgebildet (*Heuschkel et al., 1995*). Zudem beeinträchtigten finanzielle Engpässe (aufgrund der ursprünglichen Schätzungen bei weitem übersteigenden Kosten), Mißmanagement, ungenügende Gemeindebeteiligung und eine Verschiebung der politischen Prioritäten (zu Familienplanung, Pockenbekämpfung, ect.) die erfolgreiche Durchführung der Programme. Nachdem letztendlich nach 16 Jahren keine Eradikation erreicht werden konnte, wurde der Versuch allgemein als Mißerfolg bewertet, mit der Konsequenz eines drastischen Interessen- und Programmrückgangs und einer weitflächigen Wiederausbreitung der Malaria.

Ab Mitte der Achtziger Jahre durchgeführte Versuche zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen die verschiedenen Entwicklungsstadien der Plasmodien blieben bis heute enttäuschend. Das einzige in Feldstudien getestete Präparat (Spf66) zeigte einen nur ungenügenden Impfschutz unter holoendemischen Bedingungen (*Alonso, 1994*).

Nach der Ministerialkonferenz in Amsterdam 1992 begann der politische Versuch einer Wiederbelebung und Restrukturierung der in vielen endemischen Ländern vernachlässigten Malariakontrollbemühungen, welcher zur sogenannten „Roll-back-Kampagne“ (*Nabarro & Tayler, 1998*) führte.

Die neue globale Strategie fokussierte auf Senkung von Mortalität und Morbidität durch best mögliche Nutzung der verfügbaren Kontrollinstrumente. Neben Elementen wie Forcierung des „Case Managements“ (frühest mögliche Diagnose und prompte Behandlung) und konsequenter Überwachung der lokalen Malariasituationen bildete vor allem die Implementierung bzw. Verbesserung der individuellen Präventivmaßnahmen ein wichtiges Standbein dieser Strategie. Diesbezüglich wurde im Kontext der Vektorbekämpfung auf die alte Methode der Bettnetzverwendung zurückgegriffen.

1.4. Pyrethroide als Imprägniermittel zur Vektorbekämpfung

Bettnetze und Imprägnierung

Bettnetze werden seit dem Altertum zum Schutz gegen Moskitos und andere beißende Insekten verwendet (*Lindsay & Gibson, 1988*); ihr Einsatz als Schutzmaßnahme gegen Malaria wurde schon 1910 von Ronald Ross (*Hagan & Chauhan, 1997*) empfohlen. Die Anwendung impliziert jedoch diverse Schwachstellen (schnelle Entstehung von Löchern, Stiche durch die Netzmaschen hindurch), aufgrund welcher eine Stichprävention nur ungenügend gewährleistet ist. Es resultiert ein nur eingeschränkter protektiver Effekt (*Port and Boreham, 1982; Lin, 1985; Snow et al., 1988b*). Entsprechend zeigten sich bei Studien sowohl in Papua Neu Guinea (*Burkot et al., 1990*) als auch in Gambia (*Snow et al., 1988b*) keine Malariamorbiditätsunterschiede bei Kindern mit und ohne Bettnetzbenutzung.

Im Hinblick auf die Verbesserung der Schutzeigenschaften entstand in den Vierziger Jahren die Idee der Insektizidimprägnierung des Netzmaterials (*Blagoveschensky et al., 1945; Harper et al., 1948*). Die anfangs verwendeten Organochlorverbindungen (DDT) bzw. Extrakte des Juniper Öls (Lysol) erwiesen sich jedoch vor allem aufgrund ihrer Toxizität (nicht ausschließbare mutagene und kanzerogene Wirkung) (*Matsumura, 1975*), zu langsamen Wirkungseintrittes (*Rozendaal, 1989*) und entstehender Resistenzen (*WHO, 1981*) als ungeeignet. Auch die Imprägnierung mit verschiedenen Organophosphaten oder Carbamaten zeigte nur unbefriedigende Ergebnisse (*Brun and Sales, 1976*). Letztendlich spielte die Verwendung imprägnierter Materialien lange Zeit eine untergeordnete Rolle, erlangte jedoch mit der Entdeckung der Pyrethroide neue Bedeutung.

Pyrethroide als insektizide Imprägniermittel

Pyrethroide sind synthetische Analoga des in verschiedenen Chrysanthemenarten vorkommenden Pyrethrums. Sie zeichnen sich aus durch eine hohe insektizide Potenz bei gleichzeitig geringer Warmblütertoxizität, relativ kurzzeitiger Akkumulation im Säugetierkörper und schnellem Abbau in Organismus, Boden und Wasser (*Gensicke & Mehnert, 1992*).

Diese hohe Selektion wird besonders deutlich beim Vergleich der LD 50 verschiedener Insektizidklassen zwischen Ratte und Insekt. Hierbei zeigten die Pyrethroide einen vielfach höheren Selektionsfaktor (4400) als chlorierte Kohlenwasserstoffe (90), Organophosphate (34) oder Carbamate (16) (*Perger & Szadkowsky, 1994*).

Die Wirkungsentfaltung der Pyrethroide erfolgt am Nervensystem der Insekten, wo sie eine Verlängerung des vorübergehenden Natriumeinstroms in die Zelle durch Verzögerung der Natriumkanalschließung und eine darauffolgende Membranentladung hervorrufen. Dies manifestiert sich zunächst als Übererregbarkeit und mündet schließlich in Krampfständen und Tod.

Auch bei Säugetieren wurde diese neurologisch-toxische Potenz nachgewiesen. Diese erlangt jedoch aufgrund der nur langsamen Pyrethroid-Absorption und des rapiden metabolischen Abbaus kaum praktische Bedeutung (*WHO, 1991*). Systemische Vergiftungssymptome wurden bisher nur in einem Fall in China beobachtet, wo Arbeiter aufgrund mangelnder Vorsichtsmaßnahmen beim Verpacken von Pyrethroiden langfristig sehr hohen Pyrethroidkonzentrationen ausgesetzt waren (*He et al., 1988*). Eine Exposition zu solch hohen Pyrethroidkonzentrationen wird bei ordnungsgemäßer Anwendung zu Vektorkontrollzwecken nicht erreicht (*Perger & Szadkowski, 1994*).

Trotzdem wäre unter Umständen bei unsachgemäßem Gebrauch eine Vergiftung denkbar. Berücksichtigt man aber das Ausmaß an gesundheitlichen Beeinträchtigungen und Todesfällen durch Malaria (siehe Weltmalariasituation), erscheint die aus Pyrethroidverwendung erwachsende Gesundheitsgefährdung sehr klein.

Die WHO schätzt das Risiko toxischer Gesundheitsbeeinträchtigungen auch bei regelmäßiger Exposition zu niedrigen Pyrethroidkonzentrationen wie beim Benutzen imprägnierter Bettnetze als extrem gering ein (*WHO, 1985; WHO, 1991*) und empfiehlt den Einsatz dieser Stoffgruppe im Rahmen der Vektorkontrolle (*WHO, 1984; WHO, 1995*).

Durch eine lange Wirkdauer garantierende, Qualitäten wie Photostabilität und Waschresistenz erwiesen sich die Pyrethroide als sehr geeignet zur Materialimprägnierung. So konnte bei Bettnetzstudien die effektive Wirkkonzentration abhängig vom Pyrethroidtyp über einen Zeitraum von 6 (Verwendung von Permethrin mit 200-500 mg pro m² (*Lines et al., 1987*)) bis 12 Monaten (Verwendung von Deltamethrin mit 10-25 mg pro m² (*Curtis et al. 1994*)) aufrechterhalten werden.

Vorhangimprägnierung als Alternative zu Bettnetzen

Der Einsatz von Pyrethroiden als Insektizid im Dienste der Vektorkontrolle erweist sich nicht nur in der Bettnetzbehandlung als sinnvoll, sondern auch in der Imprägnierung anderer Textilien wie Vorhänge, die vor Fenstern, Türen, Dachöffnungen bzw. als Netzäquivalent in der Nähe des Schlafenden durch diese Behandlung eine Schutzfunktion darstellen.

Solche Vorhänge haben diverse Vorteile gegenüber Netzen, aufgrund derer sie eine willkommene Alternative innerhalb der Malariaprävention bilden könnten. So werden Vorhänge seitens der Bevölkerung, besonders in Gebieten, in denen man Bettnetze nicht traditionell verwendet, eher akzeptiert (*Rozendaal, 1989; Majori et al., 1987*), da sie wesentlich weniger Platz innerhalb der kleinen Behausungen in Anspruch nehmen und die Ventilation kaum behindern. Zudem bilden Vorhänge die kostengünstigere Alternative (*Beach et al., 1993; WHO, 1995*), zumal der Vorhangstoff oft schon in Form alter Stoffreste vorhanden ist, während Bettnetze erst erworben werden müssen.

Schließlich erweist sich diese Methode als vergleichsweise einfach bei Einführung und Überwachung (*Rozendaal, 1989; Majori et al., 1987*).

Zur Wirksamkeit Pyrethroid-imprägnierter Netze und Vorhänge wurden in den letzten Jahren verschiedene Studien durchgeführt.

1.5. Studienüberblick und Herleitung der Hypothese

Wirkung der imprägnierten Materialien auf Vektor und -population

Aufgrund des vektorgebundenen Übertragungsmodus der Malaria wurde in Laborversuchen zunächst die direkte Wirkung der Pyrethroid-getränkten Materialien auf die Anopheles bestimmt. Hierbei konnten eine von Pyrethroiddosis und Expositionsdauer abhängige insektizide und irritierende Wirkungskomponente festgestellt werden (*Hossain and Curtis, 1989; Rozendaal, 1989*). In Feldversuchen mit experimentellen Hütten wurden diese Ergebnisse bestätigt (*Rozendaal, 1989*). Es war hier zwar kein signifikanter k.o.-Effekt bei Anwendung Pyrethroid-getränkter Bettnetze festzustellen, wohl aber ein merklicher Mortalitätsanstieg bei Mücken nach vollendeter oder versuchter Blutmahlzeit (*Lines et al., 1987; Darriet et al. 1984; Majori et al., 1987; Rozendaal, 1989*). Die irritierende Wirkung resultierte über eine Abstoßung der Insekten (Anstieg der Austrittsrate der Mücken aus den Hütten (*Darriet et al., 1984; Lines et al., 1987; Snow et al., 1987; Rozendaal, 1989; Majori et al., 1987*), verminderte Eintrittsraten (*Rozendaal et al. 1989; Rozendaal, 1989*)) in einem Abfall der innerhäuslichen Vektorpopulation (*Darriet et al., 1984; Majori et al. 1987; Rozendaal, 1989*) und einem reduzierten Sticherfolg der Mücken (*Rozendaal et al., 1989; Rozendaal, 1989*).

Groß angelegte Feldstudien zeigten entsprechende Ergebnisse. So konnte hier gleichermaßen eine merkliche Reduktion der innerhäuslichen Vektorpopulation beim Einsatz imprägnierter Netze (*Charlwood and Graves, 1987; Li Zuzi et al., 1989; Magesa et al., 1991*) als auch Vorhänge (*Majori et al., 1987; Sexton et al., 1990; Oloo et al., 1996*) beobachtet werden. Die zur Bewertung der protektiven Wirkung sehr aussagekräftige entomologische Inokulationsrate (=Anzahl der infektiösen Stiche pro Kopf und Jahr) sank in allen von *Rozendaal (1989)* betrachteten Studien nach Verwendung imprägnierter Netze (*Nyunwa et al.; Carnevale et al.; Lindsay et al.; Millen; Li Zuzi; Yang Jiuping and Liu Guihua in Rozendaal 1989*). Merkliche Reduktionen der entomologischen Inokulationsrate wurden ebenfalls in Vorhangstudien ermittelt (*Beach et al., 1990; Oloo et al., 1996; Doumbo et al., 1991*).

Verschiedene Studien mit gemeindeweiter Bettnetzanwendung ließen einen sogenannten Masseneffekt, entsprechend einem gemeindeweiten Schutz (inklusive der Individuen, die kein Netz benutzten) aufgrund der reduzierten Vektorpopulationen, erkennen (*Charlwood and Graves, 1987; Snow et al., 1988; Li Zuzi et al., 1989*).

Auswirkung der Benutzung imprägnierter Bettnetze und Vorhänge auf Malaria-Infektion, Morbidität und Mortalität

Aus der von *Choi et al. (1995)* durchgeführten Metaanalyse der publizierten Resultate ergab sich eine durchschnittlich 50 prozentige Reduktion der Parasitämieinzidenzen bei Benutzern von imprägnierten Bettnetzen gegenüber Ungeschützten. Auch Vorhänge erwiesen sich als effektiv, wenn auch, bis auf eine Ausnahme (*Sexton et al., 1990*), vergleichsweise weniger stark ausgeprägt (*Beach et al., 1993; Procacci et al., 1991*).

Sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigten bisherige Studien bei der Parasitämieprävalenz. Obwohl einige Studien eine Abnahme durch Anwendung Pyrethroid-behandelter Bettnetze (*Li ZZ et al., 1989; Graves et al., 1987* (bei separater Betrachtung der unter 5-jährigen)) bzw. Vorhänge (*Mutinga et al., 1993; Crook & Baptista, 1995; Pietra et al., 1995*) nachweisen konnten, überwiegt der Anteil der Studien mit negativen Resultaten (*Snow et al., 1988; Lyimo et al., 1991; Hii et al., 1987; Rozendaal, 1989; Carnevale et al., 1988, 1991; Curtis, 1992*).

Hinsichtlich Morbidität konnten in verschiedenen Studien (zusammengefaßt von *Rozendaal (1989), Curtis (1992), Choi et al. (1995)*), Häufigkeitsabnahmen der Malariaepisoden (definiert als Fieber und Parasitämie) zwischen 29% (*Jeanson et al., 1994*) und 63% (*Snow et al., 1988*) beobachtet werden. *Bermejo & Veeken (1992)* fanden in ihrem Studienrückblick überwiegend eine signifikante Reduktion der Parasitendichte und Inzidenz der klinischen Malaria.

Während also eine Effektivität der Bettnetze auf die Morbidität vom Gros der Studien nachgewiesen wurde, läßt sich aus den Vorhangstudien kein eindeutiges Resümee erkennen. So konnten *Pietra et al. (1991)* und partiell (bei separater Betrachtung der unter 5-jährigen) auch *Crook & Baptista (1995)* keine signifikante Abnahme klinischer Malariaepisoden nach Einführung imprägnierter Vorhänge feststellen, währenddessen *Sexton et al. (1990)* und *Beach et al. (1993)* erfolversprechende Ergebnisse erhielten. Auch *Procacci et al. (1991)* konnte bei Untersuchung von Kindern (0,5-6 Jahre) eine Inzidenzabnahme der klinischen Malaria post interventionem feststellen, allerdings nur unter moderaten Transmissionsbedingungen.

Sowohl unter Bettnetz- als auch Vorhangbenutzung war bei Kindern eine Verbesserung malariaassoziierter Morbiditätsfaktoren wie Anämie (*Pietra et al., 1991; Sexton et al., 1990; Premji et al., 1995; Achidi et al., 1996; Shiff et al., 1996*) und Splenomegalie (*Oloo et al., 1996; Doumbo et al., 1991; Pietra et al., 1991; Sexton et al., 1990*) nachweisbar.

Das zur Zeit einzige sich mit der Untersuchung der schweren und lebensbedrohlichen Malaria beschäftigende Projekt von *Nevill et al. (1996)* erhielt bei Kindern eine Inzidenz-Reduktion lebensbedrohlicher Malaria von 44%.

Zur Evaluierung der Wirkung imprägnierter Netze bzw. Vorhänge auf die Kindersterblichkeit initiierte die WHO vor wenigen Jahren vier großangelegte randomisierte Kontrollstudien, deren Ergebnisse zur Zeit erst teilweise vorliegen. Die erfolversprechendsten Resultate erhielten *Nevill et al. (1996)* unter niedrigen Transmissionsbedingungen, die nach Einsatz imprägnierter Bettnetze einen Abfall der Gesamtmortalität bei Kindern um 33% feststellten. Niedrigere, aber dennoch signifikante Reduktionen erhielten *D'Alessandro et al. (1995)* (25%) und *Binka et al. (1996)* (17%) unter höherem Transmissionsdruck. Auch imprägnierte Vorhänge erwiesen sich mit einer 15%igen Senkung der Kinder-Gesamtmortalität als wirksam unter hyperendemischen Transmissionsbedingungen (*Habluetzel et al., 1997*).

Resümee

Während bisherige Studien relativ einheitlich eine vektorreduzierende und transmissionsvermindernde Wirksamkeit Pyrethroid-imprägnierter Netze und Vorhänge zeigten, variierten die malariometrischer Parameter, wobei folgende Tendenzen sichtbar werden:

Obwohl die Plasmodium falciparum Transmission nur in einem Maße abgesenkt werden konnte, das die Parasitämieprävalenz nicht merklich beeinflusst, zeigt die Betrachtung bisheriger Studien eine nachweisliche Effektivität bezüglich Malaria-assoziierter Morbidität und Mortalität. Bei Berücksichtigung der Endemizität des Untersuchungsgebietes fällt auf, daß in niedrigen bis moderaten Transmissionsgebieten durchaus große Erfolge mittels imprägnierter Bettnetze und Vorhänge erzielt wurden (*Curtis, 1992*) während die Resultate aus hyper- und holoendemischen Bereichen oft weniger aussichtsreich erscheinen (*Bermeijo, Curtis 1992, Snow et al., 1988a, Procacci et al., 1991*).

Imprägnierte Vorhänge zeigen im Vergleich zu imprägnierten Bettnetzen geringere Effektivität bezüglich der Malariaprävention, wobei auffällt, daß das bisherige Interesse und damit der überwiegende Teil der Studien auf Bettnetze fokussierte. Zudem waren die meisten Vorhangstudien durch einen hohen Grad an Standardisierung und damit Nutzenoptimierung gekennzeichnet, der bei Massenanwendung nicht zu gewährleisten ist.

Daraus ergeben sich einige Fragen.

Bilden imprägnierte Vorhänge in strukturarmen Gebieten mit traditionell geringer Bettnetzbenutzung eine Alternative zum Gebrauch imprägnierter Netze?

Sind die unter standardisierten Bedingungen erzielten Ergebnisse auf Feldbedingungen übertragbar?

Reicht der im Vergleich zu Bettnetzen geringere protektive Effekt auch unter holoendemischen Transmissionsverhältnissen aus?

Wie sollte ein Reimprägnierungssystem beschaffen sein, das eine möglichst dichte, langzeitige Versorgung gewährleistet?

Rahmenprojekt

Im Kontext dieser Fragestellungen wurde innerhalb ugandischer Malaria-kontrollbemühungen ein kooperatives Projekt zwischen dem Gesundheitsministerium Ugandas, repräsentiert durch den District Medical Officer Kabarole District, dem GTZ-unterstützten Projekt "Basic Health Services Western Uganda" in Fort Portal, Kabarole, der Bayer AG, dem Institut für Tropen- und Infektionskrankheiten der Universität München und dem WHO Pesticide Evaluation Scheme, Genf initiiert. Zielsetzung dieses Projektes war zum einen die Untersuchung des Einflusses Cyfluthrin-imprägnierter Vorhänge auf Malaria-inzidenz, malariaassoziierte Morbiditätsfaktoren und Entwicklungsretardierung bei Kindern, zum anderen die Evaluierung von Akzeptanz und Durchführbarkeit der Einführung von imprägnierten Vorhängen im soziokulturellen Kontext. Diese Erhebungen sollten nacheinander in einem holo- und einem mesoendemischen Transmissionsgebiet durchgeführt werden.

Als Zielgruppe der Untersuchung wurden Kinder gewählt, da sie in diesen Gebieten immunitätsbedingt von Morbidität, Mortalität und malariaassoziierten Gesundheitsbeeinträchtigungen am stärksten betroffen sind.

Studienlegitimierung

Die Pathogenese der Malaria beinhaltet verschiedene kausal aufeinander basierende Stufen: Infektion durch Anophelesstich - Auftreten von Parasiten im Blut - Entwicklung klinischer Symptomatik inklusive aller Facetten malaria-assoziiierter Gesundheitsbeeinflussung bis hin zum Tod. Eine protektive Wirkung der imprägnierten Vorhänge ist erwartungsgemäß am frühesten und direktesten, d.h. durch Störfaktoren weitgehend unbeeinflusst, am Anfang dieser Kausalkette nachzuweisen.

Entsprechend beschäftigt sich die folgende, in obiges Projekt eingegliederte, Studie zunächst mit dem Einfluß der imprägnierten Vorhänge auf:

1. die Häufigkeit der Anophelinen in den Häusern (entsprechend der innerhäuslichen Vektorendichte),
2. das Vektorstichverhalten der innerhäuslichen Vektorpopulationen (entsprechend der innerhäuslichen Vektorstichrate), und
3. den von diesen Vektorpopulationen ausgehenden Transmissionsdruck (entsprechend der entomologischen Inokulationsrate = Anzahl der Mücken, die wirklich gestochen hätten $\times$ Anteil der mit Plasmodien infizierten Mücken).

Der Kausalkette folgend besteht dann der zweite Schritt in der Betrachtung der Vorhangwirkung auf eine Reduzierung des Auftretens der Parasiten im Blut.

In hyper- und holoendemischen Gebieten verhält sich das Intervall zwischen den infektiösen Stichen vergleichsweise sehr kurz zur „Erholungszeit“ – es entstehen „Superinfektionen“ (*Msuya & Curtis, 1991*). Um einen Effekt auf die Parasitenprävalenz feststellen zu können, wäre folglich eine sehr hohe Reduktion der Infektionshäufigkeit nötig. Um auch geringere protektive Effekte der imprägnierten Vorhänge bemerken zu können, wurden deshalb, nach einer initialer Parasitämieclearance, die Zeitunterschiede bis zum Wiederauftreten einer Infektion zwischen einer Probandengruppe mit - und einer Gruppe ohne Vorhangbenutzung untersucht.

In Erwartung einer protektiven Effektivität Cyfluthrin imprägnierter Vorhänge soll die Hypothese geprüft werden, daß durch Vorhangbenutzung eine signifikante Reduzierung der innerhäuslichen Vektorendichte, innerhäuslichen Vektorstichrate und entomologischen Inokulationsrate sowie Reinfektionsgeschwindigkeit nach Parasitämieclearance bei Kindern unter holoendemischen Transmissionsbedingungen erreicht wird.

2. Studienziel

Das Hauptziel dieser Studie bestand in der

Evaluierung der Effektivität Cyfluthrin-imprägnierter Fenster- und Wandvorhänge in Bezug auf

1. die Reduktion der innerhäuslichen Vektorendichte, Vektorstichrate und entomologischen Inokulationsrate
2. die Verzögerung des Reinfektionsverlaufes mit *P. falciparum* nach initialer Parasitaemieclearance bei Kindern

in einem holoendemischen Gebiet des Kabarole Distrikts, Uganda.

3. Studienplan

3.1. Studiengebiet

Lage und Population

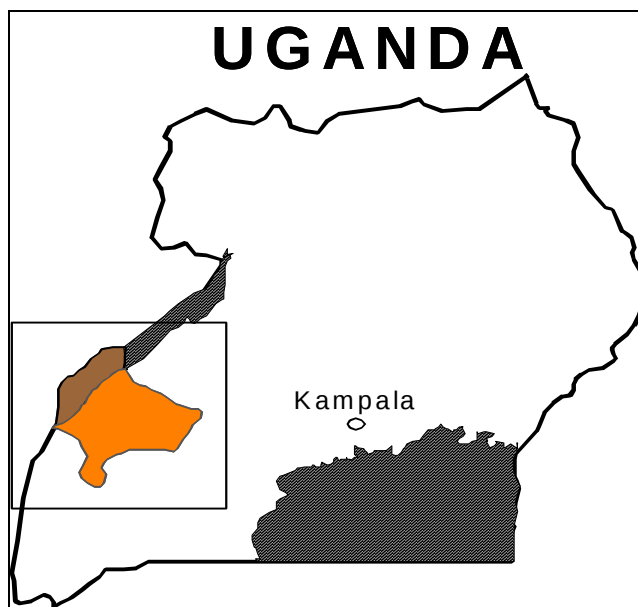
Die Studie wurde innerhalb des sich im südlichen Teil des Kabarole Distrikts befindlichen Kamwenge Subcounty (Skizze 3), durchgeführt.

Der 8361 km² umfassende Distrikt und liegt im Südwesten Ugandas (Skizze 2a), östlich des Rwenzori Gebirges zwischen -0°10' - 0°57' nördlicher Breite und 30°01' - 31°18' östlicher Länge.

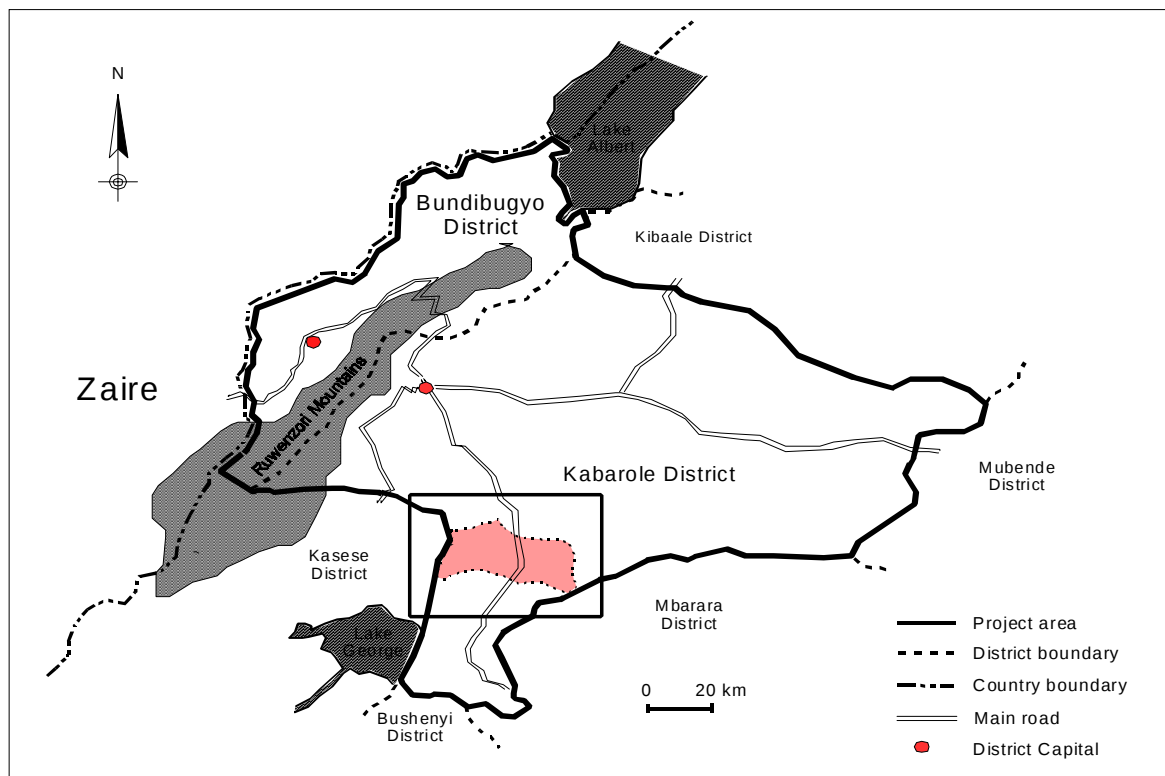
Skizze 3: Lage des Untersuchungsgebietes (Kilian, 1995)

- a) Lage des Kabarole-Distrikts innerhalb Ugandas
- b) Darstellung des Kabarole-Distrikts mit dem Untersuchungsgebiet Kamwenge Subcounty

a)



b)



Zirka 883600 Menschen (*Statistics Department, Uganda, 1994*) leben im Kabarole Distrikt, entsprechend einer Bevölkerungsdichte von 106 Personen pro km². Die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 3,29 (*Statistics department, Uganda, 1994*) verursacht eine, für Entwicklungsländer typische, breite Basis der Bevölkerungspyramide. Die Bevölkerung gehört hauptsächlich der Bantu-Sprachgruppe an. Innerhalb dieser stellen die Batoro, Bachiga und im Studiengebiet die Butumbira die wichtigsten ethnischen Untergruppierungen dar. Mehr als 95% der Einwohner leben in ländlichen Gebieten.

Der gesamte Distrikt erweist sich als sehr fruchtbar; Hauptanbauprodukte sind Kochbananen (Matooke) und Tee. Etwa 82% der ökonomisch aktiven Bevölkerung ist im landwirtschaftlichen Sektor tätig. Neben Teeverarbeitung existiert keine relevante Industrie.

Die Alphabetisierungsrate in Kabarole beträgt 77% bei Männern und 39,7% bei Frauen; 47,5% der Männer und 30,5 % der Frauen besitzen einen Grundschulabschluß (*Kilian, 1995*).

Die Gesundheitsversorgung des Distrikts ist mit der anderer zentralafrikanischer Gebiete vergleichbar. Es existieren 3 Krankenhäuser in der Hauptstadt Fort Portal; weitere 60 Gesundheitseinrichtungen sind distriktweit verteilt. Entsprechend haben 64% der Bevölkerung einen Zugang zu Gesundheitsdiensten im Umkreis von 10 km (*Kilian, 1995*).

Erwähnenswert ist ein stetig zunehmender privater Sektor, der die gesundheitliche Versorgung zusätzlich ergänzt.

Geographie, Klima und Malariasituation

Das Distriktgebiet ist insgesamt verhältnismäßig hoch gelegen, zwischen 900-1300 m im Süden und 1550-1650 m im Nordwesten des Distrikts.

Bezüglich der Malariaendemizität herrscht Höhenabhängigkeit (Skizze 4). Das Hauptterritorium (1300-1500 m) ist als mesoendemisch (entomologische Inokulationsrate 4-10), das höher gelegene, bergnahe Gebiet mit der Hauptstadt Fort Portal als hypoendemisch (entomologische Inokulationsrate <1) einzuordnen (Kilian, 1995). Die südliche Region mit unserem Studiengebietes Kamwenge Subcounty (1210-1290 m) erweist sich mit einer entomologischen Inokulationsrate von 80-100 als holoendemisch.

Skizze 4: Endemieverteilung innerhalb des Kabaroledistrikts

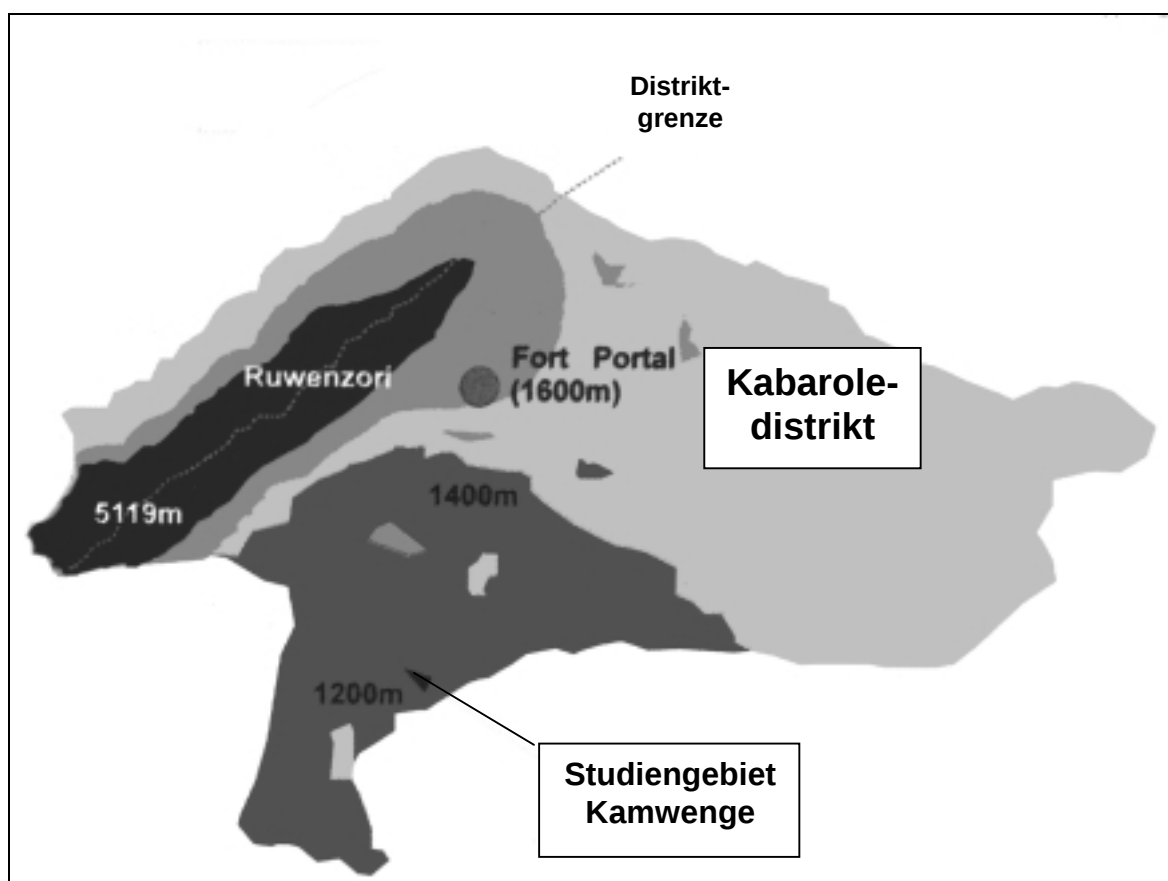
(Heuschkel et al., 1995)

Darstellung der Endemieniveaus in Kabarole

rot = hypoendemisch

gelb = mesoendemisch

grün = hyper- / holoendemisch



Das Klima in Kabarole ist tropisch, wobei ortsabhängig leichte Niederschlags- und Temperaturunterschiede existieren. Im Untersuchungsgebiet Kamwenge Sub-county herrschte eine durchschnittliche Luftfeuchtigkeit von 70% bei einer Niederschlagsmenge von jährlich durchschnittlich 1188 mm und einer Durchschnittstemperatur von 21,3°C (Kilian, 1997).

Aufgrund sehr kurzer Trockenzeiten und nur geringfügiger jährlicher Schwankungen von Temperatur und Luftfeuchtigkeit bestehen keine deutlichen Saison-Unterschiede der malariometrischen Parameter. Die Parasitenrate bei 2-9 jährigen Kindern bewegte sich im Untersuchungsgebiet im Jahresverlauf zwischen 80 und 90% (Kilian, 1995). Plasmodium falciparum ist mit >98% aller Malariainfektionen die vorherrschende Spezies (Kilian, 1995). Gelegentlich treten auch Mischinfektionen mit Plasmodium malariae (14,1%) oder Plasmodium vivax / ovale (2,2%) (Kilian, 1995) auf.

Die Inzidenz klinischer Malaria wird im Untersuchungsgebiet bei Kindern zwischen 0-4 Jahren auf 0,44, bei Kindern zwischen 5-10 Jahren auf 0,12 geschätzt (Kilian, 1995). Die Gesamtmortalität wird auf 178/1000 (Kinder unter fünf Jahren) bzw. 111/1000 (Kinder jünger als 12 Monate) beziffert, wobei Malaria in diesen Altersklassen einen Anteil von 18,7% bzw. 31,2% verursacht (Kilian, 1995).

Entomologische Verhältnisse

Als Hauptvektoren erweisen sich distriktweit *A. gambiae* s.l. und *A. funestus*, wobei im Untersuchungsgebiet *A. gambiae* s.l. mit einem Anteil von 98,5% dominiert (Kilian, 1995). Weiterhin vorkommende Anophelesspezies (*A. demeilloni*, *A. ziemanni*, *A. pharoensis*) spielen aufgrund ihres seltenen Auftretens keine Rolle als Malariaüberträger.

Die Vektoren verhalten sich streng anthropophil (= ausschließliches Stechen von Menschen), endophagisch (= innerhäusliches Stechen) und endophil (= innerhäuslicher Aufenthalt). Blutmahlzeiten finden zwischen 21 Uhr abends und 5 Uhr morgens statt, wobei die höchste Stichaktivität von *A. funestus* zwischen 22 und 24 Uhr, von *A. gambiae* s.l. zwischen 2 und 5 Uhr zu beobachten ist (Kilian, 1995).

Kenntnisstand bezüglich Malaria, bisher durchgeführte Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen

Insgesamt besteht ein relativ geringes Wissen der Bevölkerung über Malaria. So waren bei einer Umfrage zwar die meisten Befragten in der Lage, der Erkrankung die richtige Symptomatik zuzuordnen, die Kenntnis über den strikt vektor-gebunden Übertragungsweg hatten allerdings nur 11,4% der Befragten (Kilian, 1995).

Antivektorielle Maßnahmen werden zur Zeit kaum durchgeführt. Bettnetze sind zwar bekannt, werden jedoch aufgrund des zu hohen Preises nur von weniger als 0,5% der Haushalte benutzt (Kilian, 1995). Gelegentlich finden Pyrethrumspiralen oder Pyrethroid-haltige Insektizidsprays Verwendung.

71% der Bevölkerung behandeln auftretende Malariaerkrankungen selbst, wobei Chloroquin als Standardtherapeutikum verwendet wird (Heuschkel et al., 1995).

Ein hohes Resistenzniveau (31,2% klinisches Versagen), besonders bei Kindern unter 5 Jahren (58,3% klinisches Versagen) (*Kilian, 1997*), und oft inadäquate Dosierung (nur 13% der Befragten kannten die korrekte Dosis) limitieren jedoch den Behandlungserfolg.

Suffizientere Behandlung steht in den Gesundheitsstationen zur Verfügung.

Die Malariadiagnose stützte sich jedoch auch hier bisher überwiegend nur auf die klinische Symptomatik, da nur 7% der Gesundheitsstationen mit funktions-tüchtigen Mikroskopen ausgerüstet waren.

Bisherige Bemühungen hinsichtlich einer Forcierung der Malariakontrolle zielten vor allem auf eine Verbesserung des Casemanagement, d.h. frühe Diagnose und schnelle, suffiziente Behandlung.

3.2. Methodik

3.2.1. Studientyp

Der Studientyp entspricht dem einer prospektiven Kohortenstudie.

Es wurden Daten zu zwei verschiedenen Themenkomplexen erhoben, wobei die malariometrische Datenerhebung sowohl longitudinal (durch aktive und passive Überwachung der Studienpopulation in Bezug auf Fieberepisoden) als auch crossektional (mittels Blutscreening aller Teilnehmer auf Plasmodien), die entomologische Datenerhebung ausschließlich crossektional erfolgte.

Um die postinterventionellen Veränderungen der Zielvariablen dem Einfluß der imprägnierten Vorhänge zuschreiben zu können, wurde einer Interventions-gruppe mit Vorhangbenutzung eine Kontrollgruppe ohne Vorhangeinsatz gegen-übergestellt.

3.2.2. Definition der Zielvariablen

Zur Beantwortung der Studienfrage dienten folgende Variablen unter Anwendung der nachstehenden Definitionen:

Innerhäusliche Vektorendichte (IVD)

Die innerhäusliche Vektorendichte ergab sich aus der Summe der durch Pyrethrum-Fang (PF) erhaltenen Anopheles pro Haus geteilt durch die im jeweiligen Haus lebenden Personen.

Innerhäusliche Vektorstichrate (VSR)

Die Ermittlung der Vektorstichrate erfolgte durch Hautkontakt-Fänge (HKF), wobei jede gefangene Anopheles als ein Stichäquivalent galt.

Entomologische Inokulationsrate (EIR)

Die EIR wurde aus dem Produkt von VSR (Vektorstichrate) und SR (Sporozoitenrate) kalkuliert.

Die Sporozoitenrate entsprach dem Anteil der *P. falciparum*- Circumsporozoiten-Proteins (CSP)- positiven Anophelinen.

*Reinfektionsrate und -zeitpunkt mit *P. falciparum**

Nach der Initialbehandlung mit Sulfadoxin-Pyrimethamin galt eine Person als reinfiziert, sobald bei der mikroskopischen Untersuchung des „Dicken Tropfens“ mindestens ein *P. falciparum* Trophozoit in 100 ölimmersions-mikroskopischen Feldern entdeckt wurde. Dabei zählte das Datum der Blutabnahme als Reinfektionsdatum.

Symptomatische Reinfektionen während der ersten 7 Tage nach Initialbehandlung wurden als Sulfadoxin-Pyrimethamin Resistenzen interpretiert und von der Analyse ausgeschlossen.

Reinfektionen nach mehrtägigem Aufenthalt außerhalb des Studiengebietes wurden dann von der Bewertung ausgeschlossen, wenn sie während oder vor der darauffolgenden Querschnittsuntersuchung entdeckt wurden.

3.2.3. Stichprobenauswahl

3.2.3.1. Stichprobengröße

Die Festlegung der Stichprobengröße erfolgte als Kompromiß aus statistischer Power, logistischer Durchführbarkeit und Kostenfaktoren.

Kalkulation der Stichprobengröße zur malariometrischen Datenerhebung

Laut Resultaten anderer Studien zur Effektivität Pyrethroid-getränkter Vorhänge (Beach et.al.,1993) war eine Reduzierung der Inzidenz von 10-33% zu erwarten. Zur statistisch signifikanten Entdeckung ($\alpha=0,05\%$, $\beta=0,10\%$) einer 10%igen Senkung bei vorherrschender Infektionsprävalenz von 80% mußte der Stichprobenumfang 824 Probanden umfassen.

Laut Erfahrungen aus vorherigen malariometrischen Datenerhebungen erwies sich eine Untersuchung von 100 Teilnehmern täglich als praktikabel, so daß aus logistischen Gründen diese Teilnehmerzahl als Zielgröße pro Dorf festgesetzt wurde. Bei durchschnittlich mindestens 2,5 erwarteten Kindern <10 Jahre je Haushalt wurden demnach 40 Haushalte pro Dorf als Studienstichprobe ausgewählt. Mit jeweils 4 teilnehmenden Dörfern innerhalb der zu vergleichenden Gruppen ergab sich folgende Stichprobenkalkulation:

Kontrollgruppe:

4 Dörfer mit 40 Haushalten und jeweils Ø 2,5 Kindern : 400 Kinder

Interventionsgruppe:

4 Dörfer mit 40 Haushalten und jeweils Ø 2,5 Kindern : 400 Kinder

800 Kinder

Kalkulation der Stichprobengröße zur entomologischen Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der logistischen Durchführbarkeit der Fangmethoden ergab sich folgende Stichprobenberechnung für die Entomologie:

Bestimmung der Vektorendichte:

Interventionsgruppe:

4 Dörfer mit 3 Haushalten: 12 Pyrethrum-Fang-Haushalte

Kontrollgruppe:

4 Dörfer mit 3 Haushalten: 12 Pyrethrum-Fang-Haushalte

24 Pyrethrum-Fang-Haushalte

Bestimmung der Vektorstichrate:

Interventionsgruppe:

4 Dörfer mit 1 Haushalt: 4 Hautkontakt-Fang-Haushalte

Kontrollgruppe:

4 Dörfer mit 1 Haushalt: 4 Hautkontakt-Fang-Haushalte

8 Hautkontakt-Fang-Haushalte**3.2.3.2. Auswahlverfahren**

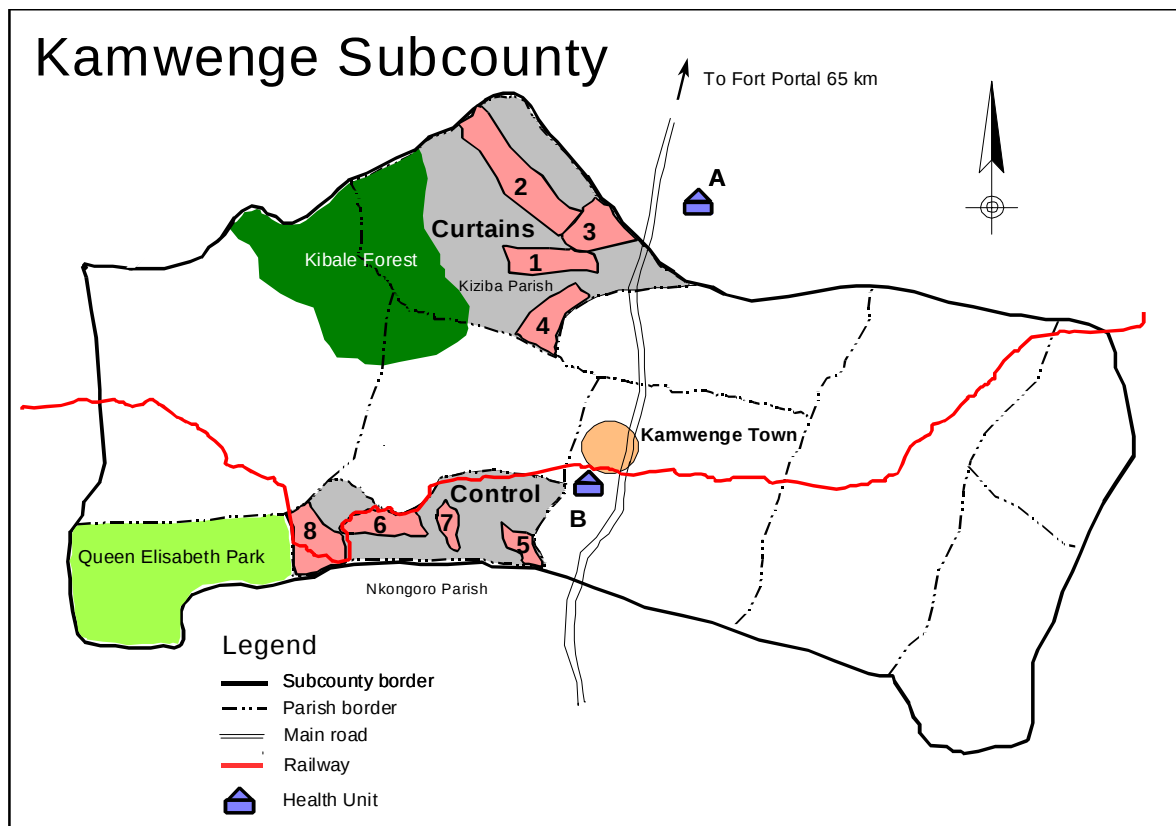
Die Auswahl der Studienhaushalte erfolgte durch 3 stufiges, stratifiziertes Klustersampling:

Zunächst wurden innerhalb des Kamwenge-Subcounty zwei Areale (ein Areal entspricht dem Einzugsgebiet einer staatlichen Gesundheitsstation) als Interventions- bzw. Kontrollgebiet bestimmt, wobei darauf geachtet wurde, einen Mindestabstand von 2 km nicht zu unterschreiten. Auf diese Weise sollte einer Vermischungen der Vektorpopulationen vorgebeugt werden.

Die betreffenden Areale (Skizze 5) hatten im Vorfeld schon einmal an Datenerhebungen im Rahmen des Malaria Kontroll Programms Kabarole teilgenommen; geographisch-ökologische, sozioökonomische und malariometrische Bedingungen hatten sich als sehr vergleichbar erwiesen. Die Bevölkerung hatte hohe Compliance gezeigt und war somit als Studienpopulation gut geeignet.

Die Auswahl der Dörfer innerhalb des Interventions- bzw. Kontrollgebiets fand randomisiert unter Zuhilfenahme einer alle Dörfer enthaltenden Liste der zuständigen staatlichen Gesundheitsstation statt.

Skizze 5: Darstellung des Kamwenge Subcounty mit Skizzierung von Interventions- und Kontrollgebiet



Für jedes der selektierten Dörfer wurden 40 Haushalte von einer kompletten Haushaltliste des Village Local Councils zufällig ausgewählt, wobei dieses Procedere öffentlich, also transparent verlief. Alle Kinder dieser Haushalte im Alter von bis zu 9 Jahren bildeten die Studienpopulation der malariometrischen Datenerhebung. Bei Verweigerung der Teilnahme fungierte der geographisch nächst gelegene Haushalt als Ersatz.

Zur Bestimmung von Haushalten für die entomologische Datenerhebung diente eine stratifizierte Zufallsauswahl.

Dafür wurde innerhalb der 40 ausgewählten Haushalte in jedem Dorf eine Liste erstellt, die alle Häuser vergleichbarer Baustruktur (Grasdach + offener Wand-Dach-Zwischenraum) enthielt. Aus dieser Liste wurden drei Haushalte für die Bestimmung der Vektorendichte durch Pyrethrum-Fänge und ein Haushalt zur Evaluierung der Vektorstichrate durch Hautkontakt-Fänge randomisiert ausgewählt.

Zwecks innerer Kontrolle wurde von einer ähnlichen Liste der im Interventionsgebiet liegenden Häuser ohne Vorhangbenutzung ein weiterer Haushalt zufällig bestimmt.

3.2.4. Ablauf

3.2.4.1. Vorbereitung

Mobilisierung der Gemeinden

Nach Kontaktierung der County- und Subcounty-Autoritäten wurden die jeweiligen Dorfoberhäupter (Bürgermeister, Dorfälteste) über Studienzweck und -inhalt informiert und eine Erlaubnis eingeholt. In nachfolgend stattfindenden Gemeindetreffen erfolgte eine Aufklärung der Dorfbewohner über den Studienablauf, wobei Instruktionen über die Anwendung der imprägnierten Vorhänge gegeben und Kenntnisse über Malaria-Behandlung und -Prävention aufgefrischt wurden. Die Freiwilligkeit der Teilnahme und die konsequenzlose Rücktrittsmöglichkeit jedes Teilnehmers wurden unterstrichen.

Registrierung und Identifizierung der Studienteilnehmer

Jeder der jeweils 40 ausgewählten Haushalte wurde vom Untersuchungsteam besucht, welches mittels eines Haushalt-Fragebogens (Siehe Anhang) Informationen über Alter und Geschlecht des Probanden, Bildung des Familienoberhauptes, Hausqualität, ökonomischen Status der Familie und den aktuellen Gebrauch von Vektorkontrollmaßnahmen registrierte. Nach detaillierter Auflistung aller Haushaltsmitglieder erfolgte die Zuordnung einer einmaligen ID-Nummer zu jedem Teilnehmer (entsprechend aller haushaltszugehöriger Kindern, jünger als 10 Jahre). Für jeden Probanden wurde eine Identifikationskarte mit Daten zu ID-Nummer, Dorf, Haushalt und Alter angefertigt, die die Familie erhielt und bei allen Untersuchungen mitführen sollte.

Schulung der Dorfgesundheitsarbeiter

Die Gemeinde jedes Dorfes wurde beauftragt, einen Kandidaten zu nominieren, der als Dorfgesundheitsarbeiter für die aktive Überwachung symptomatischer Malariareinfektionen, allgemeine Gesundheitsfürsorge und Compliance-kontrolle über die ordnungsgemäße Anwendung der imprägnierten Vorhänge während der 26 Interventionswochen verantwortlich sein sollte. Wurde dieser Kandidat vom Malariakontrollteam als geeignet befunden, durchlief er ein durch das Distrikt-Gesundheits-Team von Kabarole durchgeführtes, zweiwöchiges Training mit folgenden Lehrinhalten:

- korrekte Anwendung der imprägnierten Vorhänge
- Basiswissen in Diagnose und Behandlung von fieberigen Erkrankungen
- Körpertemperaturmessung mit elektronischem Fieberthermometer
- Anfertigung eines „Dicken Tropfens“
- Führung von Haushaltinterviews
- korrekte Datenerhebung.

3.2.4.2. Intervention

Imprägnierung der Vorhänge

Ziel der Imprägnierung war es, die vom Hersteller empfohlene Wirkstoffkonzentration von 50 mg Cyfluthrin pro m² Vorhangstoff zu erreichen. Verwendet wurde eine Öl-in-Wasser-Emulsion des Insektizids, wobei je nach Material (Baumwolle bzw. synthetische Fasern) unterschiedliche Wasservolumina erforderlich waren. Zur Bestimmung des optimalen Mischungsverhältnisses wurden im Vorfeld Stoffproben zum Produzenten (BAYER, Leverkusen, Deutschland) geschickt, mit folgendem Ergebnis:

- Baumwolle: 200 ml Wasser pro m² Gewebe
- Synthetische Fasern/ Nylon: 130 ml Wasser pro m² Gewebe

Die Imprägnierung fand kurz vor der Anfangsuntersuchung auf einem zentralen Platz jedes Interventionsdorfes durch Mitglieder der Vektorkontrolleinheit, Fort Portal statt.

Nach Anfertigen einer Lösung mit flächenspezifischer Menge und materialspezifischer Konzentration an Cyfluthrin, wurde unter Verwendung einer Plastikschüssel, die Stoffprobe bis zur vollständigen Aufnahme der Flüssigkeit eingetaucht. Durch Benutzung von Gummihandschuhen wurde Hautkontakt vermieden.

Nach anschließender Trocknung und wiederholter Instruktion zur Vorhangbenutzung (breitflächige, bettnahe Anwendung), übernahmen die Familien ihre Vorhänge.

Wenn Familien nicht erschienen, wurden sie in ihren Häusern aufgesucht und erneut zur Imprägnierung eingeladen.

Familien, die die geforderten 4m² Vorhangmaterial nicht aufbringen konnten, bekamen die fehlende Stoffmenge für die Zeit der Intervention zur Verfügung gestellt.

Im Hinblick auf spätere Cyfluthrinanalysen (chemische Rückstandsbestimmung) wurden jeweils 10 Stoffprobenquadrate (10 cm×10 cm) des Vorhangmaterials auf die Vorhänge der entsprechend ausgewählten Familien aufgenäht.

Anfangsuntersuchung

Das nachfolgend beschriebene Procedere wurde vom Untersuchungsteam auf einem zentralen Platz jedes Dorfes durchgeführt, wobei die Identifizierung der Teilnehmer anhand ihrer ID-Karte erfolgte:

- Interview über das Auftreten von Fieberepisoden während der letzten 14 Tage, sowie über die Einnahme von Antimalariamedikamenten
- Messung der axillären Temperatur mittels elektronischer Thermometer:
Die Messung wurde gleichzeitig unter beiden Armen durchgeführt, wobei der jeweils höhere Wert als wahre Temperatur galt. Im Falle einer Temperaturdifferenz von über 1°C wurde die Messung wiederholt.
- Körperliche Untersuchung und Registrierung akuter bzw. chronischer Befunde
- Blutentnahme durch Fingerstich und Anfertigung eines „Dicken Tropfens“ zum mikroskopischen Parasitennachweis:
Die Anfertigung des Dicken Tropfens erfolgte unter Zuhilfenahme einer Eppendorf-Pipette, mittels welcher eine standardisierte Menge von 10µl Blut gleichmäßig auf einer markierten 11 mal 10 mm großen Fläche eines Objektträgers verteilt wurde. Die getrockneten Präparate wurden von erfahrenen Mikroskopisten im Labor des Buhinga Hospitals, Fort Portal untersucht.

Initialbehandlung mit Sulfadoxin-Pyrimethamin (Fansidar®)

Die Fansidar®-Behandlung fand im unmittelbaren Anschluß an die Anfangsuntersuchung statt.

Nach anamnestischem Ausschluß von Teilnehmern mit vorher aufgetretenen allergischen Reaktionen gegenüber Sulfonamiden wurde unter Aufsicht des Untersuchungsteams eine kurative Dosis des Medikaments verabreicht. Verwendung fanden 500 mg Sulfadoxin und 25 mg Pyrimethamin enthaltende Tabletten. Unter Berücksichtigung der altersspezifisch empfohlenen pharmakologischen Dosis wurden folgende Mengen gegeben:

Kinder < 1 J.: 0,25 Tbl.

Kinder 1-3 J.: 0,5 Tbl.

Kinder 4-6 J.: 1 Tbl.

Kinder 7-9 J.: 1,5 Tbl.

3.2.4.3. Malariometrische Datenerhebung

Um sowohl symptomatische als auch asymptomatische Reinfektionen mit *P. falciparum* möglichst früh zu erfassen, wurden folgende Überwachungsmethoden praktiziert:

Aktive Fallkontrolle der symptomatischen Reinfektionen

Jeder Studienhaushalt wurde einmal wöchentlich vom jeweilig zuständigen Dorfgesundheitsarbeiter besucht, welcher für jedes Kind die Krankheitsepisoden der letzten Woche inkl. der etwaigen Einnahme von Antimalariamedikamenten in einem Fragebogen registrierte. Im Falle aufgetretener Krankheitssymptome erfolgte eine Temperaturmessung und bei Werten höher als 37,5°C die Anfertigung eines „Dicken Tropfens“, den der Mikroskopist der zuständigen Gesundheitsstation schnellst möglich auf Parasiten untersuchte. Bei diagnostizierter Malaria wurde der Studienteilnehmer mit Chloroquin behandelt, andernfalls symptomatisch therapiert bzw. an die nächst gelegene Gesundheitsstation zur weiteren Diagnose und Behandlung überwiesen.

Passive Fallkontrolle der symptomatischen Reinfektionen

Diese Form der Überwachung fand auf zwei möglichen Wegen statt.

Einerseits waren die Dorfbewohner aufgefordert, ihren Dorfgesundheitsarbeiter aufzusuchen, wenn sie oder andere Familienmitglieder Krankheitssymptome aufwiesen.

Andererseits wurden Teilnehmer, die die zuständige Gesundheitsstation besuchten, durch ihre ID-Karte als solche erkannt und registriert.

In beiden Fällen wurde äquivalent der aktiven Fallkontrolle verfahren, d.h. Temperaturmessung, mikroskopische Parasitenuntersuchung, Behandlung, Ausfüllen eines Untersuchungsformulars.

Kontrolle der asymptomatischen Reinfektionen

In der 3., 6., 9. und 25. Woche nach Initialbehandlung fanden Querschnittsuntersuchungen statt, die nach Muster der Anfangsuntersuchung abliefen (siehe dort), also u.a. die Anfertigung eines „Dicken Tropfens“ jedes Teilnehmers beinhalteten.

Das so durchgeführte Parasitenscreening galt der Erfassung der asymptomatischen Reinfektionen mit *P. falciparum*.

Zur Reinfektionserkennung war der asymptomatische Arm der oben beschriebenen Überwachungsmethoden der sensibelste. Da aus logistischen und praktischen Gründen die entsprechenden Querschnittsuntersuchungen jedoch nur nach längeren Intervallen durchgeführt werden konnten, war eine Ungenauigkeit hinsichtlich des Reinfektionstermins unvermeidbar. Dieser Ungenauigkeit sollte der symptomatische Arm der Datenerhebung so weit wie möglich entgegenwirken.

3.2.4.4. Entomologische Datenerhebung

Die folgend beschriebenen Abläufe wurden von Mitgliedern der Vektorkontrolleinheit, Fort Portal durchgeführt.

Mückensammlung durch Pyrethrum-Fänge (PF)

Zur Bestimmung der innerhäuslichen Vektorendichte und Spezieszusammensetzung wurden im 3-Monatsabstand mit Beginn kurz vor der Vorhangimprägnierung in je drei Haushalten pro Dorf Pyrethrum-Fänge durchgeführt. Das Procedere verlief jeweils vormittags zwischen 7 und 10 Uhr.

Nach hausweiter Bedeckung aller Oberflächen (Fußboden, Möbel etc.) mittels weißer Laken und Abdichtung potentieller Fluchtöffnungen (Fenster, Dachüberstände, etc.) erfolgte eine innerräumliche Applikation von kurzwirkendem Insektizid-Aerosol (0,19% Pyrethrum/ 0,105% Permethrin/ 0,5% Dichlorvos/ 0,5% Piperonyl Butoxide). Im Anschluß an ein ca. 15-minütiges Wirkintervall wurden die Moskitos gesammelt, morphologisch identifiziert und je nach Abdominalzustand (Blutmahlzeit hat stattgefunden/ hat nicht stattgefunden/ Moskito ist gravide) klassifiziert.

Zum späteren Sporozoitenachweises wurden die Anophelinen in Eppendorfgläsern auf Silicagel getrocknet, nach Spezies getrennt zum Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen, Deutschland geschickt.

Mückensammlung durch Hautkontakt-Fänge (HKF)

Zur Schätzung der Vektorstichrate wurden alle 5 Wochen in jeweils einem Haus pro Dorf (und zusätzlich einem Interventionshaus ohne Vorhangverwendung als innere Kontrolle) Human Landing Catches durchgeführt.

Die entsprechenden Bewohner verließen ihr Haus für die Zeit des Fangprocedures. Innerhalb eines Teams agierten jeweils zwei Fänger ausschließlich innerhalb der Häuser über ein nächtliches Intervall von 19 bis 7 Uhr.

Das Prinzip bestand im Ansaugen der sich auf der Haut des Fängers niedergelassenen Mücken mittels eines Aspirators. Durch stündlich separate Sammlung der gefangenen Moskitos wurde der zeitliche Verlauf der Stichaktivitäten bestimmt. Zusätzlich wurden im Stundentakt Raumtemperatur und etwaige Wetterbesonderheiten notiert, um eventuelle Einflüsse auf die Stichaktivitäten erkennen zu können.

Die Behandlung der gesammelten Anophelinen verlief wie unter Pyrethrum-Fängen beschrieben.

3.2.4.5. Erhebung von potentiellen Störgrößen

Bevölkerungscharakteristik, Studienpopulation und Hausqualität

Innerhalb der Registrierung der Studienteilnehmer erfolgte unter Verwendung eines Haushaltfragebogens (siehe Anhang) die Datenerhebung zu folgenden potentiellen Confoundern:

- sozioökonomische Charakteristika in Form von bestimmten Besitzkriterien, die zur Berechnung entsprechender Indizes (Tierindex, Landindex, Ökonomischer Status) (Kilian 1998) verwendet wurden
- ethnische Zugehörigkeit der Familie
- Alters- und Geschlechtszusammensetzung der Studienteilnehmer
- Hausqualität mittels bestimmter Variablen (Art der Dachdeckung, Vorhandensein offener Fenster, Bestehen einer Öffnung zwischen Hauswand und Dach), die neben der ökonomischen Einschätzung des Haushaltes vor allem die Zugänglichkeit der Mücken zu den Häusern berücksichtigten (Kilian 1998).

Compliance der Studienteilnehmer und Dorfgesundheitsarbeiter

Anhand der ausgefüllten Fragebögen konnten sowohl die Teilnahme der Familien an den Untersuchungen als auch die Durchführung der Wochenvisiten durch die Dorfgemeinschaftsarbeiter überprüft werden.

Qualität der Vorhangimprägnierung und Beständigkeit des Insektizids

Drei Tage nach der Vorhangimprägnierung, sowie 3 und 6 Monate später wurden von 5 pro Dorf zufällig ausgewählten Haushalten Vorhangproben entnommen und entsprechend dem WHO Pesticide Evaluation Scheme im kooperierenden Labor von WHOPES, Gembloux, Belgien auf Cyfluthrinrückstände untersucht. Dies gab Aufschluß über die Verfahrensqualität der Imprägnierung und den zeitlichen Verlauf der Insektizidkonzentration in den Vorhängen (Kilian 1998).

Sensibilität der Vektoren, Resistenzentwicklungen

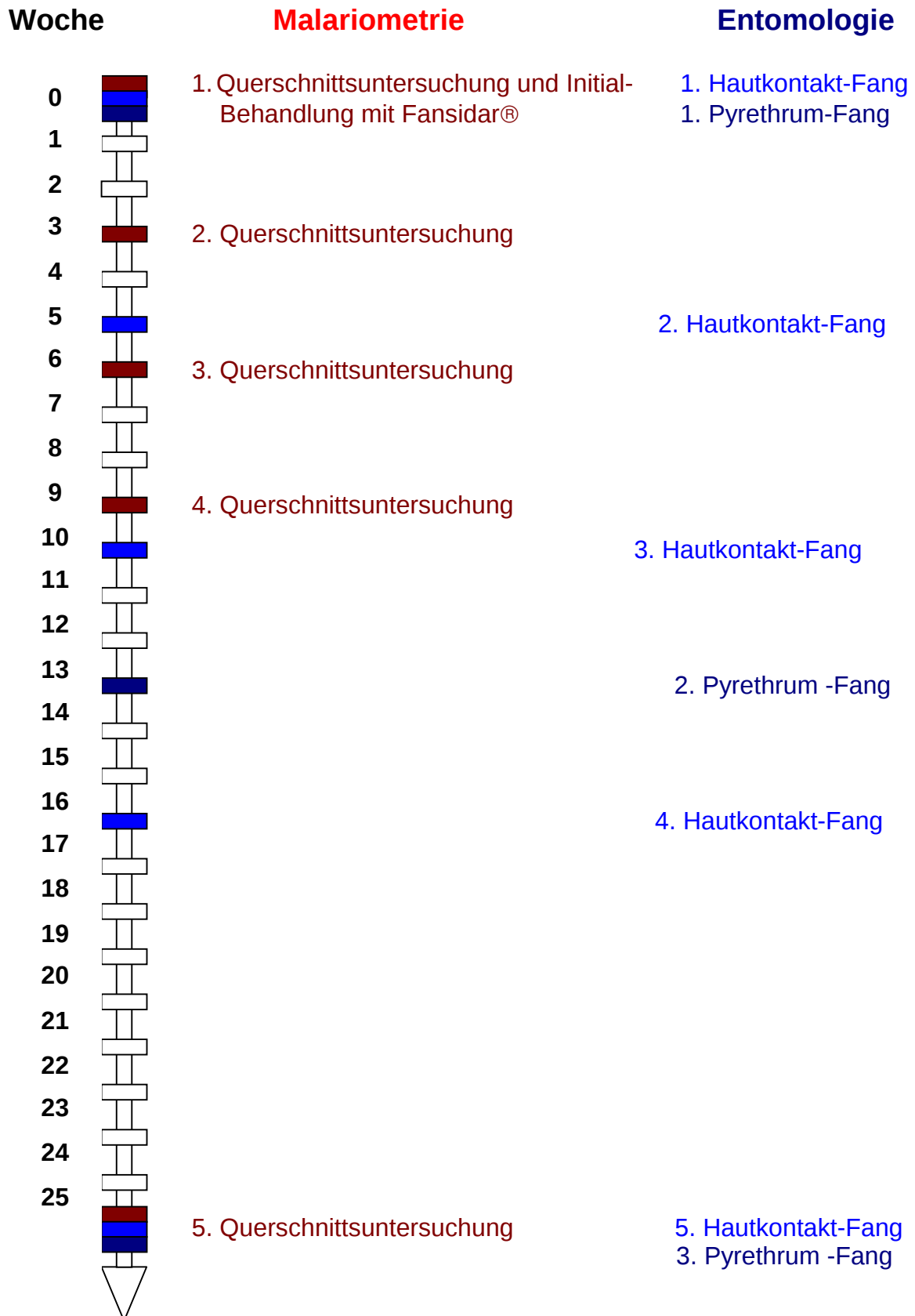
Um die Sensibilität der Mücken gegenüber dem Insektizid zu prüfen und gegebenenfalls entstehende Resistenzen erkennen zu können, wurden zu Beginn und nach 6 Monaten Sensibilitätstests durchgeführt. Hierbei wurden unter Verwendung von WHO-Tubes Anophelinen Filterpapieren mit standardisierten Cyfluthrinkonzentrationen ausgesetzt und k.o.-, bzw. Mortalitätsraten bestimmt (Kilian 1998). Durch separate Durchführung der Tests mit Mücken beider Untersuchungsgebiete konnte die Cyfluthrinempfindlichkeit von Insektizid-exponierten Mücken (Interventionsgebiet) gegenüber nicht exponierten Mücken (Kontrollgebiet) verglichen werden.

Bioverfügbarkeit des Insektizids

Zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit des Cyfluthrins in den Vorhängen fanden monatlich Experimente statt, in denen k.o.-Zeit und Mortalitätsrate von Anophelismücken unter Exposition gegenüber entnommenem Vorhangmaterial bestimmt wurden. Im Hinblick auf Vermeidung von Resistenzeinflüssen fanden ausschließlich aus dem Kontrollgebiet stammende Moskitos Verwendung, also Anophelinen, die zuvor noch keinen Kontakt mit Cyfluthrin haben konnten (*Kilian 1998*).

3.2.4.6. Chronologische Skizze des Versuchsplanes

Skizze 6: Chronologische Darstellung aller relevanten Verfahren der Datenerhebung (mit Ausnahme der kontinuierlich erhobenen symptomatischen Arme der malariometrischen Datenerhebung)



3.2.5. Labormethoden

Untersuchung der „Dicken Tropfen“

Die mikroskopische Untersuchung der Dicken Tropfen fand entweder in der zuständigen Gesundheitsstation (Präparate der Gesundheitsstation und der Dorfgemeinschaftsarbeiter) oder im Labor des Buhinga Hospitals, Fort Portal (Präparate der Querschnittsuntersuchungen) statt. Dabei verlief die Präparat-Identifizierung anhand der auf jedem Objektträger vermerkten probanden-spezifischen ID-Nummer in Kombination mit der jeweiligen Abnahmekodierung (Nummer der Querschnittsuntersuchung bzw. Entnahmedatum bei passiver / aktiver Fallkontrolle).

Das Lesen der Präparate erfolgte durch erfahrenes Personal nach initialer 20 minütiger Behandlung mit 5%iger Giemsalösung.

Einhundert ölimmersionsmikroskopische Felder wurden auf das Vorhandensein von Trophozoiten untersucht, wobei im Falle des Auftretens von wenigstens einem Trophozoiten das Präparat als positiv, andernfalls als negativ galt.

Um einen hohen Qualitätsstandard zu sichern, erfolgte ein Kontroll-Lesen jedes zehnten Objektträger durch einen weiteren Mikroskopisten, wobei im Falle unterschiedlicher Ergebnisse der positive Objektträger als wahrer Wert in die Analyse einging.

Moskitoscreening auf Sporozoiten

Die Bestimmung der Sporozoitenrate (SR) der durch Hautkontakt- oder Pyrethrum-Fänge gesammelten Anophelinen fand im Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen, Deutschland statt.

Die Methode bestand im Nachweis des P.-falciparum-Circumsporozoiten-Proteins (CSP) in getrockneten Moskitothoraces und -köpfen mittels Sandwich-Enzym-Linked-Immuno-Assay (ELISA) (Burkot et al., 1984; Wirtz et al., 1987).

3.2.6. Datenverarbeitung und Analyse

Die Datenanalyse geschah in Zusammenarbeit mit Herrn Pabst am Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität, Gießen (Leiter: Prof. Dr. J. Dudeck).

3.2.6.1. Malariaometrie

Die Erhebung der Daten erfolgte unter Zuhilfenahme von Fragebögen, deren Informationen in Dateien des speziell für epidemiologische Studien entwickelten Programms EPI-Info 6.04b (Centers For Disease Control & Prevention, U.S.A.; WHO Genf, Schweiz) eingegeben wurden. Für jede Informationsquelle (aktive Fallkontrolle, passive Fallkontrolle, Querschnittsuntersuchungen, Laborergebnisse) wurden separate Dateien erstellt, wobei die Datenzuordnung zum jeweiligen Studienteilnehmer anhand der ID-Nummern stattfand. Zur Vermeidung von Eingabefehlern kam ein Check-File-System zur Anwendung, bei welchen alle Daten zweifach eingetragen werden mußten. Hierbei entstandene Differenzen oder anderweitig auffällige Unschlüssigkeiten wurden mit den ursprünglichen Fragebögen verglichen und entsprechend korrigiert.

Zur Analyse wurden die verschiedenen Dateien fusioniert, so daß letztendlich eine Gesamtdatei resultierte, in welcher alle Ereignisse bzw. Informationen entsprechend für jedes Kind nach ID-Nummer sortiert aufgelistet waren.

Die Durchführung der Analyse geschah mittels des Statistik-Software-Paketes SPSS 6.1.3. für Windows, in dessen Format die o.g. Datei transformiert wurde.

Zum Vergleich der Malariasituation zu Studienbeginn wurden zunächst die Parasitämieprävalenzen beider Untersuchungsgebiete bestimmt und mittels Chi-Quadrat-Test auf Homogenität überprüft. Der Vorhangeffekt sollte durch einen gebietsabhängigen Unterschied der Reinfektionsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Hierfür kam die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zur Anwendung, wobei das Ereignis „reinfiziert“ dargestellt wurde.

3.2.6.2. Entomologie

Die Datenerhebung im Feld fand unter Verwendung spezieller Versuchsprotokolle statt, deren Daten später in SPSS 6.1.3. für Windows-Dateien eingetragen wurden.

Analysiert wurden nacheinander innerhäusliche Vektorendichte, innerhäusliche Vektorstichrate und entomologische Inokulationsrate.

Die innerhäusliche Vektorendichte wurde kalkuliert, indem die durch Pyrethrum-Fänge gesammelten Anophelinen jedes Hauses durch die Anzahl der in diesem Haus lebenden Personen geteilt wurde.

Die innerhäusliche Vektorstichrate entsprach der im jeweiligen Haus durch Hautkontakt-Fänge erhaltenen Vektoren.

Zur Ermittlung der entomologischen Inokulationsrate wurde die Vektorstichrate jedes Hauses mit der zum jeweiligen Zeitpunkt im jeweiligen Untersuchungsgebiet vorherrschenden Sporozoitenrate (=Anteil der mit Malaria infizierten Anophelinen) multipliziert.

Um einen statistisch signifikanten Einfluß der Intervention auf die o.g. epidemiologischen Variablen feststellen zu können, wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse der entsprechenden Variablen nach Untersuchungsgruppe und Zeit durchgeführt. Zusätzlich dienten Varianzanalysen nach Vektorspezies und Zeit der Erkennung von Zeit- bzw. Spezies-Einflüssen auf die zu untersuchenden epidemiologischen Variablen.

Um Effekte des Vorhangeinsatzes deutlicher erkennen zu können, wurden für die o.g. Variablen Erwartungswerte kalkuliert, mit denen die tatsächlich erhaltenen Ergebnisse des Interventionsgebietes verglichen wurden. Diese Erwartungswerte berechneten sich aus der Summe von Interventionswert zu Studienbeginn und Differenz zwischen entsprechendem Kontrollwert und Kontrollwert zu Studienbeginn.

3.2.6.3. Störgrößen, Qualitäts- und Verlaufskontrolle

Bevölkerungscharakteristik, Alters- und Geschlechtsverteilung, Hausqualität

Der Datenerhebung diene ein spezieller Haushaltfragebogen (Siehe Anhang), in welchen wichtige, die o.g. Merkmale charakterisierende Variablen (wie ethnische Zugehörigkeit, Beruf, Alter, Geschlecht, etc.) eingetragen wurden. Die Bearbeitung erfolgte unter Verwendung von EPI-Info 6.1.3.

Zur Beurteilung der sozioökonomischen Charakteristika wurden verschiedene Indizes wie Tier- und Landindex (*Kilian, 1998*) berechnet, die sich auf Wertung und Zusammenfassung bestimmter, mittels o.g. Fragebogen erhobenen Variablen begründeten.

Der Vergleich der Variablen bzw. Indizes zwischen den Untersuchungsgebieten erfolge mittels Chi-Quadrat-Test.

Compliance der Studienteilnehmer und Dorfgesundheitsarbeiter

Zur Ermittlung der Compliance der Studienteilnehmer wurde der prozentuale Anteil der bei den Querschnittsuntersuchungen anwesenden bezüglich der zur Untersuchung vorgesehenen (= der bei der ersten Querschnittsuntersuchung anwesenden) Teilnehmer betrachtet.

Um die Compliance der Dorfgesundheitsarbeiter zu kalkulieren, wurde der Anteil der durchgeführten bezüglich der geplanten Wochenvisiten bestimmt.

Qualität der Vorhangimprägnierung

Zur Evaluierung von Qualität und Beständigkeit der Imprägnierung wurden Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall der Insektizidkonzentration in den jeweiligen Vorhangproben betrachtet (*Kilian 1998*).

Bioverfügbarkeit, Vektorsensibilität

Je nach Testcharakter wurden Mortalitätsraten, k.o.-Raten oder der Median der k.o.-zeit zur Evaluierung des entsprechenden Kriteriums herangezogen (*Kilian 1998*).

3.3. Ethische und soziale Aspekte

Jede Menscheninvolvierende Studie stellt einen Eingriff in das Leben der betroffenen Individuen dar und sollte deshalb einer gewissenhaften ethischen Prüfung unterzogen werden. Dabei sollten Menschenachtung und Gerechtigkeit neben Nutzenmaximierung bei Schadensminimierung als ethische Maximen zugrunde liegen.

Diese Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki konzipiert, wobei die „Internationalen Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies“ (WHO, 1991a) und die Abhandlung „Wissenschaftliches Arbeiten in Entwicklungsländern“ (Korte et al., 1996) als Leitlinien dienten. In den folgenden Ausführungen soll die Umsetzung der aus epidemiologischer Sicht wichtigsten ethischen Prinzipien innerhalb der Studie dargelegt werden.

Unparteiische Auswahl der Individuen

Wie bereits unter 3.2.3.2. beschrieben, wurde die Auswahl der teilnehmenden Dörfer als auch Studienhaushalte rein zufällig getroffen, so daß kein Individuum bewußt hervorgehoben oder benachteiligt werden konnte.

Einwilligung nach Information

Hinsichtlich einer sowohl gemeindebasierten, als auch individuellen Studien-erlaubnis wurden vor Interventionsbeginn nacheinander County- und Subcounty-Autoritäten, die jeweiligen Dorfoberhäupter und schließlich die Familien kontaktiert und bezüglich Zweck, Inhalt und erwarteten Nutzen der Studie wie Erfordernisse und Risiken der Teilnahme ausführlich informiert. Es wurde deutlich zum Ausdruck gebracht, daß die Studienteilnahme auf Freiwilligkeit beruht und ein Rücktritt jeder Zeit konsequenzlos möglich ist.

Da die eigentlichen Studienteilnehmer Kinder waren, wurde die Teilnahme-erlaubnis von deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten eingeholt.

„Feedback“ der Ergebnisse

Jeder Studienteilnehmer hat das Recht, die mittels seiner Teilnahme erhaltenen Ergebnisse präsentiert zu bekommen.

Die entsprechenden Resultate und deren Bedeutung wurden von sprachkundigen Mitarbeitern des Studienteams an die teilgenommenen Familien übermittelt.

Nutzenmaximierung

Jeder Studienteilnehmer sollte einen direkten Nutzen aus der Teilnahme ziehen, was in dieser Studie vor allem durch eine Optimierung der Gesundheitsversorgung erreicht wurde. Dies erfolgte speziell während der Querschnitterhebungen mittels Reihenuntersuchungen der Kinder durch medizinisches Personal, aber auch außerhalb der Untersuchungen über medizinische Betreuung und Behandlung durch den Dorfgesundheitsarbeiter.

Die Versorgung mit imprägnierten Vorhängen stellt einen Nutzen dar, von welchem studienbedingt während der 25 Wochen nicht alle Teilnehmer profitieren konnten. Diese Ungleichverteilung wurde schnellst möglich aufgehoben, indem unmittelbar nach Studienende auch die Mitglieder der Kontrollgruppe Vorhänge zur Verfügung gestellt bekamen.

Ein weiterer, eher gesellschaftlicher Gewinn erwuchs aus der Ausbildung der Dorfgesundheitsarbeiter, wie auch des Studienpersonals. So wurden einerseits Gesundheitsbewußtsein und therapeutische Kompetenz innerhalb der Dörfer ausgebaut, andererseits die medizinisch-epidemiologische Kapazität zur eigenständig organisierten Malariakontrolle auf Distriktebene erweitert.

Schadensminimierung

Jede Studienintervention stellt einen Eingriff in das Leben der betroffenen Menschen dar und birgt schon allein dadurch ein gewisses Schadenspotential in sich.

Auch wenn dieses durch eindeutiges Überwiegen des erwarteten Nutzens (in diesem Fall die Schutzwirkung der imprägnierten Vorhänge) ethisch gerechtfertigt ist, sollten potentielle Risiken sorgfältig betrachtet und weitestgehend ausgeschaltet bzw. reduziert werden.

Eventuelle gesundheitliche Risiken ergaben sich in dieser Studie durch die Blutentnahme zur Anfertigung des „Dicken Tropfens“, die Applikation von Fansidar zur Parasitenclearance und schließlich die Anwendung des Cyfluthrins als Vorhangimprägniermittel.

Da die Parasitendiagnostik als Kernpunkt dieser Studie zwangsläufig eine Blutuntersuchung impliziert, war eine Blutentnahme unumgänglich. Diese erfolgte mittels Fingerstich durch geschultes Personal unter Verwendung sterilisierten Materials und stellt als solche einen minimalen Routineeingriff mit zu vernachlässigenden Risiken und unerheblicher Schmerzbelastung dar.

Ein charakteristischer und ethisch genau zu betrachtender Aspekt des Studiendesigns war die Gabe von Sulfadoxin-Pyrimethamin zum Erreichen der Parasitenclearance als grundlegende Voraussetzung einer Inzidenzmessung. Dieser medikamentöse Eingriff erschien notwendig, da ein mikroskopisches Parasitenscreening von mehr als tausend Personen innerhalb weniger Tage logistisch nicht durchführbar war, und ebenfalls die alternative Untersuchung von Parasitämieprävalenzen aufgrund der hohen Endemizität und dem damit verbundenen zahlreichen Auftreten von „Superinfektionen“ nicht zweckmäßig schien. Der Einsatz dieser Methode implizierte dabei zwangsläufig die Mitbehandlung von nicht malariainfizierten Kindern, deren Anteil allerdings bei einer Parasitenprävalenz von 85% (Heuschkel et al., 1995) sehr gering war.

Die Auswahl des Sulfadoxin-Pyrimethamins als kuratives Pharmakon stützte sich auf vorherige im Untersuchungsgebiet durchgeführte in-vivo- Resistenzvergleiche von *Plasmodium falciparum* gegenüber verschiedener Malariatherapeutika. Sulfadoxin-Pyrimethamin hatte hier bei Kindern unter 5 Jahren mit einer parasitologischen Heilungsrate von 92.1% gegenüber Chloroquin (41,7%) und Co-trimoxazol (ortsabhängig zwischen 65.1% und 90%) die beste Eignung gezeigt (Kilian et al., 1997).

Das Risiko leichter meist auf Störungen des C1-Stoffwechsels beruhender Nebenwirkungen wird auf 11,7% beziffert (Steffen et al., 1993) und stellt aufgrund der vollkommenen Reversibilität keinen bedenklichen Schadensfaktor dar. Die Sulfonamid-Komponente birgt allerdings das Risiko der Ausbildung schwerwiegender allergischer Reaktionen (SCAR =severe cutaneous adverse reactions) mit 1.1/1Mio in sich (Sturchler et al, 1993). Zur Minimierung dieses Risikos wurden alle Studienteilnehmer auf eventuell bisher aufgetretene adverse Reaktionen gegenüber Sulfonamiden überprüft und im Falle eines positiven Befundes von der Teilnahme ausgeschlossen. Bei Betrachtung des Gewinns aus der Behandlung bei 85-prozentiger Parasitenprävalenz ist das verbleibende Restrisiko minimal.

Auch vom verwendeten Vorhang-Pyrethroid Cyfluthrin konnte eine potentielle Gefährdung ausgehen, die es genau abzuschätzen galt.

Wie schon gezeigt, zeichnen sich die Pyrethroide durch eine vergleichsweise hohe Selektivität, d.h. hohe insektizide Potenz bei gleichzeitig geringer Warmblütertoxizität aus (Perger & Szadkowsky, 1994), woraus eine starke Reduktion des Gefährdungspotentials gegenüber anderen Insektizidgruppen resultiert. Hinsichtlich akuter Toxizität wurden bisher pathohistologische Veränderungen bei Ratten und parästhetische Hauteffekte bei Menschen beobachtet, die jedoch nur bei hohen Dosen auftraten und voll reversibel waren (Aldridge, 1990; Vijverberg & van den Bercken, 1990). Akutsystemische Toxizität bei Pyrethroidanwendern wurden nur in einem einzigen Fall in China beschrieben, wo Arbeiter während des Verpackens von Pyrethroiden mit ihrem gesamten Körper dauerhaft und intensiv exponiert waren (WHO, 1991). Chronische Gesundheitsschäden konnten auch nach langjähriger beruflicher Pyrethroidexposition nicht beobachtet werden; es liegen keine Anhaltspunkte für eine chronisch-neurotoxische Potenz vor (Perger & Szadkowsky, 1994).

Pyrethroidkonzentrationen, wie zum Zwecke der Vorhangimprägnierung benötigt, dürften weit unter der Konzentrationsgrenze möglicher Gesundheitsbeeinträchtigungen liegen; bisherige Studien über Verwendung Pyrethroid-imprägnierter Materialien zur Vektorkontrolle berichteten keine negativen Auswirkungen in diesem Zusammenhang.

Im Gegensatz zu dem in der Malariakontrolle am meisten etablierten Permethrin gehört das hier verwendete Cyfluthrin zur Typ II-Pyrethroidgruppe, der Gruppe mit vergleichsweise seltenerem Auftreten gesundheitlicher Beschwerden (Scherb & Weigelt, 1994). Die toxikologische Prüfung des Cyfluthrins zeigte keine Hinweise auf spezifische Gefährdungspotentiale durch diese Substanz (Boman, 1995). Bei Betrachtung aller näheren Umstände hinsichtlich Behandlung und Anwendung Cyfluthrin-imprägnierter Materialien ergaben sich hohe Sicherheitsabstände sowohl bei dermalen als auch inhalativer Exposition (Boman, 1995). Aus bisher durchgeführten Praxisversuchen mit Cyfluthrin-imprägnierten Bettnetzen wurden keine negativen Folgen in Zusammenhang mit Imprägnierung oder Benutzung bekannt (Yadav & Sharma, 1994).

Es kann folglich davon ausgegangen werden, daß durch den Einsatz von Cyfluthrin-imprägnierten Vorhängen für die betroffenen Menschen kein erhöhtes Risiko existierte, so daß der mit dieser Maßnahme beabsichtigte Gesundheitsschutz uneingeschränkt im Vordergrund stand.

Vertraulichkeit

Alle Informationen und Daten wurden höchst vertraulich behandelt. Aufgrund der sich durch Mehrfach-Datenerhebung ergebenden Notwendigkeit der Wiedererkennung der Teilnehmer war eine völlig anonyme, unverbundene Datenerhebung unmöglich. Um dennoch ein hohes Maß an Vertraulichkeit zu gewährleisten, wurde jedem Studienteilnehmer eine Codenummer zugeordnet, deren Schlüssel nur dem Untersucherteam zugänglich war. Sämtliche Aufzeichnungen und Analysen wurden ausschließlich unter Verwendung dieser Codenummern durchgeführt.

Interessenkonflikte

Ein potentiell Konfliktpotential herrscht oftmals dann, wenn bestimmte Interessen mit der finanziellen Unterstützung einer Studie verbunden sind.

Einen Teil der Studienfinanzierung übernahm der BAYER-Konzern, der unter anderem das verwendete Vorhangimprägniermittel Cyfluthrin kostenlos zur Verfügung stellte. In dieser Konstellation könnte ein Interessenkonflikt gesehen werden, da positive Studienergebnisse die Markteinführung des Cyfluthrins in Uganda begünstigen könnten.

Studienplanung, -durchführung und -analyse oblagen jedoch ausschließlich unabhängigen Mitarbeitern des Teams, so daß Objektivität gewährleistet war.

4. Resultate

4.1. Störgrößen, Qualitäts- und Verlaufskontrolle

4.1.1. Bevölkerungscharakteristik

Die Interventions- und Kontrollhaushalte zeigten übereinstimmende sozio-ökonomische Charakteristika. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gebieten in den zur Evaluierung entsprechend gebildeten Indizes (*Kilian, 1998*) : Tierindex* ($P=0.89$), Landindex** ($P=0.91$), Ökonomischer Status*** ($P=0.85$) (ermittelt durch Chi-Quadrat-Test).

Allerdings differierte die ethnische Zusammensetzung der beiden Untersuchungsgebiete. Während im Kontrollgebiet 42.9% der Familienoberhäupter zu den Bakiga und 57.1% zu den Bafumbira zählten, verteilte sich die Zugehörigkeit zu diesen beiden Gruppen auf der Interventionsseite mit 77.2% zu 13.3%; die restlichen Haushalte setzten sich hier aus Batooro (3.2%) und anderen ethnischen Gruppen (6.3%) zusammen (*Kilian, 1998*).

* Tierindex: kalkuliert aus Anzahl der Tiere des entspr. Haushaltes multipliziert mit einem tier-spezifischen Faktor [1 (Huhn), 2 (andere), 3 (Truthahn), 4 (Schwein), 5 (Rind)]

** Landindex: kalkuliert aus eigenem Land einer Familie * 2 + gepachtetem Land

*** Ökonom. Status: kalkuliert auf der Grundlage des Besitzes von Haus, Radio, Fahrrad

4.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation sind in den Diagrammen 1 und 2 dargestellt.

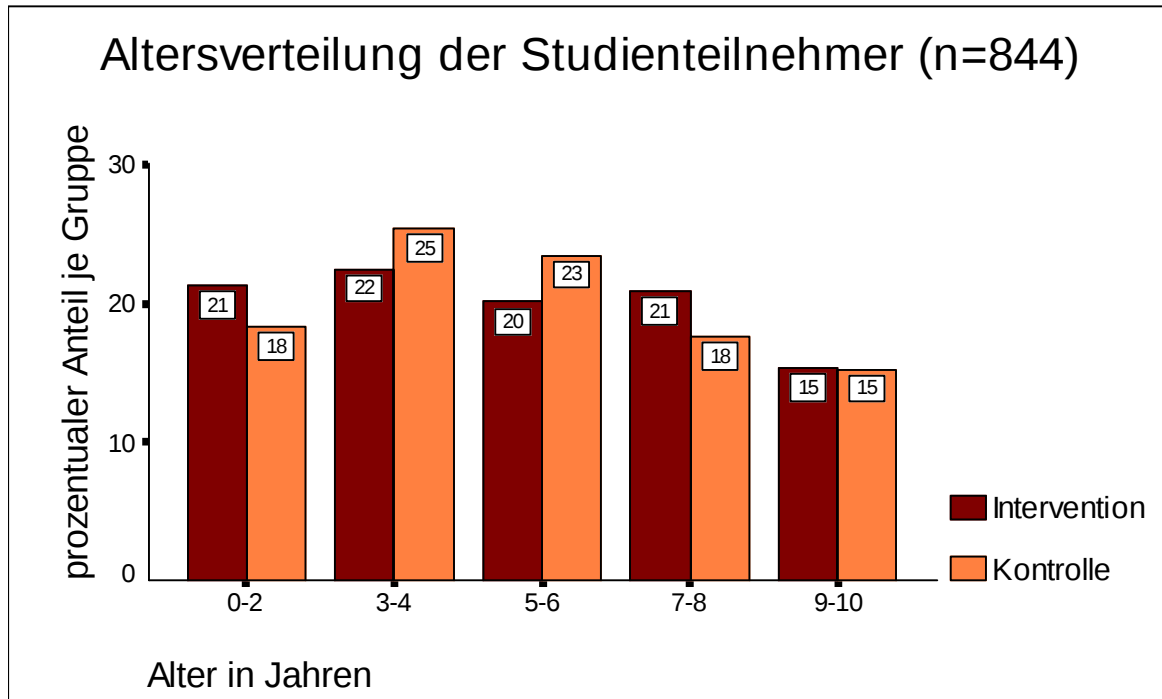
Bezüglich des Alters fällt eine relative Unterrepräsentation der 9-10-jährigen auf, während sich die übrigen Altersklassen in etwa gleich verhalten.

Weibliche Studienteilnehmer waren gegenüber männlichen mit (51,9%) geringfügig häufiger vertreten.

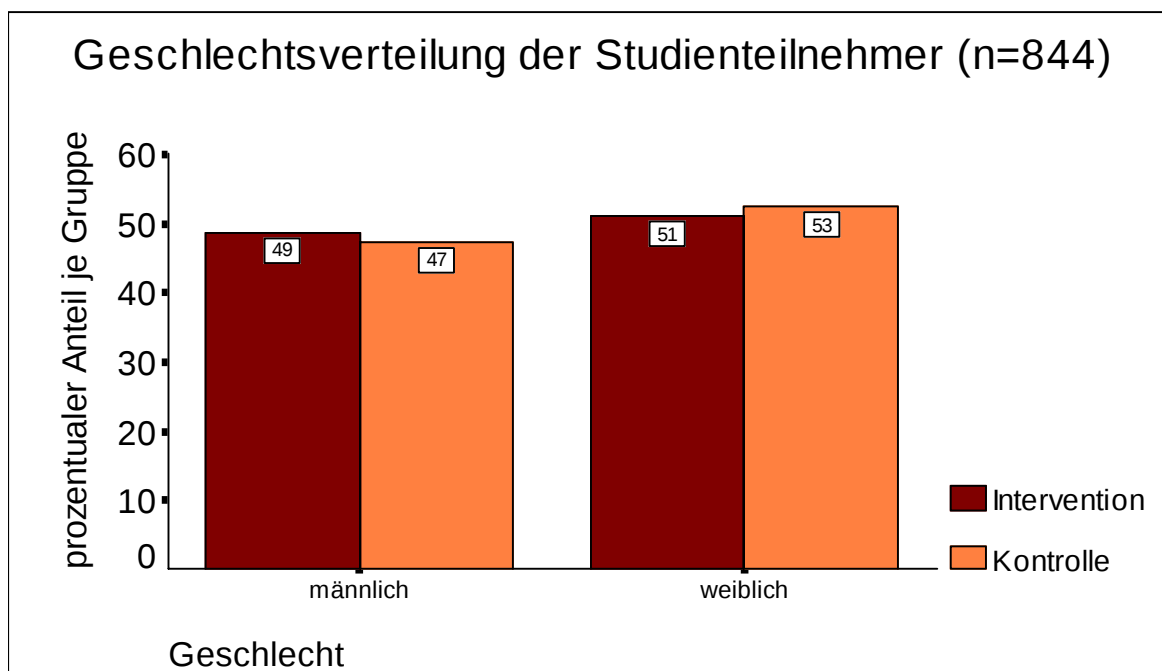
Sowohl bei der Alters- ($P=0,93$; Student's t-Test) als auch Geschlechtsverteilung ($P=0,69$; Chi-Quadrat-Test) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

Diagramm 1: Altersverteilung der Studienteilnehmer

Prozentuale Darstellung der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu Alterskategorien getrennt nach Intervention und Kontrolle

**Diagramm 2: Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer**

Prozentuale Darstellung der Geschlechtszugehörigkeit der Studienteilnehmer getrennt nach Intervention und Kontrolle



4.1.3. Compliance der Studienteilnehmer und Dorfgesundheitsarbeiter

Die Studienteilnehmer zeichneten sich über den gesamten Studienverlauf durch eine hohe Compliance aus (dargestellt in Tabelle 1).

Die durchschnittliche Teilnahmequote an Querschnittsuntersuchungen betrug 96,2% im Interventions- und 95,3% im Kontrollgebiet.

Bei Inbetrachtung der Kontinuität zeigte sich, daß 81,0% der Kinder im Interventionsgebiet und 75,2% der Kinder im Kontrollgebiet kontinuierlich an allen Querschnittsuntersuchungen teilnahmen, wobei zwischen den Dörfern kaum merkliche Unterschiede bestanden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Compliance der Studienteilnehmer

Anwesenheit der Studienteilnehmer bei den Querschnittsuntersuchungen in Absolutzahlen und prozentualem Anteil bezüglich der bei der ersten Untersuchung anwesenden Teilnehmerzahl

Unters.- gebiet/ Dorf	Kontinuierliche Teilnahme an Querschnittsuntersuchungen				
	1.Unters.	bis einschl. 2. Unters.	bis einschl. 3. Unters.	bis einschl. 4. Unters.	bis einschl. 5. Unters.
Intervention					
409	109	105 (96,3%)	95 (90,4%)	92 (84,4%)	87 (79,8%)
410	124	118 (95,2%)	116 (93,5%)	112 (90,3%)	107 (86,3%)
411	106	103 (97,2%)	92 (86,8%)	87 (82,1%)	83 (78,3%)
412	119	116 (97,5%)	112 (94,1%)	108 (90,7%)	94 (79,0%)
Gesamt	458	442 (96,5%)	415 (90,6%)	399 (87,1%)	371 (81,0%)
Kontrolle					
421	91	83 (91,2%)	80 (87,9%)	80 (87,9%)	78 (85,7%)
422	124	119 (96,0%)	114 (91,9%)	108 (87,1%)	103 (83,1%)
423	128	118 (92,2%)	111 (94,1%)	102 (80,0%)	75 (58,6%)
424	121	112 (92,6%)	103 (85,1%)	97 (80,2%)	93 (76,9%)
Gesamt	464	432 (93,1%)	408 (87,9%)	387 (83,4%)	349 (75,2%)

Auch auf Seiten der Dorfgesundheitsarbeiter war eine hohe Compliance gewährleistet (Tabelle 2). Die Quoten der planmäßig absolvierten Wochenvisiten lagen im Zeitraum bis zur 4. Querschnittsuntersuchung (entsprechend der 9. Woche nach Studienbeginn) und im Kontrollgebiet sogar bis zum Studienende fast ausschließlich im 90%-Bereich. Lediglich die Compliance des DGA von Dorf 424 fiel während der ersten Visitenwoche mit 63,7% etwas aus dem Rahmen, zeigte nach der zweiten Querschnittsuntersuchung aber vergleichbar gute Ergebnisse zu den anderen Dörfern. Im Interventionsgebiet war speziell in den Dörfern 409, 410 und 411 eine leichte Abnahme der Compliance gegen Studienende zu beobachten, die jedoch bei einer durchschnittlichen Visitenquote von 81,6% kaum von Bedeutung gewesen sein dürfte.

Tabelle 2: Compliance der Dorfgesundheitsarbeiter

Durchführung der wöchentlichen DGA-Visiten als prozentualer Anteil bezüglich der vorgesehenen Visiten im Zeitraum bis zur einschließlich 3., 6., 9. und 25. Woche (entsprechend zweiter, dritter, vierter und fünfter Querschnittsuntersuchung)

Unters.- gebiet/ Dorf	Verhältnis von planmäßig durchgeführten zu vorgesehenen DGA-Visiten			
	bis zur. 2. Querschnitts- untersuchung	bis zur. 3. Querschnitts- untersuchung	bis zur. 4. Querschnitts- untersuchung	bis zur. 5. Querschnitts- untersuchung
Intervention				
409	98,0%	95,5%	94,3%	79,9%
410	83,9%	86,8%	87,8%	75,9%
411	94,4%	92,5%	92,1%	79,0%
412	93,3%	92,2%	96,1%	91,7%
Gesamt	92,1%	92,3%	92,5%	81,6%
Kontrolle				
421	93,4%	94,8%	95,2%	97,8%
422	98,0%	97,8%	97,3%	96,2%
423	94,9%	94,0%	89,2%	83,2%
424	63,7%	79,4%	83,8%	86,9%
Gesamt	87,3%	91,3%	91,2%	90,5%

4.1.4. Hausqualität

Interventions- und Kontrollgebiet stellten sich in der Hausqualität sehr ähnlich dar. Erhobene Hausmerkmale, die einen Einfluß auf das Eindringen der Mücken haben könnten, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Hausqualität (Kilian, 1998)

Prozentsatz zur Evaluierung der Hausqualität erhobener Variablen, getrennt nach Interventions- und Kontrollgebiet

Variable	proz. Anteil der Variablen an der Gesamtheit		P-Wert (X ² -Test)
	Kontrolle N=160	Intervention n=160	
Gras-bedecktes Dach (gegenüber Wellblech-bedeckten Dächern)	53.8%	59.4%	0.31
Offene Fenster (gegenüber Glas- oder Holz-verschlossenen Fenstern)	17.0%	11.5%	0.29
Offener Zwischenraum zwischen Hauswand und Dach bzw. Ventilationsöffnungen (gegenüber Fehlen solcher Öffnungen)	64.4%	59.4%	0.36

4.1.5. Vorhangabdeckung

Von den insgesamt 160 Interventionshaushalten brachten 99 eigene Vorhänge zur Imprägnierung. Zwei Drittel dieser Haushalte erfüllten die geforderte Materialfläche von 4m². Nach Ausstattung der Haushalte, die kein oder nicht genügend Vorhangmaterial besaßen, waren zu Studienbeginn alle Interventionshaushalte ausreichend mit Vorhängen versorgt: Mittelwert 6.1m², 95% KI 5.7-6.6m².

Bezüglich des verwendeten Materials ergab sich folgende Aufteilung: 46.5% der Haushalte benutzten Synthetik, 34.4% Baumwolle und 19.2% beide Materialien.

4.1.6. Qualität der Vorhangimprägnierung

Die chemische Analyse zeigte, daß durch die Imprägnierung sowohl die synthetischen als auch die Baumwollmaterialien Insektizidkonzentrationen erreichten, die sehr nah im Bereich der vom Hersteller empfohlenen Zielkonzentration von 50mg/m² lagen (Tabelle 4).

Vergleichsweise höhere Cyfluthrinkonzentrationen waren in den synthetischen Vorhangproben erhalten.

Tabelle 4: Chemische Analyse der Vorhangproben (Kilian, 1998)

Darstellung der ermittelten Cyfluthrinkonzentrationen (mg/m²) in den Vorhangproben, getrennt nach Vorhangmaterial

Zeitpunkt	Synthetik			Baumwolle		
	Proben- anzahl	Cyfl.-konz.(mg/m ²)		Proben- Anzahl	Cyfl.-konz.(mg/m ²)	
		Mittel- wert	95%KI		Mittel- wert	95%KI
Direkt nach Imprägnierung	12	61.8	44.3 - 79.3	8	41.4	34.0 - 48.7
3 Monate nach Imprägnierung	12	47.9	36.4 - 59.3	8	37.6	29.9 - 45.3
6 Monate nach Imprägnierung	9	35.8	28.4 - 43.1	7	29.4	22.9 - 36.0

Auch nach drei und sechs Monaten waren ausreichende Konzentrationen in den Vorhängen nachweisbar (Tabelle 4), entsprechend durchschnittlicher Insektizidverluste von 13.9 bzw. 12.1 mg/m² bei Synthetik und 3.8 bzw. 8.2 mg/m² bei Baumwolle.

4.1.7. Sensibilität der Vektoren, Bioverfügbarkeit des Insektizids

Die durchgeführten Sensibilitätstests demonstrierten sowohl zu Beginn als auch am Ende der Studie eine hohe Empfindlichkeit der Mücken gegenüber 0,15% Cyfluthrin-enthaltenden Filterpapieren (*Kilian, 1998*). Die Mücken aus Kontroll- und Interventionsgebiet reagierten gleichermaßen sensibel.

In den Tests zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit konnte bei Exposition der Mücken gegenüber Vorhangproben eine dauerhafte vektorvernichtende Wirksamkeit der Cyfluthrin-imprägnierten Vorhänge über das 6-Monatsintervall beobachtet werden (*Kilian, 1998*).

Beim Vergleich der verwendeten Vorhangmaterialien fiel eine tendenziell bessere Wirkkontinuität der synthetischen gegenüber den Baumwoll-Vorhangproben auf.

4.2. Entomologie

4.2.1. Innerhäusliche Vektorendichte (IVD)

Innerhalb der entomologischen Datenerhebung dieser Studie wurden insgesamt 2373 Vektoren durch Pyrethrum-Fänge gesammelt.

Als Hauptvektoren fungierten überwiegend *Anopheles gambiae* s.l. und *Anopheles funestus*. Entgegen vorheriger Erhebungen differierte speziell am Anfang der Studie die Zusammensetzung dieser beiden Spezies zwischen Interventions- und Kontrollgebiet. So erwies sich der prozentuale Anteil an *A. gambiae* s.l. zu Studienbeginn mit 35,6% im Kontrollgebiet, verglichen mit dem Interventionsgebiet (84,7%) und der entomologischen Datenerhebung des Kontrollgebietes von 1994 (98,5%) (*Kilian, 1995*), als sehr niedrig. Im weiteren Studienverlauf näherte sich jedoch der Anteil an *A. gambiae* s.l. dem des Interventionsgebiets an: nach 3 Monaten 67,4% (Interv.: 89,0%) und nach 6 Monaten 62,1% (Interv.: 77,6%).

Im Gegensatz zur Basisdatenerhebung von 1994 (*Kilian, 1995*) war diesmal eine signifikante (Varianzanalyse: $P=0,046$) Zunahme der Vektorendichte während des Studienintervalls im Kontrollgebiet zu beobachten. Von dieser Vermehrung waren während der ersten drei Monate überwiegend *A. gambiae* s.l., im weiteren Verlauf beide Vektorspezies gleichermaßen betroffen. Die Vektorendichte innerhalb der Interventionshäuser blieb über den Studienzeitraum vergleichsweise konstant.

In Tabelle 5 ist die Reduktion der Vektorendichte im Interventionsgebiet bezüglich der erwarteten Dichte dieses Gebietes bei Ausbleiben der Vorhangverwendung zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt.

Man erkennt eine ausgeprägte Reduktion der Vektorendichte von über 80% sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten, wobei innerhalb der Spezies kaum Unterschiede bestanden. Die Varianzanalyse ergab eine stark signifikante Differenz ($P=0,005$) der Vektorendichten beider Untersuchungsgebiete.

Tabelle 5: Innerhäusliche Vektorendichte; Pyrethrum-Fang-Resultate

Darstellung des Quotienten aus den mittels PF gefangenen Vektoren und der Anzahl der im entsprechenden Haushalt lebenden Personen

Zeit Punkt	Spezies	Innerhäusliche Vektorendichte (Vektoren/Personen)			
		Kontrolle	Intervention		Reduktion* * (%)
		Mittelwert (Min.- Max.)	Mittelwert (Min.- Max.)	Erwartungs- wert*	
Zu Studienbeginn	A .gambiae	0,93	3,41	--	--
	A .funestus	2,23	0,69	--	--
	Gesamt	3,16 (0,35 - 6,33)	4,10 (0,63 – 7,00)	--	--
Nach 3 Monaten	A. gambiae	6,63	1,20	9,11	86,8
	A. funestus	3,13	0,13	1,59	91,8
	Gesamt	9,77 (3,82–18,07)	1,33 (0 – 2,64)	10,71	87,6
Nach 6 Monaten	A .gambiae	10,06	2,47	12,54	80,3
	A .funestus	7,69	0,66	6,15	89,3
	Gesamt	17,75 (9,73-30,67)	3,13 (1,60 – 5,26)	18,69	83,3

* erwarteter Wert bei Nicht-Intervention: kalkuliert als Summe aus Interventionswert zu Studienbeginn + Differenz zwischen entsprechendem Kontrollwert und Kontrollwert zu Studienbeginn

** Reduktion: entspricht der prozentualen Reduzierung des Interventionswertes bzgl. des Erwartungswertes

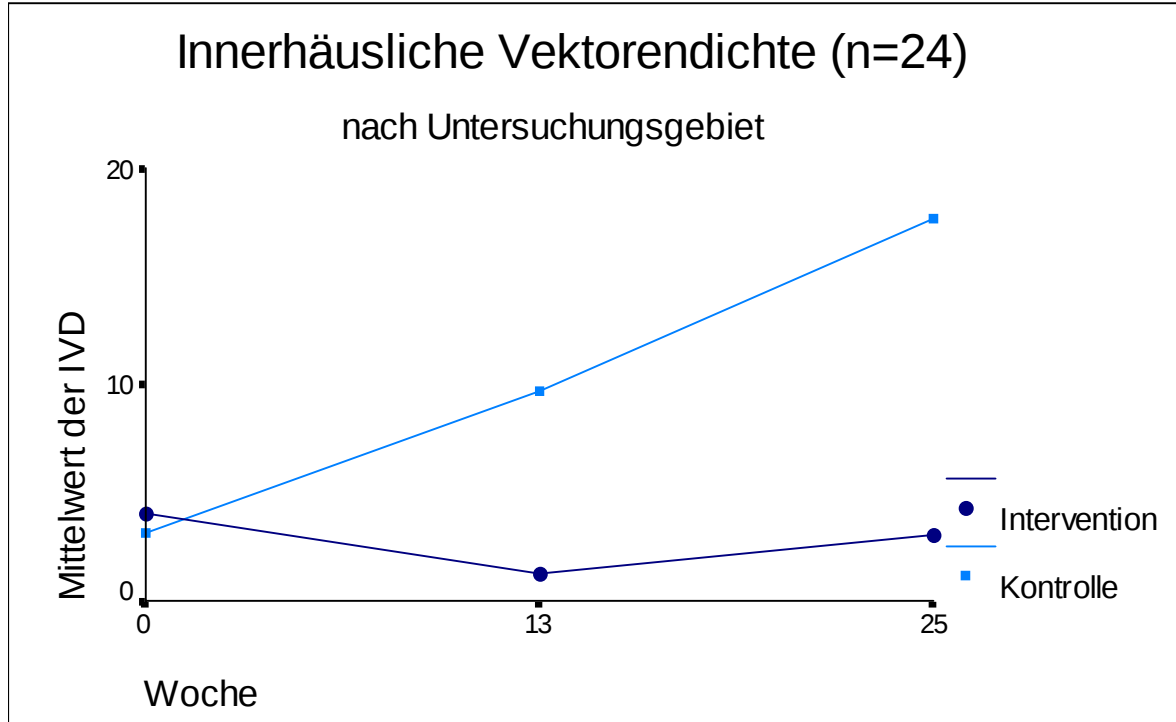
Diagramm 3: Innerhäusliche Vektorendichte

Darstellung der Mittelwerte der Resultate aus den Pyrethrum-

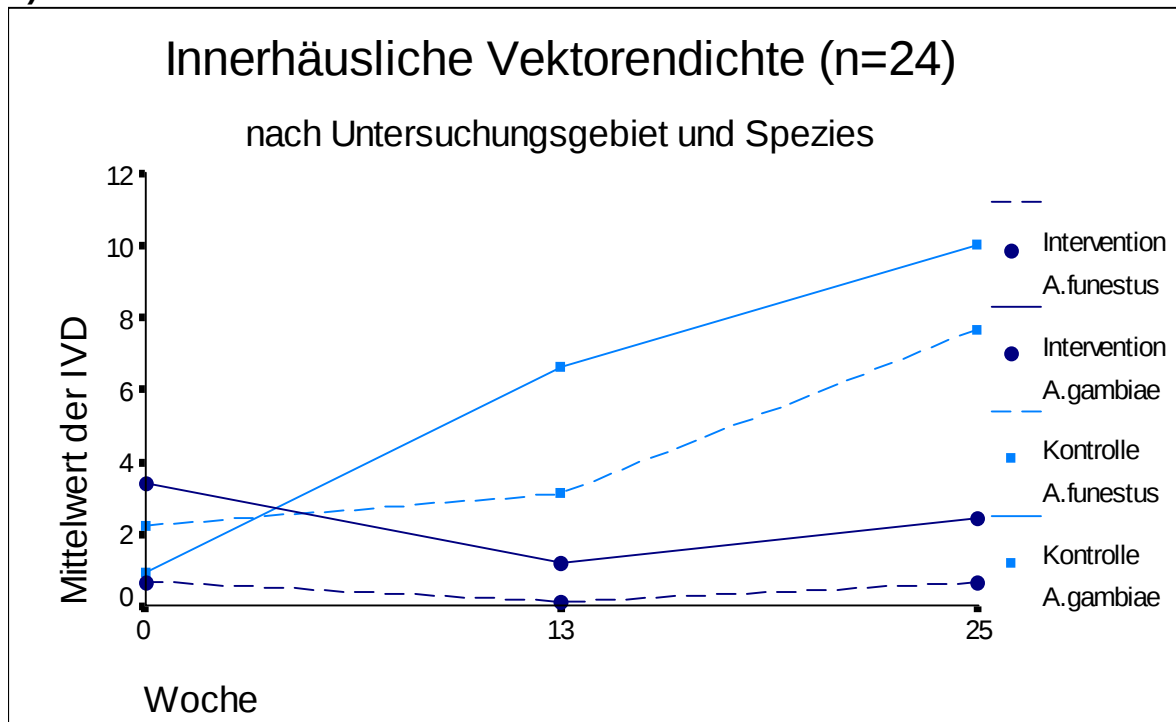
Fängen a) nach Untersuchungsgebiet

b) nach Untersuchungsgebiet und Spezies

a)



b)



4.2.2. Innerhäusliche Vektorstichrate (VSR)

Durch die Hautkontaktfänge wurden insgesamt 649 Vektoren gesammelt.

Ähnlich wie bei der Vektorendichte kam es auch hier zu einem deutlichen (Varianzanalyse: $P=0,003$) Anstieg der gefangenen Mücken innerhalb des Studienverlaufs, speziell während der zweiten Studienhälfte.

Bei Berücksichtigung der einzelnen Spezies fällt auf, daß sich der Anteil an *Anopheles gambiae* s.l. im Kontrollgebiet zum Studienende hin verringerte, während auf Interventionsseiten ein entgegengesetzter Trend zu beobachten war. Betrachtet man die Reduktion der Vektorstichrate im Interventionsgebiet gegenüber einem Erwartungswert dieses Gebietes bei Nicht-Intervention (Tabelle 6), wird sichtbar, daß diese bezüglich *A. gambiae* im Studienverlauf kontinuierlich abnahm und nach 25 Wochen sogar aufgehoben war. Die Reduktion der *A. funestus* spezifischen Vektorstichrate hingegen zeigte eher steigende Tendenz mit einem Maximum zur letzten Datenerhebung.

Speziesübergreifend war eine abnehmende Reduktion der Vektorstichrate zu beobachten, die nur bis zur 10. Woche (mit 92,8% nach 5 Wochen bzw. 77,3% nach 10 Wochen) einen zweckmäßig akzeptablen Betrag besaß.

Bezogen auf das gesamte Intervall lag die Interventionsgruppe durchweg günstiger. Dies war statistisch jedoch nicht zu sichern (Varianzanalyse: $P=0,356$).

Bei Betrachtung der inneren Kontrolle (Haus ohne Vorhangbenutzung im Interventionsdorf 412) werden ähnliche Tendenzen sichtbar (Diagramm 4c). Auch hier war, abgesehen von einem Fangdefizit nach 16 Wochen, eine starke Vermehrung der gefangenen Anophelinen mit dem Studienverlauf zu verzeichnen. Verglichen mit den Untersuchungen des sich im gleichen Dorf befindlichen Interventionshaushaltes mit Vorhangbenutzung ergab sich eine durchschnittliche Reduzierung der gefangenen Mücken um 75%.

Tabelle 6: Innerhäusliche Vektorstichrate; Hautkontakt-Fang-Resultate
Darstellung der durchschnittlich per HKF gefangenen Vektoren.

Zeit Punkt	Spezies	Innerhäusliche Vektorstichrate (Vektoren/Person/Nacht)			
		Kontrolle	Intervention		Reduktion** (%)
		Mittelwert (Min.– Max.)	Mittelwert (Min.-Max.)	Erwartungs- wert	
Zu Studienbeginn	A .gambiae	1,25	1,5	--	--
	A .funestus	1,50	0,5	--	--
	Gesamt	2,75 (1,0 – 4,0)	2,0 (0,0 – 5,0)	--	--
Nach 5 Wochen	A .gambiae	3,5	0,0	3,75	(100)
	A .funestus	0,75	0,25	--	(--)
	Gesamt	4,25 (0,0 – 6,0)	0,25 (0,0 – 1,0)	3,5	92,8
Nach 10 Wochen	A.gambiae	6,77	1,75	7,02	75,1
	A.funestus	1,25	0,0	0,25	(100)
	Gesamt	8,0 (1,0 – 27,0)	1,75 (0,0 – 4,0)	7,25	77,3
Nach 16 Wochen	A .gambiae	17,0	16,5	17,25	4,3
	A .funestus	9,0	3,75	8,0	53,1
	Gesamt	26,0 (6,0 – 42,0)	20,25 (0,0 – 55,0)	25,25	19,8
Nach 25 Wochen	A .gambiae	24,25	37,25	24,5	(-52,0)
	A .funestus	32,0	3,5	31,0	88,7
	Gesamt	56,25 (46,0 – 74,0)	40,75 (9,0 – 68,0)	55,5	26,6

* erwarteter Wert bei Nicht-Intervention: kalkuliert als Summe aus Interventionswert zu Studienbeginn + Differenz zwischen entsprechendem Kontrollwert und Kontrollwert zu Studienbeginn

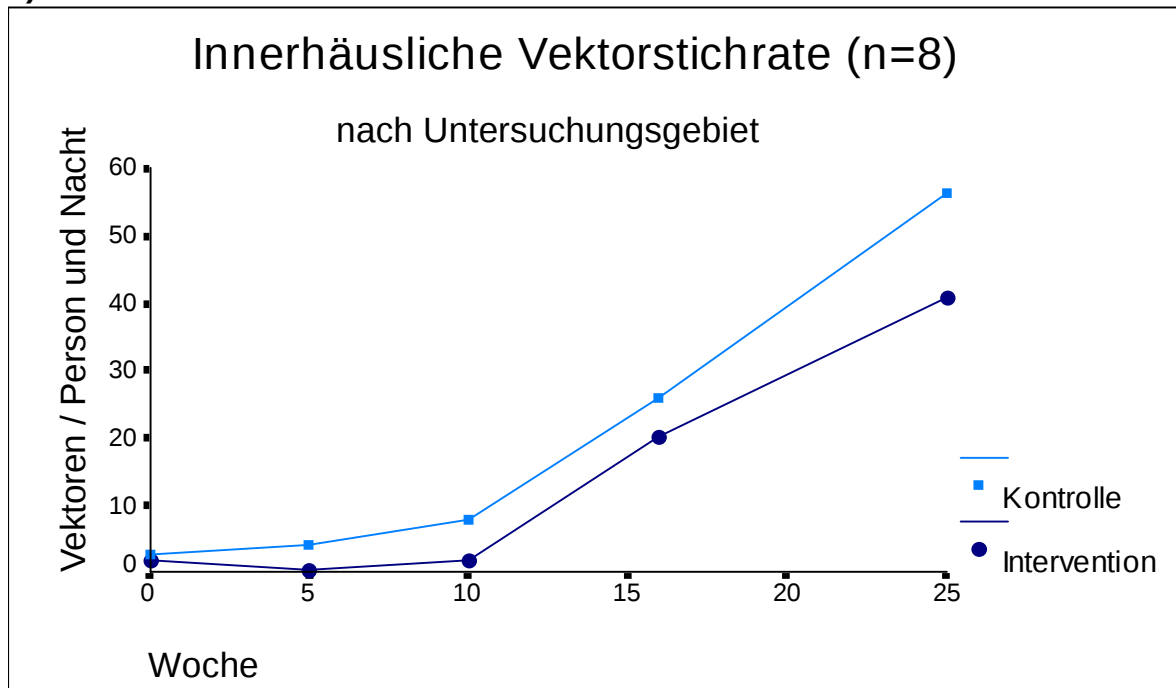
** Reduktion: entspricht der proz. Reduzierung des Interventions- bzgl. des Erwartungswertes

Diagramm 4: Innerhäusliche Vektorstichrate:

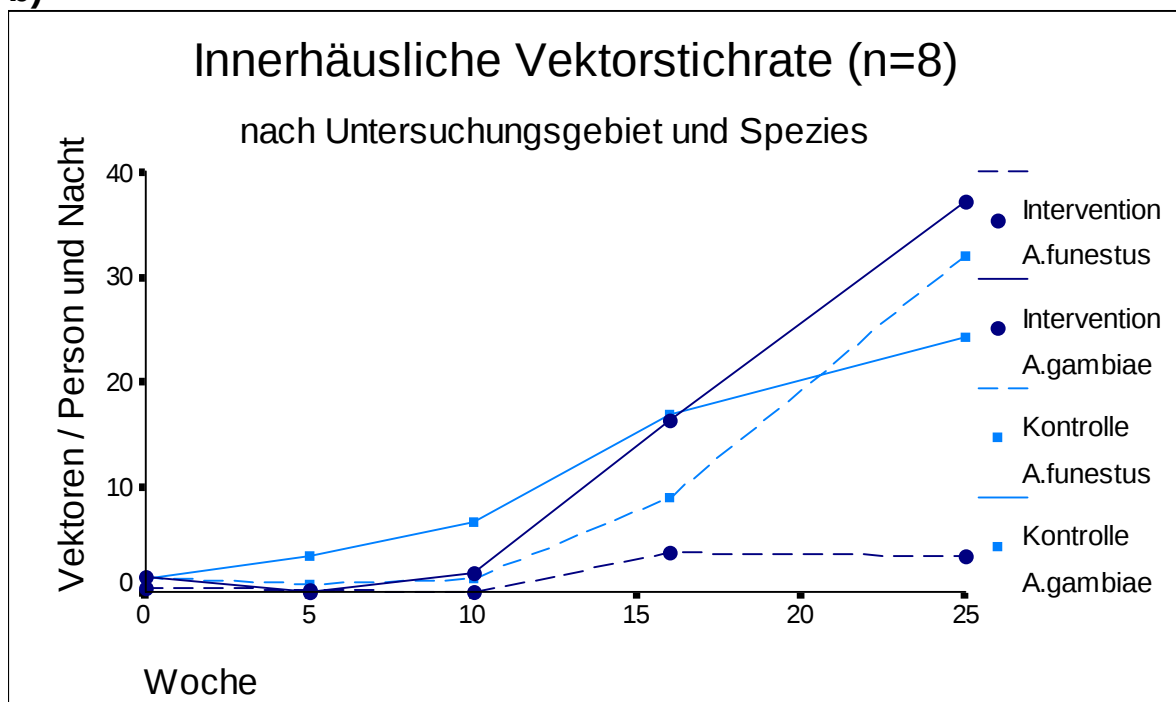
Darstellung der Mittelwerte aus den Hautkontakt-Fang-Resultaten:

- a) nach Untersuchungsgebiet
- b) nach Untersuchungsgebiet und Spezies
- c) innere Kontrolle: Vergleich aus einem Haus ohne und einem Haus mit Vorhangbenutzung innerhalb desselben Dorfes (Masaka = Dorf 412)

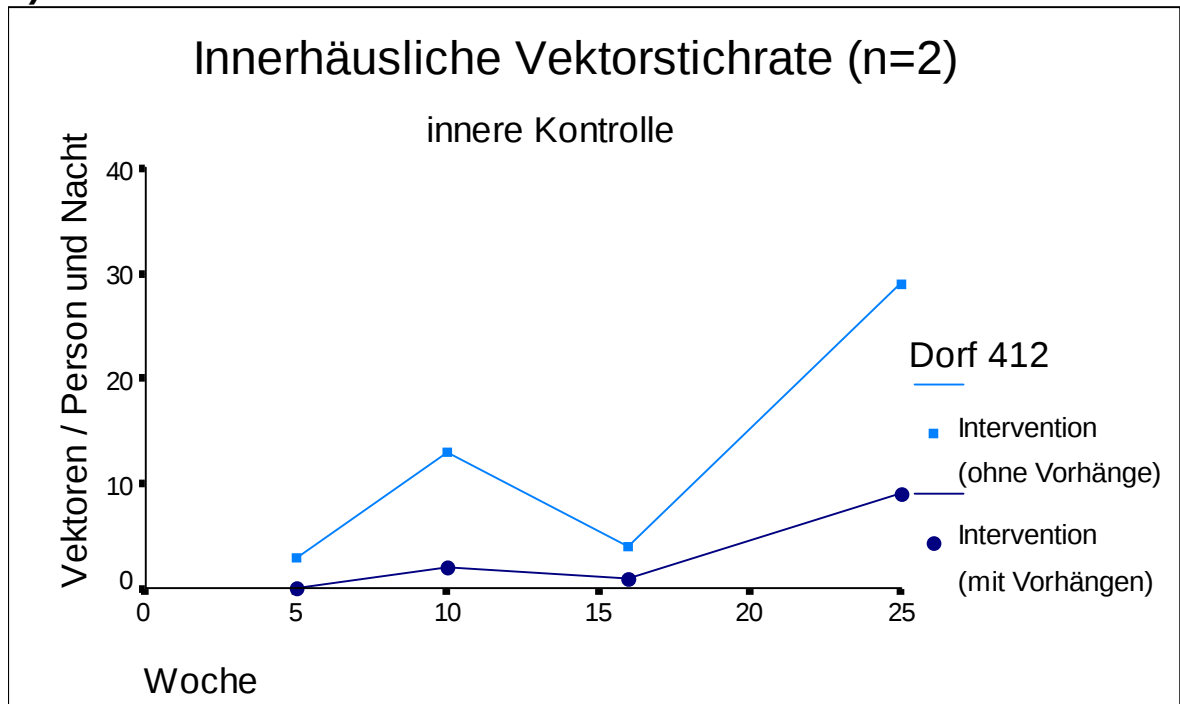
a)



b)



c)



4.2.3. Entomologische Inokulationsrate (EIR)

In Tabelle 7 sind Vektorstichraten, Sporozoitenraten und die daraus kalkulierten entomologischen Inokulationsraten nach Spezies getrennt dargestellt.

Zu Studienbeginn herrschten in beiden Untersuchungsgebieten holoendemische Transmissionsverhältnisse mit entomologischen Inokulationsraten von 0,52 (Kontrolle) bzw. 0,34 (Intervention) pro Kopf und Tag, entsprechend 189 (Kontrolle) bzw. 124 infektiösen Stichen pro Kopf und Jahr.

Während des Studienverlaufs erkennt man sowohl im Kontroll- als auch Interventionsgebiet einen deutlichen Anstieg der entomologischen Inokulationsraten (Kontrolle: 0,52 auf 1,70; Intervention: 0,34 auf 1,11) bei gleichzeitigem Sinken der Sporozoitenraten (Kontrolle: A.g. 23,8 auf 4,5 bzw. A.f. 14,8 auf 1,9; Intervention: A.g. 17,8 auf 2,7 bzw. A.f. 13,8 auf 2,9). Die durch einen wesentlich steileren Anstieg der Vektorstichrate zu erwartende immense Transmissionsvermehrung wurde durch eine Verminderung des Anteils infizierter Anophelinen etwas relativiert. Insgesamt existierte während der Studie ein, bei einer im Kontrollgebiet erhaltenen entomologischen Inokulationsrate von 1,70 entsprechend 620 infektiösen Stichen pro Kopf und Jahr, unerwartet hoher Transmissionsdruck.

Vergleicht man die EIR auf Interventionsseiten mit dem entsprechend gebildeten Erwartungswert für dieses Gebiet bei Nicht-Intervention, läßt sich eine leichte Reduktion der EIR um 27% erkennen; eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Untersuchungsgruppen war jedoch nicht nachweisbar (Varianzanalyse: $P=0,566$).

Bei Gegenüberstellung der Spezies fällt auf, daß eine im Vergleich zur *A. gambiae* s.l. (4,7%) erheblich höhere Reduktion der *A. funestus* spezifischen EIR (78,2%) durch die Intervention erzielt wurde. Aufgrund des niedrigen Anteils von *A. funestus* an der Vektorpopulation blieb diese Reduzierung für den Gesamt-effekt (27%ige Reduktion der EIR) nur von untergeordneter Bedeutung.

Tabelle 7: Entomologische Inokulationsrate (EIR)

Darstellung der durchschnittlich stattgefundenen infektiösen Stiche pro Kopf und Tag; kalkuliert aus Vektorstichrate (VSD) × Sporozoitenrate (SR)

Zeitpunkt	Spezies	Entomologische Inokulationsrate (infektiöse Stiche pro Kopf und Tag)							
		Kontrolle			Intervention				Red.* * (%)
		VSD	SR	EIR (Min. – Max.)	VSD	SR	EIR (Min. – Max.)	EIR (erw.*)	
Zu Studienbeginn	A. gambiae	1,3	23,8	0,30	1,5	17,8	0,27	--	--
	A. funestus	1,5	14,8	0,22	0,5	13,8	0,07	--	--
	Gesamt	--	--	0,52 (0,24–0,77)	--	--	0,34 (0,00 – 0,85)	--	--
Nach 6 Monaten	A. gambiae	24,3	4,5	1,09	37,3	2,7	1,01	1,06	4,7
	A. funestus	32,0	1,9	0,61	3,5	2,9	0,10	0,46	78,2
	Gesamt	--	--	1,70 (1,26–2,37)	--	--	1,11 (0,24–1,86)	1,52	27,0

* erwarteter Wert bei Nicht-Intervention: kalkuliert als Summe aus Interventionswertes zu Studienbeginn + Differenz zw. entspr. Kontrollwert und Kontrollwert zu Studienbeginn

** Reduktion: entspricht der prozentualen Reduzierung des Interventionswertes bzgl. des Erwartungswertes

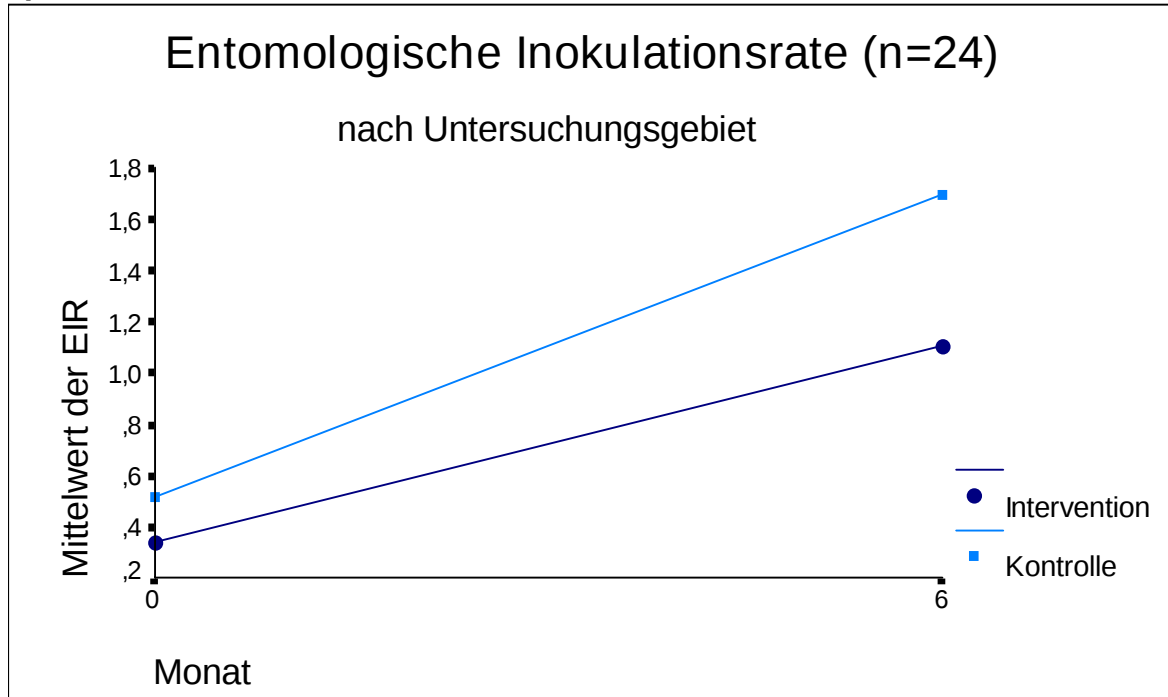
Diagramm 5: Entomologische Inokulationsrate

Darstellung der infektiösen Stiche pro Kopf und Tag:

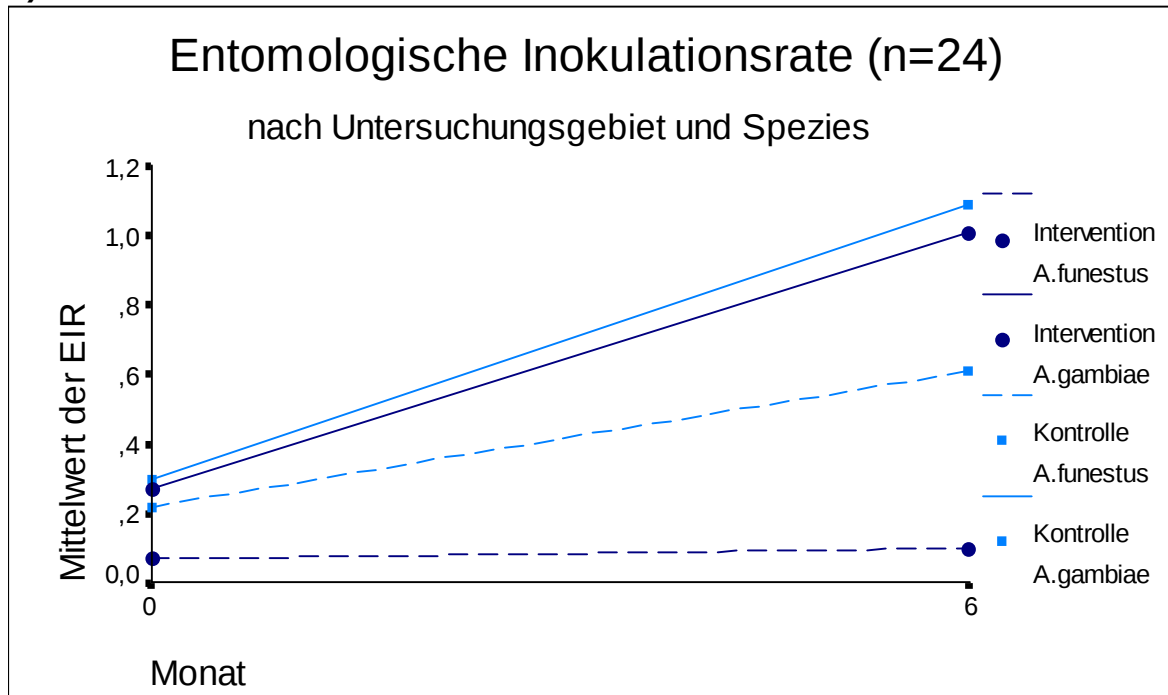
a) nach Untersuchungsgebiet

b) nach Untersuchungsgebiet und Spezies

a)



b)



4.3. Malariometrie

4.3.1. Datenüberblick

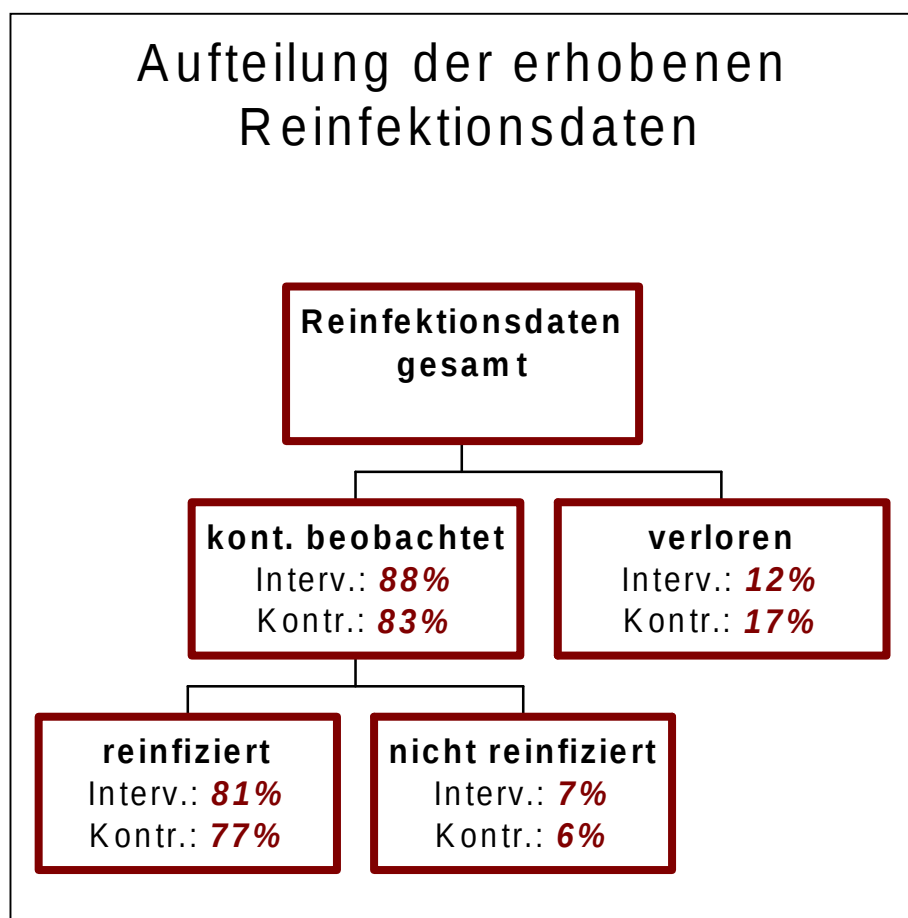
Von den ursprünglich 922 während der ersten Querschnittsuntersuchung erfaßten Kindern gingen 844 (418 aus dem Interventions- und 426 aus dem Kontrollgebiet) in die Analyse ein, wobei

- 66 Kinder aufgrund fehlender Verlaufsüberwachung bis zur einschließlich 2. Querschnittsuntersuchung
- 9 Kinder wegen Reinfektion während der ersten 7 Tage nach Fansidar-Behandlung und damit Therapieversagen des Pharmakons
- 3 Kinder aufgrund Abwesenheit vom Untersuchungsgebiet mit nachfolgend entdeckter Reinfektion ausgeschlossen wurden.

Die zur Eruiierung der Reinfektion verwendeten Daten zeigten folgende Aufteilung:

Skizze 7: Aufteilung der erhobenen Reinfektionsdaten

Darstellung der prozentuale Zusammensetzung der erhobenen Reinfektionsdaten



Es fällt auf, daß im Interventionsgebiet geringfügig mehr Kinder kontinuierlich bis zum Ende überwacht werden konnten, so daß 5% weniger Kinder unter die Rubrik „verloren“ fielen, als bei der Kontrolle.

Das Verhältnis zwischen „reinfizierten“ und „nicht reinfizierten“ Kindern differierte nur unbedeutend zwischen beiden Untersuchungsgruppen (Intervention 11,2 : 1 , Kontrolle 12,2 : 1 ; Chi Quadrat: $P=0,79$)

4.3.2. Reinfektionsverlauf

Die Parasitämieprävalenz der Kinder betrug vor der Parasitämieclearance 73,4% im Interventions- und 76,2% im Kontrollgebiet, so daß von einer vergleichbaren Malariasituation (Chi Quadrat: $P=0,35$) zu Studienbeginn ausgegangen werden kann.

Der zeitliche Verlauf der Reinfektion ist in Diagramm 6 dargestellt.

Der Graph zeigt ein initial hohes Reinfektionsgeschehen bis zur einschließlich 9. Woche nach Parasitenclearance. Entsprechend wurden in beiden Untersuchungsgebieten 50% der Kinder bereits während der ersten 6 Wochen reinfiziert. Im weiteren Verlauf näherte sich der Graph asymptotisch dem Nullwert der Parasitennegativen an, so daß am Ende des Studienintervalls 91,8% (Intervention) bzw. 92,4% (Kontrolle) der Kinder reinfiziert waren.

Auffällig ist die ausgeprägte Stufenbildung am 21., 42. und 63. Tag, die durch die vergleichsweise sensitivere Infektionsdetektion der asymptomatischen Fallüberwachung (bezüglich der symptomatischen Fallüberwachung) innerhalb der Querschnittsuntersuchungen verursacht wurde.

Beim Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen sind kaum merkliche Unterschiede ersichtlich (Diagramm 6). Die vergleichende Betrachtung der Quartile (Tabelle 8) suggeriert einen sehr ähnlichen Reinfektionsverlauf zu Beginn der Studie, im weiteren Verlauf ein leicht vermehrtes Reinfektionsgeschehen auf Interventionsseiten und gegen Ende ein etwas deutlicher ausgeprägtes Reinfektionsgeschehen der Kontrollgruppe. Diese Tendenzen relativieren sich allerdings durch die ausgeprägte zwischendörfliche Variabilität, die die Differenz zwischen Intervention und Kontrolle zum Teil übersteigt.

Diagramm 6: Zeitlicher Reinfektionsverlauf (Überlebenskurve)

Darstellung des Anteils der bis zum jeweiligen Zeitpunkt parasitennegativ gebliebenen Kinder.

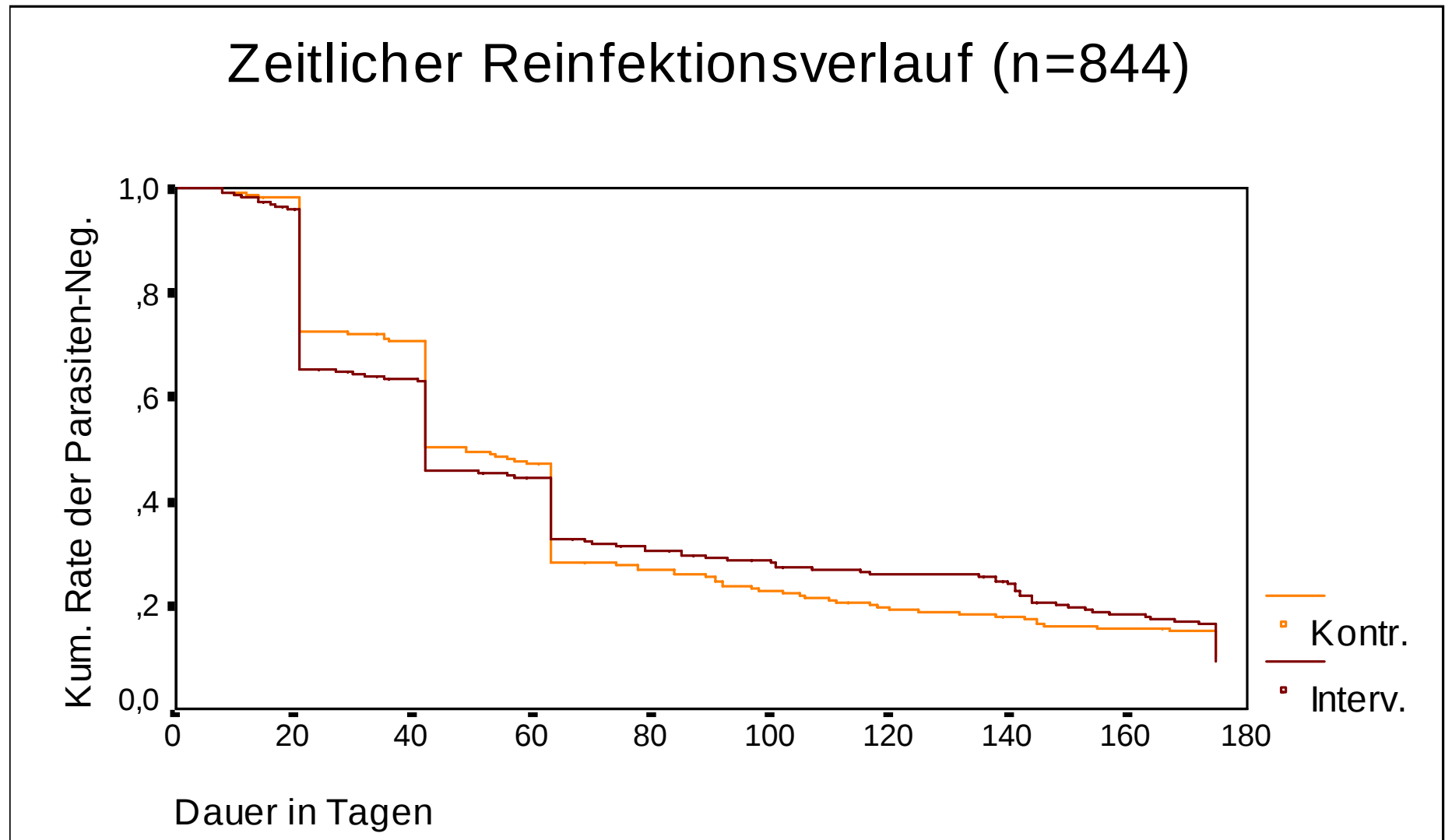


Tabelle 8: Zeitlicher Verlauf der Reinfektion

Auflistung der 75%-, 50%- und 25%-Quartile der Überlebensanalyse zur Darstellung der Dauer bis zur Reinfektion.
Die aufgelisteten Quartile geben die Dauer in Tagen ab Parasitämieclearance an, bis zu welcher 75%, 50% bzw. 25% der Studienteilnehmer noch nicht reinfiziert waren.

Unters.- gebiet/ Dorf	Zeit bis zur Reinfektion (in Tagen)		
	75%-Quartil (Std.-Fehler)	50%-Quartil (Std.-Fehler)	25%-Quartil (Std.-Fehler)
Intervention			
409	21,0 (0,9)	42,0 (5,6)	153,0 (16,6)
410	21,0 (2,3)	63,0 (3,5)	142,0 (9,4)
411	21,0 (0,1)	42,0 (4,9)	135,0 (37,7)
412	21,0 (0,3)	42,0 (1,3)	75,0 (16,6)
gesamt	<i>21,0 (0,1)</i>	<i>42,0 (2,2)</i>	<i>138,0 (14,5)</i>
Kontrolle			
421	42,0 (5,2)	63,0 (1,7)	145,0 (28,3)
422	21,0 (1,3)	42,0 (1,3)	63,0 (1,2)
423	42,0 (0,0)	63,0 (4,9)	111,0 (13,3)
424	21,0 (1,0)	42,0 (1,3)	63,0 (9,72)
gesamt	<i>21,0 (1,2)</i>	<i>49,0 (1,6)</i>	<i>91,0 (4,8)</i>

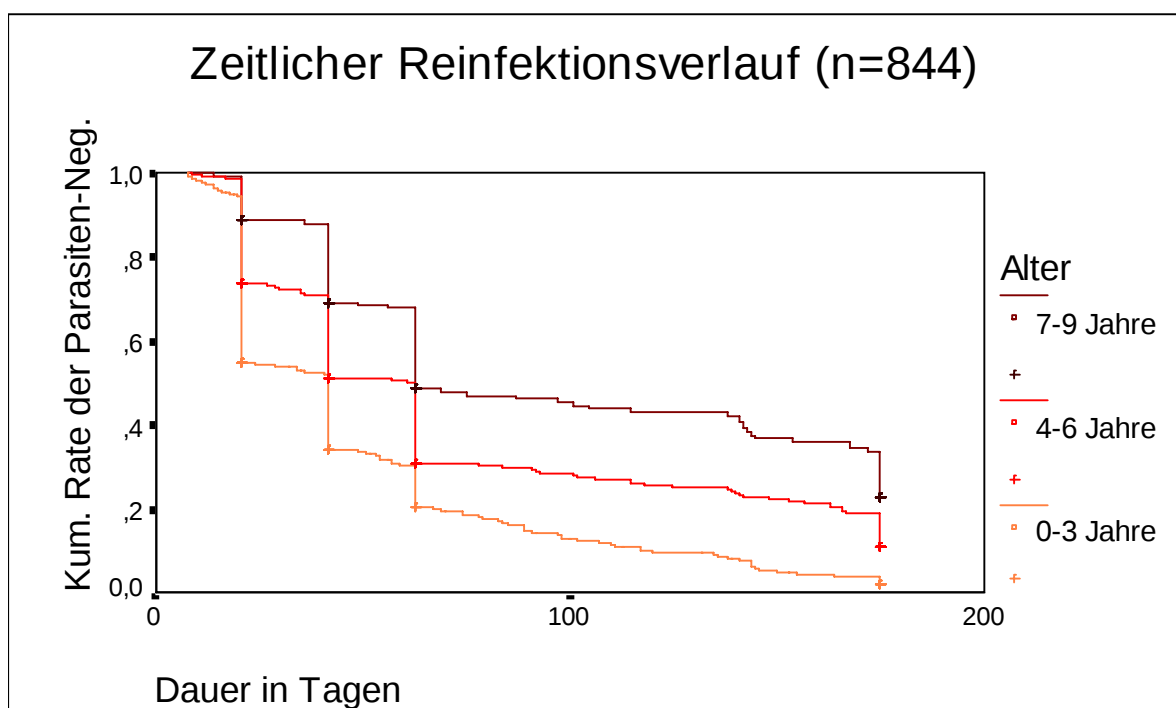
Die Kaplan-Meier-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied (Log Rank: P=0,66) der Reinfektionsgeschwindigkeit zwischen Intervention und Kontrolle, wobei auch zwischen den Dörfern keine signifikante Diskrepanz feststellbar war (Log Rank: P=0,11).

Beim Gruppenvergleich nach Alters- und Geschlechtskategorien konnten ebenfalls keine signifikanten Abweichungen des Reinfektionsgeschehen nachgewiesen werden.

Bei Betrachtung weiterer Einflußfaktoren neben der Vorhangbenutzung ergab sich eine Abhängigkeit des Reinfektionsgeschehens vom Alter der Kinder (Cox-Regression: $P < 0,01$), dargestellt in Diagramm 7. Entsprechend sank unabhängig vom Vorhangeinsatz das Reinfektionsrisiko pro Monat Lebensalter um durchschnittlich ca. 1%.

Diagramm 7: Altersabhängigkeit des Reinfektionsverlaufes

Darstellung des zeitlichen Reinfektionsverlaufes, getrennt nach Altersklasse



5. Diskussion

5.1. Imprägnierung, Applikation und Einsatz der Vorhänge

Das in der Theorie sehr einfache Imprägnierungsverfahren erwies sich auch bei der Durchführung im Feld als praktikable und problemlose Methode, wodurch dessen Eignung für das geplante, auf Gemeindebasis eigenständig durchzuführende Reimprägnierungssystem unterstrichen wurde.

Gesundheitsbeeinträchtigungen im Zusammenhang mit dem Pyrethroid Cyfluthrin wurden während Imprägnierung und Benutzung der Vorhänge nicht beobachtet.

Zu Studienbeginn war plangemäß eine lückenlose Vorhangabdeckung der Studienhaushalte gegeben; jeder Haushalt verfügte über mindestens 4m² Vorhangstoff. Bei der in Zusammenarbeit mit den vorher geschulten Dorfgesundheitsarbeitern stattfindenden Montage der Vorhänge wurde auf eine sinnvolle, möglichst effiziente Platzierung innerhalb der Häuser geachtet. Dennoch gab es keinen einheitlichen Standard und eine lückenlose Abdichtung aller Mosquito-Eintrittspforten im Sinne einer mechanischen Barriere war aufgrund der begrenzten Stoffmenge nicht gewährleistet. Im Gegensatz zu *Sexton et al., 1990*, die unter solchen Standardbedingungen sogar höhere Parasitaemie-Prävalenzreduzierungen als bei Bettnetzbenutzung erhielten, konnte unter den hier vorliegenden Umständen das Maximum der potentiellen Schutzwirkung imprägnierter Vorhänge nicht erhoben werden. Vielmehr stand im Hinblick auf den flächendeckenden Einsatz und die selbstständige Organisation durch die Dorfgemeinschaften die Evaluierung der Effektivität dieser Vektorkontrollmaßnahme unter Feldbedingungen, d.h. Berücksichtigung finanzieller Möglichkeiten und lokaler Gegebenheiten, im Vordergrund.

Die Kontrollmaßnahme wurde seitens der Bevölkerung problemlos akzeptiert, was sich in ihrer ordnungsgemäßen Anwendung widerspiegelte.

5.2. Qualität und insektizide Effektivität des imprägnierten Materials

Der Cyfluthringehalt des Vorhangmaterials lag nach der Imprägnierung sehr nahe am empfohlenen Optimalwert und zeigte über das Studienintervall eine beachtliche Kontinuität.

Die Vektoren erwiesen sich als sensibel, sowohl bei Exposition gegenüber Cyfluthrin-imprägnierten Filterpapieren, als auch gegenüber Vorhangproben. Beim Bioassay-Test zeigte sich eine hohe insektizide Wirkkontinuität des imprägnierten Vorhangmaterials über das 6-Monatsintervall. Gleichzeitig konnte beim Sensibilitätstest kein Empfindlichkeitsnachlaß der Vektoren im Sinne einer Resistenzentwicklung nach 6 Monaten Intervention beobachtet werden.

Entsprechend war demnach eine ausreichende Bioverfügbarkeit der imprägnierten Materialien und eine hohe Sensibilität der Vektoren gegenüber dem Insektizid bei Ausbleiben einer Resistenzentwicklung gewährleistet, so daß während des gesamten Studienzeitraums von einer suffizienten insektiziden Aktivität der Vorhänge ausgegangen werden kann.

Das verwendete Cyfluthrin erwies sich demnach bei hier angewandter Applikation als effektives Imprägnierinsektizid.

Im Hinblick auf das verwendete Material zeichnete sich die Tendenz ab, daß Synthetik im Vergleich zu Baumwolle eine etwas höhere Aufnahmekapazität und Bindungsstabilität bezüglich des Cyfluthrins besaß. Die Tendenz der höheren Bindungsstabilität spiegelte sich auch bei Betrachtung der Bioverfügbarkeit wieder. Hierbei wiesen die Anophelinen zu allen Testzeitpunkten beinahe identische Sensibilität gegenüber den Synthetik-Vorhangproben auf. Dieser materialspezifische Unterschied war aufgrund speziell zu Studienbeginn vorherrschender zu geringer Stichprobenzahlen statistisch nicht zu sichern und ist deshalb nur als Trend zu sehen. Bei Inbetrachtung vorheriger Studien, die ebenfalls diesen materialspezifischen Eignungsunterschied beschrieben (*Lines et al., 1987*), sollte dieser Trend jedoch überprüft und bei einer eventuellen Einführung imprägnierter Materialien zur Vektorkontrolle berücksichtigt werden.

5.3. Entomologie

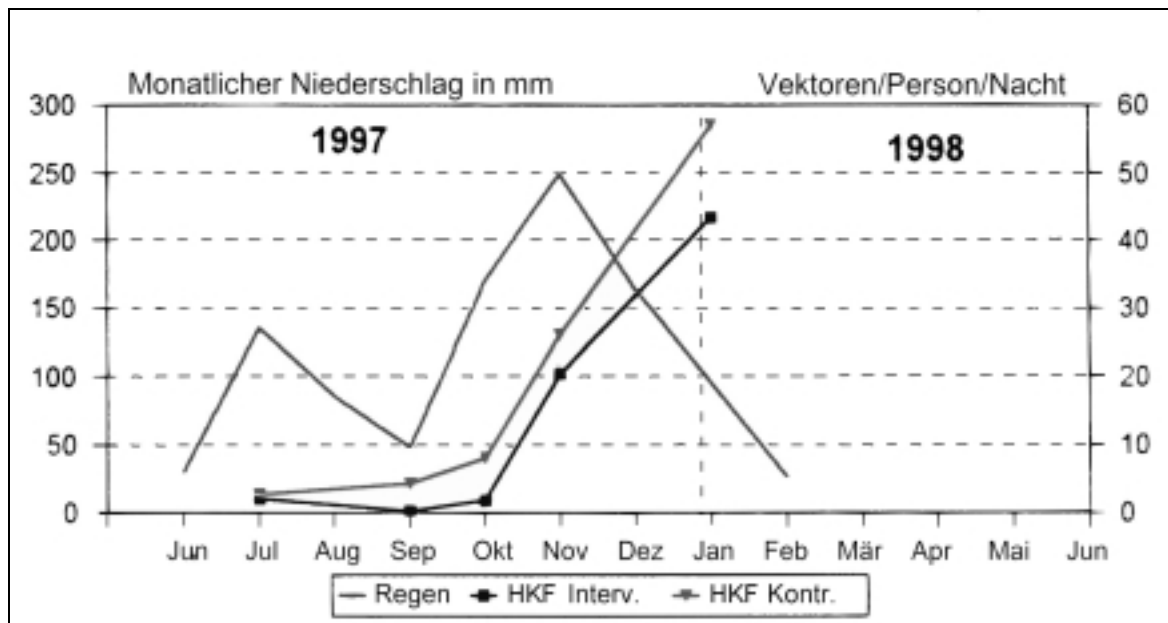
Bei Betrachtung der entomologischen Situation zu Studienbeginn zeigten sich die Untersuchungsgebiete weitgehend übereinstimmend in Vektorendichte und Vektorstichrate. Auffällig war jedoch eine Ungleichverteilung der Vektorspezies. Während im Interventionsgebiet gemäß früheren Erhebungen (*Kilian, 1995*) *A. gambiae* s.l. mit 84,7% (der per PF gefangenen Anophelinen) dominierte, überwog im Kontrollgebiet *A. funestus* mit 65,4%. Diese Diskrepanz erschien unverständlich, da sich das ökologische Umfeld beider Gebiete sehr ähnelte, wobei eher günstige Brutbedingungen für *A. gambiae* s.l. (temporäre, sonnige Wasserplätze) und schlechte Voraussetzungen für *A. funestus* (kaum Vorhandensein von permanenten, schattigen Wasserreservoirten) vorherrschten.

Im weiteren Verlauf kam es, insbesondere in der zweiten Studienhälfte, zu einer immensen Vermehrung der Vektorpopulation. Das Ausmaß dieser Vermehrung verdeutlicht sich u.a. darin, daß auf Kontrollseiten nach 6 Monaten 20 mal mehr Anophelinen per HKF gefangen wurden, als zu Studienbeginn.

In diesem Zusammenhang ist auf die, während des Studienintervalls stattgefundenen, unerwartet hohen Niederschläge im Rahmen des Wetterphänomens El-Nino hinzuweisen. Betrachtet man die Niederschlagsmenge im zeitlichen Zusammenhang zur Anzahl der gefangenen Mücken, erkennt man eine Abhängigkeit, wobei der Zunahme des Niederschlags in ca. zweimonatigem Abstand eine Vermehrung der Mückenpopulation zu folgen scheint (Diagramm 8).

Diagramm 8: Hautkontakt-Fänge und Niederschlag (Kilian, 1998)

Darstellung der Abhängigkeit zwischen monatlichem Niederschlag und Ergebnissen der Hautkontakt-Fänge



Im Gegensatz zu der im Vorfeld sich bisher kaum abzeichnenden Seasonalität (Kilian, 1995) zeigte sich diesmal wetterbedingt also eine sehr ausgeprägte Vermehrung der Vektorpopulationen, verbunden mit einem deutlichen Anstieg des Transmissionsdrucks.

Betrachtet man nun den Einfluß der Vorhänge auf die verschiedenen entomologischen Variablen, erkennt man eine deutliche Differenz der Fangergebnisse aus Pyrethrum-Fängen (PF) und Hautkontakt-Fängen (HKF). Während bei den PF über das gesamte Studienintervall deutliche Fangunterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgebiet mit Reduktionen von 87,6% (nach 3 Monaten) bzw. 83,3% (nach 6 Monaten) erhalten wurden, waren merkliche Reduktionen der HKF nur bis zur 10. Studienwoche zu verzeichnen. Mit Einsetzen der drastischen Populationsvermehrung ließ der Vorhangeinfluß auf die Anzahl der per HKF gesammelten Anophelinen deutlich nach entsprechend einer Reduktion von lediglich 19,8% (nach 16 Wochen) bzw. 26,6% (nach 25 Wochen). Die Gründe für diese unterschiedlichen Fangergebnisse könnten in der Natur der Fangmethoden liegen. Während man mit Hautkontakt-Fängen alle sich in der entsprechenden Nacht zur Blutmahlzeit niederlassenden Anophelinen registrierte, man also eine kontinuierliche Erfassung über ein 12-Stunden-Intervall durchführte, erfaßte man durch Pyrethrum-Fänge lediglich die sich zum morgendlichen Fangzeitpunkt im Haus befindliche Vektorpopulation. Zwischenzeitliche Populationsfluktationen konnten demnach nur mittels HKF bemerkt werden, die daher als exaktere Fangmethode zu betrachten ist.

Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, daß unter dem im Studienverlauf gewachsenen Populationsdruck immer mehr Anophelinen ihre Blutmahlzeiten vollzogen, sich danach aber nicht wie üblich im Haus niederließen, sondern nach draußen flüchteten und somit mittels HKF, nicht aber durch PF erfaßt wurden. Ähnliche Effekte im Sinne eines durch das Imprägnierpyrethroid bewirkten vermehrten Austritts der innerhäuslichen Vektorpopulation wurden schon in mehreren Studien beschrieben (*Snow et al., 1987; Lines et al., 1987; Hossain & Curtis, 1989*) beschrieben. Demnach bestand zwar ein merklicher Effekt des Vorhanginsektizids auf die Anophelinen, der jedoch im Unterschied zum Anfang der Studie unter den Bedingungen zu Studienende nicht mehr ausreichte, die stattfindenden Blutmahlzeiten merklich zu reduzieren, sondern lediglich einen vermehrten Mückenaustritt nach vollzogener Blutmahlzeit zu Folge hatte.

Entsprechend des nur geringen Effekts der Vorhänge auf die HKF und damit die Vektorstichrate, konnte auch keine deutliche Reduktion der entomologischen Inokulationsrate erzielt werden. Der Anteil Sporozoiten-infizierter Anophelinen differierte kaum zwischen Intervention und Kontrolle, so daß die Reduktion der EIR ein ähnlich geringes Ausmaß hatte, wie die der Vektorstichrate.

Auffallend war ein starkes Absinken der Sporozoitenrate beider Untersuchungsgebiete im Vergleich zum Studienbeginn. Dies ist sicherlich dadurch zu erklären, daß durch die immense Mückenvermehrung das durchschnittliche Mückenalter und damit die Anzahl der Blutmahlzeiten pro Mücke sanken, wodurch sich auch das Risiko einer Sporozoiteninfektion pro Mücke reduzierte. Durch die Abnahme der Sporozoitenrate expandierte die EIR nicht in dem Maße wie die Stichrate.

Dennoch existierte bei 620 infektiösen Stichen pro Kopf und Jahr (EIR der Kontrolle nach 6 Monaten) ein enormer Transmissionsdruck während der zweiten Studienhälfte.

Vergleicht man die Wirksamkeit der imprägnierten Vorhänge auf beide Vektorspezies, fällt auf, daß eine höhere Effektivität bezüglich *A. funestus* zu bestehen scheint. Diese zeichnet sich besonders bei Betrachtung von Vektorstichrate und entomologischer Inokulationsrate ab. Eine ähnliche Tendenz wurde schon von *Crook & Baptista, 1995* beschrieben, die mittels Permethrin imprägnierter Vorhänge nur eine Reduktion der innerhäuslichen Vektorendichte bei *A. funestus*, nicht aber bei *A. gambiae* s.l. beobachten konnten. Die im Vergleich zur Kontrolle während des Studienverlaufs gering gebliebenen *A. funestus*-spezifischen VSR und EIR im Interventionsgebiet könnten jedoch auch auf dort vorherrschenden schlechten Brutbedingungen beruhen. Aufgrund der zu Studienbeginn differierenden Spezieszusammensetzung der Untersuchungsgebiete und der damit erwachsenen Unsicherheit bezüglich gebietsgleicher Existenzbedingungen für beide Spezies, ist die Tendenz der höheren Effektivität gegenüber *A. funestus* folglich mit Vorsicht zu betrachten.

5.4. Malariometrie

Die zur Studienteilnahme ausgewählten Haushalte beider Untersuchungsgebiete erwiesen sich als sehr ähnlich. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sozioökonomischer Charakteristika oder Hausqualität. Lediglich die ethnische Zusammensetzung differierte zwischen Kontroll- und Interventionsgebiet, wobei jedoch kein Einfluß auf Vorhangbenutzung oder Vektorexposition zu erwarten war.

Alters- und Geschlechtsverteilung der teilnehmenden Kinder zeigten kaum Gebietsdifferenzen. Insgesamt lag eine sehr kongruente Studienpopulation vor.

Sowohl auf Seiten der Familien, als auch auf Seiten der Dorfgesundheitsarbeiter war in beiden Untersuchungsgebieten eine hohe Compliance gewährleistet, womit alle drei Arme der malariometrischen Datenerhebung exakte Ergebnisse liefern konnten.

Bei Betrachtung des Reinfektionsgraphen (Diagramm 5) fällt die ausgeprägte Stufenbildung auf, die durch das relativ lange, aber aus logistischen und praktischen Gründen nicht kürzer gewählte 3-Wochen-Intervall zwischen den Querschnittsuntersuchungen entstand. Die darin verborgene Ungenauigkeit des Reinfektionstermins sollte durch die symptomatischen Arme der Datenerhebung teilweise aufgefangen werden. Auch, wenn dies durch die geringere Sensitivität der Detektion anhand klinischer Manifestationen nicht hundertprozentig erreicht werden konnte, wurde doch der Reinfektionsgraph optimiert und der verbliebene Fehler des Infektionstermins auf beiden Seiten minimiert.

Die Gegenüberstellung des zeitlichen Reinfektionsverlaufs beider Untersuchungsgruppen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis entspricht weitgehend den Erwartungen nach Betrachtung der entomologischen Resultate, da gemäß der zugrundeliegenden Kausalkette derart geringe Stichreduktionen wie zu Studienende kaum merkliche Veränderungen in malariometrischen Variablen verursachen können. Dennoch könnte gemäß den anfangs doch deutlichen Reduktionen der Vektorstichrate und -dichte ein, während der ersten Studienhälfte sichtbarer, differierender Reinfektionsverlauf erwartet werden. Da sich ein solcher Verlaufsunterschied jedoch nicht abzeichnete, ist auch unter den anfangs zwar holoendemischen aber noch nicht eskalierten Transmissionsbedingungen von einer nicht ausreichenden Schutzwirkung der imprägnierten Vorhänge auszugehen.

Eine interessante Korrelation des Reinfektionsgeschehens ergab sich mit dem Alter der Kinder. Entsprechend sank, unabhängig vom Untersuchungsgebiet, das Reinfektionsrisiko pro zunehmendem Lebensmonat um ca. 1%. Die Ursachen hierfür sind sicherlich in der altersabhängig unterschiedlichen Immunsituation der Kinder zu suchen. So entwickeln kontinuierlich in einem Malariagebiet lebende Kinder nach Abklingen der mütterlich vermittelten Immunität eine durch Neuinfektionen verursachte Semiimmunität, d.h. eine durchaus schutzbietende, aber nicht hundertprozentige Abwehrfähigkeit. Diese Immunität steigt mit der Zahl stattgefundener Infektionen bzw. Konfrontation mit unterschiedlichen Plasmodienstämmen. Ältere Kinder weisen demnach gegenüber jüngeren ein höheres Immunitätsniveau auf, wodurch Neuinfektionen weniger gesundheitsgefährdend oder gar nicht erst erkennbar werden.

5.5. Resümee und Schlußfolgerungen

Unter den während des Studienintervalls vorherrschenden Bedingungen konnte durch Vorhangbenutzung zwar eine signifikante Reduktion der Vektorendichte, nicht aber ein statistisch zu sichernder Effekt auf Vektorstichrate und Entomomolgische Inokulationsrate nachgewiesen werden.

Dementsprechend zeigte sich auch kein Vorhangeffekt auf den Reinfektionsverlauf.

Als Ursache für die mangelnde Schutzwirkung kommt in erster Linie der überraschend hohe Transmissionsdruck in Betracht. Dies verdeutlicht sich darin, daß während der ersten Studienhälfte unter zwar holoendemischer, aber im Vergleich zum Studienende um zwei Drittel geringerer Transmission wesentlich höhere Reduktionen der Vektorstichrate festgestellt wurden. Die sich hier nur anfangs abzeichnende Effektivität der Imprägnierten Vorhänge konnte von allen zu diesem Thema durchgeführten Studien im Gesamtverlauf nachgewiesen werden (*Beach et al., 1993; Crook & Baptista, 1995; Doumbo et al., 1991; Lines et al. 1987; Oloo et al., 1993; Oloo et al., 1996; Rabarison et al., 1997; Sexton et al. 1990*).

Vor diesem Hintergrund ist bei geringerer, aber durchaus noch holoendemischer Transmission mit einer protektiven Effektivität in Bezug auf den Vektorkontakt zu rechnen. Ob allerdings diese Effektivität ausreicht, um eine Verlangsamung des Reinfektionsgeschehens zu erzielen, bleibt fraglich. Diesbezüglich wurden unter holoendemischen Bedingungen zwar schon positive Ergebnisse erhalten (*Beach et al., 1990; Sexton et al., 1993*), jedoch unter einem wesentlich höheren Grad an Standardisierung. So wurden, speziell von *Beach et al., 1990*, sämtliche Eintrittspforten für Mücken mit Vorhängen abgedichtet, so daß die Schutzwirkung der insektiziden Komponente des Imprägnierstoffes durch die mechanische Barriere des Vorhangmaterials ergänzt wurde. Mit dieser Applikationsform konnte zwar die Effektivität der Vektorkontrollmaßnahme erhöht werden, eine Übertragung der Ergebnisse auf Feldbedingungen ist jedoch nur unter Vorbehalt möglich.

Es sind also in Zukunft Studien zu fordern, die die Effektivität Pyrethroid-imprägnierter Vorhänge auf die Verminderung des Infektionsgeschehens bei holoendemischer Transmission unter nicht standardisierten Bedingungen prüfen.

Auch wenn sich durch zukünftige Studien die mangelnde Effektivität der Vorhänge unter holoendemischer Transmission bestätigen sollte, könnte durchaus ein hohes Nutzpotalential in hypo- und mesoendemischen Bereichen bestehen, die einen großen Teil des Malariaverbreitungsgebietes darstellen.

Um die Effektivität imprägnierter Vorhänge hinsichtlich der hier untersuchten Variablen auch unter moderaten Transmissionsbedingungen einschätzen zu können, findet innerhalb dieses Projektes derzeit eine entsprechende Studie in einem mesoendemischen Gebiet statt. Bisherige Studien zeigten oft höhere bzw. überhaupt erst sichtbare Schutzwirkungen imprägnierter Vorhänge unter moderaten Transmissionsverhältnissen (*Pietra et al., 1991; Procacci et al., 1991; Rabarison et al., 1997*), so daß für die o.g. Studie positive Ergebnisse erwartet werden.

Sollten sich diese Erwartungen bestätigen, ergäben sich im Hinblick auf eine weitflächige Einführung imprägnierter Vorhänge als Malariakontrollmaßnahme vor allem Fragestellungen zu Praktikabilität, finanzieller bzw. logistischer Durchführbarkeit als auch Akzeptanz und Compliance der Anwender. In diesen Punkten erwies sich die Vorhangimprägnierung und -anwendung innerhalb der Studie als sehr vorteilhaft (Siehe oben).

Hier liegt sicherlich auch der wichtigste Vorteil im Vergleich zu imprägnierten Bettnetzen. In einem Gebiet, in dem Bettnetze traditionell keine Verwendung finden, wäre eine ausreichende Akzeptanz der Bevölkerung nur schwer zu erreichen. Hinzu kommt, daß die Netze aufgrund der höheren Anschaffungskosten nicht für jederman zur Verfügung stünden, zumal wirklich jedes Familienmitglied ein eigenes Netz besitzen müßte. Dies beträfe dann vor allem solche Haushalte, die aufgrund ihrer schlechten finanziellen Situation und damit schlechten Baubeschaffenheit des Hauses eine vermehrte Zugänglichkeit für Mücken aufwiesen und dadurch von solchen Netzen am meisten profitieren würden.

Die tatsächliche Eignung imprägnierter Vorhänge als Kontrollmaßnahme zur weitflächigen Anwendung zeigt sich jedoch erst in der eigenständigen Durchführbarkeit der Vorhang-Applikation und -Reimprägnierung durch die Bevölkerung.

Im Hinblick darauf findet derzeit im meso- und holoendemischen Projektgebiet der Versuch der Einführung eines gemeindebasierten, selbständig durchzuführenden Reimprägnierungssystems statt, dessen Ergebnisse momentan noch nicht vorliegen.

6. Literatur

- Aldridge W N (1990)
An assessment of the toxicological properties of pyrethroids and their neurotoxicity.
Critical reviews in toxicology 21: 89-104
- Alonso P L, Smith T, Schellenberg J R, Masanja H, Mwankusye S, Urassa H, Bastos de Azeredo J, Chongela J, Kobero S, Menendez C (1994)
Randomized trial of efficacy of SpF66 vaccine against Plasmodium falciparum malaria in children in southern Tanzania.
Lancet, 344: 1175-81
- Beach R F, Ruebush 2nd T K, Sexton J D, Bright P L, Hightower A W, Breman J G, Mount D L, Oloo A J, (1993)
Effectiveness of Permethrin-impregnated bed nets and curtains for Malaria control in a holoendemic area of Western Kenya.
The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 49: 290-300
- Bermejo A, Veeken H (1992)
Insecticide-impregnated bed nets for malaria control: a review of the field trials.
Bulletin of the World Health Organisation, 70: 293-296
- Binka F N, Kubaje A, Adjuik M, Williams L A, Lengeler C, Maude G H, Armah G E, Kajihara B, Adiamah J H, Smith P G (1996)
Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: a randomized controlled trial.
Tropical Medicine and International Health, 1: 137-138
- Blagoveschensky D, Bregetova N, Monchadsky A (1945)
An investigation on new repellents for the protection of man against mosquito attacks.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 45: 145-150
- Boman W (1995)
How safe are pyrethroid-treated mosquito nets? An evaluation based on the sample of Solfac EW 050.
Public Health (Bayer), 12: 30-35
- Bouma M J, Sondorp H E, van der Kaay H J (1994)
Climate change and periodic epidemic malaria.
Lancet, 343: 1140
- Brinkmann U, Brinkmann A (1991)
Malaria and health in Africa: the present situation and epidemiological trends.
Tropical Medicine and Parasitology, 42: 204-213
- Brun L O, Sales S (1976)
Stage 4 evaluation of four organophosphorus insecticides, OMS-43, OMS-1155, OMS-1197, OMS-1424 applied at 0.2 gm/m² to cotton mosquito nets.
WHO mimeographed document, WHO/VBC 76.630
- Burkot T R, Williams J L, Schneider I (1984)
Identification of Plasmodium falciparum infected mosquitos by a double antibody enzyme-linked immunosorbent assay.
The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 33: 783-788

- Burkot T R, Garner P, Paru R, Nagoro H, Barnes A, McDougall S, Wirtz R A, Campbell G (1990)
Effects of untreated bed nets on the transmission of *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *Wucheria bancrofti* in Papua New Guinea.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 84: 773-779
- Carnevale P, Robert V, Boudin C, Halna J M, Pazart L, Gazin P, Richard A, Mouchet J (1988)
La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides au Burkina Faso. (Abstract)
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales, 81: 832-846
- Carnevale P, Robert V, Snow R, Curtis C, Richard A, Boudin C, Pazart L H, Halna J M, Mouchet J (1991)
L'impact des moustiquaires imprégnées sur la prevalence et la morbidité liée au paludisme en Afrique sub-saharienne. (Abstract)
Annales de la Société Belge de Médecine Tropical, 71: 127-150
- Charlwood J D, Graves P M (1987)
The effect of permethrin-impregnated bednets on a population of *Anopheles farauti* in coastal Papua New Guinea.
Medical and Veterinary Entomology, 1: 319-327
- Choi Han W, Breman J G, Teusch S M, Liu S, Hightower A W, Sexton J D (1995)
The effectiveness of insecticide-impregnated bed nets in reducing cases of malaria infection: a meta-analysis of published results.
The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 52: 377-382
- Crook S E, Baptista A (1995)
The effect of permethrin-impregnated wall-curtains on malaria transmission and morbidity in the suburbs of Maputo, Mozambique.
Tropical and Geographical Medicine, 47: 64-67
- Curtis C F, Myamba J, Wilkes T J (1992)
Various pyrethroids on bednets and curtains. (Abstract)
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 87: 363-370
- Curtis C F, Wilkes T J, Myamba J, Chambika C (1994)
Insecticide impregnated bednets: Comparison of different insecticides and fabrics.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 88: 373-383
- D'Alessandro U, Olaleye B O, McGuire W, Langerock P, Bennett S, Aikins M K, Thomson M C, Cham M K, Cham B A, Greenwood B M (1995)
Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme.
Lancet, 345: 1375-1376
- Darriet F, Robert V, Tho Vien N, Carnevale P (1984)
Evaluation of the efficacy of permethrin impregnated intact and perforated mosquito nets against vectors of malaria.
WHO mimeographed document WHO/VBC/84.899
- Doumbo O, Traore S F, Sow Y, Dembele M, Soula G, Couliabaly A, Dolo A, Sangare O, Koita O, Pichard E (1991)
Impact des rideaux et couvertures imprégnées de perméthrine sur les indices paludométriques et le nombre d'accès palustres par enfant dans un village d'hyperendémie palustre de savane Malienne. Résultats préliminaires de la 1^{re} année d'étude. (Abstract)
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales, 84: 761-774

- Dowling M A, Shute G T (1966)
A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitaemia.
Bulletin of the World Health Organisation, 65: 869-877
- Gensicke F, Mehnert H (1992)
Synthetische Pyrethroide
Wissenschaft und Umwelt (Sonderheft 12.6.92): 65-66
- Gramiccia G, Beales P F (1988)
The recent history of malaria control and eradication.
In: Wernsdorfer W H (Hrsg.)
Malaria. Principles and practice of malariology
Mc Gregor J, Churchill Livingstone, London New York: 1335-1378
- Graves P M, Brabin B J, Charlwood J D, Burkot T R, Cattani J A, Ginny M, Paino J, Gibson F D, Alpers M P (1987)
Reduction in incidence and prevalence of *Plasmodium falciparum* in under-5-year old children by permethrin impregnation of mosquito nets.
Bulletin of the World Health Organisation, 65: 869-877
- Greenwood B M, Bradley A K, Greenwood A M, Bypass P, Jammeh K, Marsh K, Tulloch S, Oldfield F S J, Hayes R (1987)
Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia West Africa.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 81: 478-486
- Habluetzel A, Diallo D A, Esposito F, Lamizana L, Pagnoni F, Lengeler C, Traore C, Cousens S N (1997)
Do insecticide-treated curtains reduce all-cause child mortality in Burkina Faso?
Tropical Medicine and International Health, 2: 855-862
- Hagan P, Chauhan V (1997)
Ronald Ross and the Problem of Malaria.
Parasitology Today, 13: 290-295
- Harper P A, Lisansky E T, Sasse B E (1947)
Malaria and other insect-borne diseases in South Pacific campaign 1942-1945.
The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 27: 1-68
- He F, Sun J, Han K, Wu K, Yao P, Wang S, Liu L (1988)
Effects of pyrethroid insecticides on subjects involved in packaging pyrethroids.
British journal of industrial medicine, 45: 548-551
- Heuschkel C, von Sonnenburg F, Weis P, Korte R (1995)
Malaria Control in the Framework of Primary Health Care (GTZ): 1-9
- Hossain M I, Curtis C F (1989)
Permethrin-impregnated bednets: behavioral and killing effects on mosquitos.
Medical and veterinary entomology, 3: 367-376
- Jaenson T G T, Gomes M J, Barreto dos Santos R C, Petrarca V, Fortini D, Evora J, Crato J (1994)
Control of endophagic *Anopheles* mosquitos and human malaria in Guinea Bissau West Africa by use of permethrin-treated bed nets.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 88: 620-624
- Kilian A H D (1995)
Malaria Control in Kabarole & Bundibugyo Districts Western Uganda.
unpublished report (GTZ)

- Kilian A H D, Prislín I, Kabagambe G, Byamukama W, Jelinek T, Mpigika G, von Sonnenburg F (1997)
In-vivo resistance of Plasmodium falciparum to chloroquine, sulphadoxine-pyrimethamine and co-trimoxazole in Kabarole und Bundibugyo Districts, Uganda.
unpublished report (GTZ)
- Kilian A H D (1998)
Compariason of the effektiveness of cyfluthrin impregnated curtains to reduce malaria morbidity in two areas with differing transmission intensity in Kabarole Distrikt, Uganda
unpublished report (GTZ)
- Korte R, Proell E (1996)
Doktorarbeiten und wissenschaftliches Arbeiten in Entwicklungsländern.
In: Knobloch J (Hrsg.) Tropen- und Reisemedizin
Gustav Fischer Verlag, Jena: 667-678
- Lang W (1996)
Malaria.
In: Lang W (Hrsg.) Tropenmedizin in Klinik und Praxis 2.Aufl.
Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 7-33
- Lin Y J (1985)
Investigation of Plasmodium infection in populations using and not using mosquito nets.
Journal of Parasitology and Parasitic diseases, 3: 247
- Lindsay S W, Gibson M E, (1988)
Betnets revisited - old idea new angle.
Parasitology Today, 4: 270-272
- Lines J D, Myamba J, Curtis C F (1987)
Experimental hut trials of permethrin impregnated mosquito nets and eaves curtains against malaria vectors in Tanzania.
Medical and Veterinary Entomology, 1: 37-51
- Li Z Z, Zhang M C, Wus Y G, Zhong B L, Lin G Y, Huang H (1989)
Trial of deltamethrin-impregnated bed nets for the contro of malaria transmitted by Anopheles sinensis and Anopheles anthropophagus.
The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 40: 356-359
- Lyimo E O, Msuya F H M, Rwegoshora R T, Nicholson E A, Mnzava A E P, Lines J D, Curtis C F (1991)
Trial of pyrethroid impregnated bed nets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 3. Effects on the prevalence of malaria, parasitaemia and fever.
Acta Tropica, 49: 157-163
- Macdonald G. (1955)
The measurement of malaria transmission.
Proceedings of the Royal Society of Medicine, 48: 295-301
- Magesa S M, Wilkes T J, Mnzava A E P, Njunwa K J, Myamba J, Kivuyo M D P, Hill N, Lines J D, Curtis C F (1991)
Trial of pyrethroid-impregnated bed nets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 2. Effects on the malaria vector population.
Acta tropica, 49: 97-108
- Majori G, Sabatinelli G, Coluzzi M (1987)
Efficacy of permethrin-impregnated curtains for malaria vector control.
Medical and Veterinary Entomology, 1: 185-192

- Matsumura F (1975)
Toxicology of insecticides.
Plenum Press, New York, London 1975
- Msuya F H M, Curtis C F (1991)
Trial of pyrethroid impregnated bednets in an area of Tanzania holoendemic for malaria
Part 4. Effects on incidence of malaria infection.
Acta Tropica 49: 165-171
- Mutinga M J, Renapurkar D M, Wachira D W, Mutero C M, Basimike M (1992)
Evaluation of the residual efficacy of permethrin-impregnated screens used against mosquitoes in Marigat, Baringo District, Kenya.
Tropical Medicine and Parasitology, 43: 277-281
- Mutinga M J, Mnzava A, Kimokoti R, Nyamori M, Ngindu A M (1993)
Malaria prevalence and morbidity in relation to the use of permethrin-treated wall cloths in Kenya.
East African Medical Journal, 70: 756-762
- Nájera J A, Liese B H, Hammer J (1992)
Malaria - New patterns and perspectives.
World Bank technical paper No. 183, The World Bank, Washington
- Nabarro D N, Tayler E M (1998)
The "Roll back Malaria" Campaign.
Science, 280: 2067-2068
- Nevill C G, Some E S, Mung'ala V O, Mutemi W, New L, Marsh K, Lengeler C, Snow R W (1996)
Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria on the Kenyan coast.
Tropical Medicine and International Health, 1: 139-146
- Oloo A J, Mudegu J V, Ngare D K, Ogutu R O, Ondijo S O, Odada P S, Adungo N I, Githeko A K, Ekisa W S, Mahadevan S (1993)
The effect of Permethrin impregnated sisal curtains on vector density and malaria incidence: a pilot study.
East African Medical Journal, 70: 475-477
- Oloo A J, Githeko A, Adungo N I, Karanja D, Vulule J, Kisia-Abok I, Seroney I, Ayisi J, Ondijo S, Koech D K, Abdullah M S (1996)
Field trial of permethrin impregnated sisal curtains in malaria control in western Kenya
East African Medical Journal, 73: 735-740
- Perger G, Szadkowski D (1994)
Wirkungsweise und Toxikologie von Pyrethroiden mit besonderer Berücksichtigung des berufsbedingten Expositionsrisikos.
Deutsches Ärzteblatt, 91: B803-B806
- Pietra Y, Procacci P G, Sabatinelli G, Kumlien S, Lamizana L, Rotigliano G (1991)
Impact de l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine sur le paludisme dans une zone rurale de haute transmission au Burkina Faso. (Abstract)
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales, 84: 375-385
- Port G R, Boreham P F L (1982)
The effect of bednets on feeding by *Anopheles gambiae* Giles (Diptera: Culicidae).
Bulletin of Entomological Research, 72: 483-488

- Procacci P G, Lamizana L, Kumlien S, Habluetzel A, Rotigliano G (1991)
Permethrin-impregnated curtains in malaria control.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 85: 181-185
- Procacci P G, Lamizana L, Pietra V, Di Rosso C, Rotigliano G (1991)
Utilization de rideaux impregnes de permethrine par les habitants d'une communaute rurale du Burkina Faso. (Abstract)
Parasitologia, 33: 93-98
- Rabarison P, Ramambanirina L, Laventure S, Lepers J P, Jambou R, Roux J (1997)
Impact des rideaux impregnes de deltamethrine sur les plateaux de Madagascar. (Abstract)
Sante, 7: 39-45
- Rozendaal J A (1989)
Impregnated mosquito nets and curtains for self-protection and vector control.
Tropical Disease Bulletin, 89: R1-R40
- Rozendaal J A, Voorham J, Van Hoof, J P M, Oostburg B F J (1989)
Efficacy of local mosquito nets treated with permethrin in Surinam.
Medical and Veterinary Entomology, 3: 353-365
- Scherb H, Weigelt E (1994)
Statistische Deskription von Gesundheitsbeschwerden nach Pyrethroidexposition.
Gesundheitswesen, 56: 622-628
- Sexton J D, Ruebush T K, Brandling-Bannett A D, Breman J G, Roberts J M, Odera J S, Were J O B (1990)
Permethrin-impregnated curtains and bed-nets prevent malaria in western Kenya.
The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 43: 11-18
- Shepard D S, Ettling M B, Brinkmann U, Sauerborn R (1991)
The economic cost of malaria in Africa.
Tropical Medicine and Parasitology, 42: 199-203
- Snow R W, Jawara M, Curtis C F (1987)
Observations on *Anopheles gambiae* Giles s.l. during a trial of permethrin treated bednets in the Gambia.
Bulletin of Entomological Research, 77: 279-286
- Snow R W, Lindsay S W, Hayes R J, Greenwood B M (1988a)
Permethrin-treated bed nets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 82: 838-842
- Snow R W, Rowan K M, Lindsay S W, Greenwood B M (1988b)
A trial of bed nets (mosquitonets) as malaria control strategy in a rural area of The Gambia, West Africa.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 82: 212-215
- Snow R W, Bastos de Azevedo I, Lowe B S, Kabiru E W, Nevill C G, Mwankusye S, Kassiga G, Marsh K, Teuscher T (1994)
Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in East Africa.
Acta Tropica, 57: 289-300
- Statistics department
Ministry of Finance and Economic planning
Entebbe, Uganda, April 1994.
The 1991 Population and Housing Census
National Summary / Uganda

- Steffen R, Fuchs F, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhaut P, Philips-Howard P, Nevill C, Sturchler D (1993)
Mefloquine compared with other malaria prophylactic regimes in tourists visiting East Africa.
Lancet, 341: 1299-1303
- Sturchler D, Mittelholzer ML, Kerr L (1993)
How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar ?
Drug Safety, 8: 160-168
- The World Health Report (1997)
Conquering suffering, Enriching humanity
WHO Geneva 15-20
- Trape J F, Zoulani A, Quinet M C (1987)
Assessment of the incidence and prevalence of clinical malaria in semi-immune children exposed to intense and periannual transmission.
American Journal of Epidemiology, 126: 193-201
- Vijverberg H P M, van den Bercken J (1990)
Neurotoxic effects and the mode of action of pyrethroid insecticides.
Critical reviews in toxicology, 21: 105-126
- Wernsdorfer W H (1994)
Epidemiology of drug resistance in malaria.
Acta tropica, 56: 143-156
- Wirtz R A, Burkot T R, Graves P M, André R G (1987)
Field evaluation of enzyme-linked immuno-absorbent assay for *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* sporozoites in mosquitos from Papua New Guinea .
Journal of Medical Entomology, 24: 43-437
- WHO (1981)
Resistance of vectors of diseases to pesticides: present status.
WHO Technical Report Series, 35: 143-148
- WHO (1985)
Safe use of pesticides. Ninth Report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control.
WHO Technical Report Series, 720: 1-60
- WHO (1990)
Permethrin.
WHO Environmental Health Criteria, 94: 125
- WHO (1991)
Safe use of pesticides. Fourteenth Report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control.
WHO Technical Report Series, 813: 1- 10
- WHO (1991a)
International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies.
CIOMS Geneva 1991
- WHO (1994)
World malaria situation in 1992.
Weekly epidemiological record, 42: 309-314
- WHO (1995)
Vector control for malaria and other Mosquito-borne diseases.
WHO Technical Report series, 857: 1-45

WHO (1996)

World malaria situation in 1993.

Weekly epidemiology record, 3: 17-22

World Bank (1993)

World Development Report 1993; Investing in Health.

New York, Oxford University Press 1993: 27

Yadav R S, Sharma V P (1994)

Impregnated bednet trials in Orisa, India.

VIII. International Congress of Parasitology, Izmir, 10.-14. October 1994

Yadava R L, Rao C K, Biswas H (1996)

Field trial of cyfluthrin as an effective and safe insecticide for control of malaria vectors in triple insecticide resistant areas. (Abstract)

Journal of Communicable Diseases 28: 287-298

7. Anhang

7.1. Tabellarische Darstellung der entomologischen Ergebnisse

a) Sporozoitenraten

Darstellung der im Labor mittels PCR untersuchten sowie der als sporozoitenpositiv Anophelinen und Berechnung Sporozoitenraten

b) PF-Ergebnisse

Darstellung der per Pyrethrum-Fang gefangenen Anophelinen pro Nacht und Dorf sowie der in den jeweiligen Häusern lebenden Personen und Berechnung der innerhäuslichen Vektorendichte

c) HKF-Ergebnisse

Darstellung der durch Hautkontakt-Fang erhaltenen Anophelinen pro Nacht und Dorf und Berechnung der Vektorstichrate

a)

Zeit- punkt	Sporozoitenraten											
	Intervention						Kontrolle					
	A. gambiae			A. funestus			A. gambiae			A. funestus		
	N	N pos	% pos	N	N pos	% pos	N	N pos	% pos	N	N pos	% pos
Zu Studien- beginn	213	38	17,8	36	5	13,8	21	5	23,8	27	4	14,8
Nach 6 Monaten	185	5	2,7	35	1	2,9	89	4	4,5	154	3	1,9

b)

Zeit Punkt	Dorf / Gebiet	Innerhäusliche Vektorendichte				
		Spezies			Pers. / Haus	Dichte
		A. gambiae	A. funestus	Gesamte A.		
Zu Studienbeginn	421	4	2	6	17	0,35
	422	2	55	57	9	6,33
	423	24	17	41	10	4,19
	424	13	15	28	15	1,87
	Ø (Kontr.)					3,19
	409	76	22	98	14	7,00
	410	9	3	12	19	0,63
	411	74	3	77	25	3,08
	412	62	12	74	13	5,69
	Ø (Interv.)					4,10
Nach 3 Monaten	421	215	38	253	14	18,07
	422	89	79	168	14	12,00
	423	29	13	42	11	3,82
	424	35	48	83	16	5,19
	Ø (Kontr.)					9,77
	409	0	0	0	13	0
	410	11	1	12	19	0,63
	411	56	10	66	25	2,64
	412	30	1	31	15	2,07
	Ø (Interv.)					1,34
Nach 6 Monaten	421	90	39	129	12	10,75
	422	89	229	318	16	19,88
	423	26	81	107	11	9,73
	424	447	105	552	18	30,67
	Ø (Kontr.)					17,76
	409	13	3	16	10	1,60
	410	32	6	38	14	2,71
	411	88	33	121	23	5,27
	412	37	7	44	15	2,93
	Ø (Interv.)					3,13

c)

Zeit-Punkt	Unters.-gebiet	Dorf	Innerhäusliche Vektorstichrate			
			Spezies			Ø Stichrate
			A. gambiae	A. funestus	Gesamte A.	
Zu Studienbeginn	Kontr.	421	1	3	4	2,75
		422	1	0	1	
		423	1	1	2	
		424	2	2	4	
		gesamt	5	6	11	
	Interv.	409	0	0	0	2,00
		410	4	1	5	
		411	2	1	3	
		412	0	0	0	
		412*	-	-	-	
		gesamt**	6	2	8	
Nach 5 Wochen	Kontr.	421	6	0	6	4,25
		422	4	1	5	
		423	4	2	6	
		424	0	0	0	
		gesamt	14	3	17	
	Interv.	409	0	0	0	0,25
		410	0	0	0	
		411	0	1	1	
		412	0	0	0	
		412*	3	0	3	
		gesamt	0	1	1	
Nach 10 Wochen	Kontr.	421	23	4	27	8,00
		422	3	0	3	
		423	1	0	1	
		424	0	1	1	
		gesamt	27	5	32	
	Interv.	409	0	0	0	1,75
		410	1	0	1	
		411	4	0	4	
		412	2	0	2	
		412*	13	0	13	
		gesamt	7	0	7	

Zeit- Punkt	Unters.- gebiet	Dorf	Innerhäusliche Vektorstichrate			
			Spezies			Ø Stichrate
			A. gambiae	A. funestus	Gesamte A.	
Nach 16 Wochen	Kontr.	421	26	16	42	26,00
		422	10	8	18	
		423	26	12	38	
		424	6	0	6	
		gesamt	68	36	104	
	Interv.	409	0	0	0	20,25
		410	22	3	25	
		411	43	12	55	
		412	1	0	1	
		412*	4	0	4	
		gesamt**	66	15	81	
Nach 25 Wochen	Kontr.	421	25	21	46	56,25
		422	12	38	50	
		423	9	65	74	
		424	51	4	55	
		gesamt	97	128	225	
	Interv.	409	23	0	23	40,75
		410	60	3	63	
		411	57	11	68	
		412	9	0	9	
		412*	29	0	29	
		gesamt	149	14	163	

* innere Kontrolle: Fangergebnisse eines im Interventionsdorf 412 gelegenen Hauses ohne Vorhangbenutzung

** Gesamtfang: beinhaltet nicht die innere Kontrolle

7.2. Verwendete Fragebögen

- a) Haushaltfragebogen
- b) Fragebogen für die Querschnittsuntersuchungen
(Kontrolle der asymptomatischen Reinfektionen)
- c) Fragebogen für die wöchentlichen Besuche durch den
Dorfgesundheitsarbeiter
(aktive Fallkontrolle der symptomatischen Reinfektionen)
- d) Fragebogen für selbständige Besuche beim
Dorfgesundheitsarbeiter
(passive Fallkontrolle der symptomatischen Reinfektionen)
- e) Fragebogen für selbständige Besuche in der
Gesundheitsstation
(passive Fallkontrolle der symptomatischen Reinfektionen)
- f) Laborbogen zum Eintragen der mikroskopischen Ergebnisse

a)

Curtain Study - Household Questionnaire

Village: _____ Code: _____ Date of survey: _____._____.94

Household Number: ____/____

Name of head of household: _____

Occupation of head of household:

___ farmer/peasant; ___ civil servant; ___ businessman/woman; ___ employee
___ unemployed; ___ other

Sex: ___ M; ___ F Age: ___ years

Ethnic Group: ___ mutooro; ___ mukonjo; ___ mukiga; ___ mufumbira; ___ other

Number of persons living permanently in the household: ____

Number of children under 10 years of age: ____

House and household characteristics:

Roof: ___ tin; ___ thatched; ___ tiles

Space between wall and roof: ___ closed; ___ open

Walls: ___ plastered ___ mudded; ___ grass

Windows: ___ glass; ___ wood; ___ reed; ___ nothing

Wiremesh: ___ yes; ___ no; ___ only some

Ventilators: ___ screened; ___ not screened; ___ not there

Latrine: ___ sheltered; ___ not sheltered ___ no latrine;

Source for water: ___ river/creek; ___ protected well / spring / borehole;

___ pool (stagnant); ___ other;

Does a radio exist in the household? ___ yes; ___ no;

Does the household have any form of transport? ___ yes; ___ no;

if yes, which ones: bicycle: ___ motorcycle: ___ car: ___

does the household own animals? ___ yes; ___ no;

if yes, cows: ___ (state number) goats/sheep: ___ chicken / duck: ___

turkey: ___ pigs: ___ other: ___

do you own land? ___ yes; ___ no

if yes, how many acres?: _____

if no, do you hire or use somebody else's land: ___ yes; ___ no

how many acres? _____

b)

Curtain Study - Survey Form children

ID Number: ____/____/____

Date of Survey: ____/____/9 Survey Number: ____

Name: _____

Ethnic Group: ____ Mutooro; ____ Mufumbira; ____ Mukonjo; ____ Muchiga; ____ other

Sex: ____ M; ____ F; Date of Birth: ____/____/19____ Age: ____ years
____ months

1. When was the child last seen by the VHW Date: ____/____/____

2. Has the child had a fever in the last week (7 days) ____ yes; ____ no;

3. Has the child taken any malaria medicine in the last week (7 days)?:
____ yes; ____ no;4. Is the child sick with fever right now (today or yesterday):
____ yes; ____ no; ____ don't know

Measurements:

Temperature: right: ____ . ____ ° C left: ____ . ____ ° C

Weight: ____ . ____ kg Height: ____ . ____ cm

Weight 2* ____ . ____ kg (weight of adult w/o baby)

Clinical diagnosis:

Palmar pallor: none:____; some:____; severe:____

Examiner: _____

c)

Curtain Study - Weekly Monitoring Form

ID-Number _____/_____/_____

Village: _____

Date: ____/____/____

Name: _____

Child is: ___ present;
 ___ not present, but around;
 ___ out of village (does not sleep in HH for some days)
 Since ___ days, expected back in ___ days
 ___ sick, admitted to hospital
 Which hospital _____ since when _____
 ___ has permanently shifted to other place, since _____
 other _____

Has the child been sick with fever during last week (7 days):

☐ yes; ☐ no ☐ not applicable

if yes: was it seen by VHW ? yes; no, when

was it seen by Health Unit ? yes; no when

was it seen by somebody else ? ☐ yes; ☐ no Who _____
When _____

Did the child receive any antimalaria treatment during last week ? ____ yes; ____ no

Did the child receive any medicine against fever ? _____ yes; _____ no

Is the child currently sick with fever (today): ____ yes; ____ no

if yes, does it have also:

☐ failure to feed	☐ vomiting
☐ diarrhea	☐ cough
☐ rash	
☐ other:	

Always take temperature !

If temperature 37.5 or more or if the child is reported sick, take a slide

Temp: _____. ____ °C Slide taken: ____ yes; ____ no
Result: ____ positive; ____ negative

Treatment given: _____
dosage: _____

VHW: _____

d)

Curtain Study - Unexpected Visit Form for fever episodes

ID-Number ____ / ____ / ____

Village: _____

Date: ____ / ____ / ____

Name: _____

 Child is accompanied by: _____ (relationship)

For this disease episode (fever) this: ____ first visit; ____ 2. visit; ____ 3. visit

Since when is the child sick with fever: _____ date

 Does it have also: ____ failure to feed ____ vomiting
 ____ diarrhea ____ cough
 ____ rash
 ____ other: _____

Has the child already been given any antimalarial treatment ?

____ yes; ____ no; ____ don't know

if yes, which: _____, when, date: ____ / ____ / ____

how many tablets : ____ (number)

Has the child already been given any other treatment ?

____ yes; ____ no; ____ don't know

if yes, which: _____, since when: _____

Temp: ____ . ____ °C

Slide taken: ____ yes; ____ no

Result: ____ positive; ____ negative

Treatment given: _____

Dosage: _____

VHW: _____

e)

Curtain Study - Health Unit Form for fever episodes

ID-Number ____ / ____ / ____

Village: _____

Date: ____ / ____ / ____

Name: _____

Child is accompanied by: _____ (relationship)

Child was sent by VHW: ____ yes; ____ no

For this disease episode (fever) this: ____ first visit; ____ 2. visit; ____ 3. visit

Since when is the child sick with fever: _____ (number of days or hours if applicable)

Does it have also: ____ failure to feed ____ vomiting

____ diarrhea ____ cough

____ rash

____ other: _____

Has the child already been given any antimalarial treatment ?

____ yes; ____ no; ____ don't know

if yes, which: _____, when, date: ____ / ____ / ____

how many tablets: ____ (number)

Has the child already been given any other treatment ?

____ yes; ____ no; ____ don't know

if yes, which: _____, when: _____

Temp: ____ . ____ °C

Slide taken: ____ yes; ____ no

Result: ____ positive; ____ negative

Treatment given: _____

Dosage: _____

Staff: _____

f)

Curtain study - Lab results central laboratory

Village number:

Sheet:____

Examiner: _____

[illegible]

8. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich auf Ehrenwort durch eigenhändige Unterschrift, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ausschließlich unter Benutzung der aufgeführten Hilfsmittel und unter Beachtung der Hinweise meines Betreuers angefertigt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Gießen, den 3. Dezember 2000

Thomas Knut Köhler

9. Danksagung

Diese Studie wurde im Rahmen eines kooperativen Projekts zwischen dem Gesundheitsministerium Ugandas, repräsentiert durch den District Medical Officer Kabarole District, dem GTZ-unterstützten Projekt "Basic Health Services Western Uganda" in Fort Portal, der Bayer AG, dem Institut für Tropen- und Infektionskrankheiten der Universität München und dem WHO Pesticide Evaluation Scheme, Genf durchgeführt.

Mein Dank gilt allen daran Beteiligten, ohne die diese Studie nicht zustande gekommen wäre.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Dr. Korte für die Überlassung des Themas und seine Betreuung bedanken.

Sehr dankbar bin ich auch meinem „vor Ort“-Betreuer vor Dr. Kilian, der nicht nur in Uganda, sondern auch danach den Kontakt zu mir aufrecht erhielt und wichtige Ergebnisse, Denkanstöße und Tips an mich weitergab.

Ebenfalls danke ich meinem statistischen Betreuer Wolfgang Pabst für seine kompetente Unterstützung bei der Datenauswertung.

Mein Dank gilt weiterhin dem gesamten Personal des GTZ-Basic Health Projects, Fort Portal, insbesondere dem Teamleiter Mr. Tom Rubaale, dem GTZ Consultant Dr. Bannet Ndyabangi, dem Logistics Officer Joseph Baguma und den Sekretärinnen Regina Aliraake und Shamim Hussein. Edson Nyesigye möchte ich für die tagelange Unterstützung danken, den Computer wieder in Gang zu bekommen! Mercedes Mock möchte ich danksagen für den stets netten Beistand bei all unseren Problemen!

Vielen Dank an John Yocha, James Katamanya und Joseph Wamaani für Einblicke in das Vektorgeschehen!

Danke besonders auch an die Mitglieder des Untersuchungsteams Wilson Byamukama, Laurance Asimwe, Grace Maramba, Vincent Bagenda und Rose Kabasinguzi für die schönen und heiteren Stunden der Zusammenarbeit.

Auch Mughusu Ezekiel und Julius Mibiri gebührt mein Dank für das Lesen der zahlreichen Objektträger.

Den Dorfgesundheitsarbeitern möchte ich meinen Dank für die kontinuierliche Mitarbeit und Dorfbetreuung und aussprechen.

Danke nicht zuletzt auch an die Bevölkerung der Studiendörfer für die kooperative, geduldige Teilnahme an den Untersuchungen.

10. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name:	Köhler
Vorname:	Thomas Knut
Geburtsdatum und -ort:	9.6.1973 in Stollberg
Familienstand:	ledig

Schulbildung

1980 - 1989	Besuch der polytechnischen Oberschule Pestalozzi in Zwickau
1989 - 1990	Besuch des Paul-Natrop-Gymnasiums in Berlin-Schöneberg
1990	Besuch des Goethe-Gymnasiums in Kassel
1990 - 1993	Besuch des Herder-Gymnasiums in Gießen mit Abschluß der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulbildung

1993 - 2000	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
-------------	--