

**Epidemiologische Analyse der Malariaprävalenz
schwangerer Frauen in einem zentralafrikanischen
Endemiegebiet**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jäckle, Mario Julian

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. P. G. Kremsner

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. A. Rieger

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG.....	6
1.1. Malaria.....	6
1.1.1. Epidemiologie und Geschichte	6
1.1.2. Übertragung.....	9
1.1.3. Krankheitsbild	11
1.1.4. Malaria in der Schwangerschaft.....	13
1.1.5. Saisonale und jährliche Transmission.....	22
1.2. Beschreibung des Studienortes	22
1.2.1. Gabun und Fougamou	22
1.2.2. Geographie und Wetter.....	25
1.2.3. Schwangerschaftsvorsorge.....	26
1.3. Fragestellung, Hypothesen und Studienziel.....	28
2. STICHPROBE, MATERIALIEN UND METHODEN	30
2.1. Stichprobenerhebung	30
2.2. Datenerhebung und Studiendesign.....	31
2.3. Labormethoden	31
2.3.1. Reagenzien	31
2.3.2. Methoden.....	32
2.4. Definitionen und Gruppeneinteilungen	34
2.5. Ethische Aspekte	37
2.6. Statistische Analyse.....	38
3. ERGEBNISSE.....	40
3.1. Deskriptive Analyse	40
3.1.1. Demographische Daten	40
3.1.2. Malariaprävalenz in den Jahren 2008 bis 2011.....	43
3.1.3. Malariaprävalenz in den Monaten der Jahre 2008-2011	43
3.1.4. Zusammenfassung der Malariaprävalenzen pro Monat über die Jahre 2008-2011	45
3.1.5. Analyse der Risikogruppen.....	47
3.2. Konfirmatorische Analyse	55
3.3. Zusätzliche Aspekte	59

3.3.1. Saisonalität in Fougamou?	59
4. DISKUSSION	61
4.1. Probanden, Materialien und Methoden	62
4.1.1. Studiendesign, Datenkollektion und Stichprobe	62
4.1.2. Labormethoden.....	64
4.2. Ergebnisse	65
4.2.1. Malariaprävalenzen	65
4.2.2. Hypothese 1: Die Parität ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft	67
4.2.3. Hypothese 2: Das Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.....	69
4.2.4. Hypothese 3: Die Jahreszeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft	71
4.2.5. Hypothese 4: Das Gestationsalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.....	72
4.3. Schlussfolgerungen und klinische Relevanz	74
5. ZUSAMMENFASSUNG	78
6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN.....	79
6.1. Abbildungsverzeichnis	79
6.2. Tabellenverzeichnis	80
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	81
8. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	87
9. VERÖFFENTLICHUNGEN.....	88
10. DANKSAGUNG	88

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CFA-Franc	Zentralafrikanische Franc (französisch: Franc de la Coopération Financière en Afrique Centrale)
CI	Konfidenzintervall (englisch: Confidence Interval)
CMF	Medizinzentrum von Fougamou (französisch: Centre Médicale de Fougamou)
CNAMGS	Nationale Kasse der Krankenversicherung und der sozialen Sicherheit (französisch: Caisse Nationale d'Assurance Maladie et de Garantie Sociale)
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
EIR	Entomologischen Inokulationsrate (englisch: Entomological Inoculation Rate)
Hb	Hämoglobinwert
IPTp	Intermittierende präventive Behandlung in der Schwangerschaft (englisch: Intermittent Preventive Treatment in pregnancy)
IST	Screening nach einer Malariainfektion mittels eines RDTs bei den geplanten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen und Gabe einer effektiven Therapie bei Positivität des RDTs (englisch: Intermittent Screening and Treatment)
ITNs	Insektizid imprägnierte Moskitonetze (englisch: Insecticide Treated bedNets)
LBW	Niedriges Geburtsgewicht (englisch: Low Birth Weight)
MIPPAD	Malaria in der Schwangerschaft, präventive und alternative Medikamente (englisch: Malaria In Pregnancy Preventive Alternative Drugs)
<i>N</i>	Anzahl
OR	Odds Ratio
<i>p</i>	<i>p</i> -Wert
<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion (englisch: Polymerase Chain Reaction)
<i>PfEMP1</i>	Erythrozytenspezifische Parasitenproteine (englisch: <i>Plasmodium falciparum</i> Erythrocyte Membrane Protein 1)
PMI	Schutz für Mutter und Kind (französisch: Protection Maternelle et Infantile)
RDTs	Schnelltests (englisch: Rapid Diagnostic Tests)
SP	Sulfadoxine-Pyrimethamine
VAR2CSA	Variierendes Oberflächenantigen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)

1. EINLEITUNG

1.1. Malaria

1.1.1. Epidemiologie und Geschichte

Malaria ist mit einer Inzidenz von schätzungsweise 149 bis 247 Millionen klinischen Erkrankungen und 655 000 Sterbefällen pro Jahr, neben AIDS und Tuberkulose, eine der drei weltweit bedeutendsten Infektionskrankheiten [1]. Rund die Hälfte der Weltbevölkerung galt 2010 dem Risiko Malaria ausgesetzt. Dies entspricht 3,3 Milliarden Menschen, wobei Kinder unter 5 Jahren und schwangere Frauen besonders gefährdet sind [1]. Ungefähr 81% der Fälle ereignen sich in Afrika südlich der Sahara sowie weitere 13% in Süd-Ost-Asien [1]. In Europa konnten 2011 noch 176 ortsständige Fälle gezählt werden [1]. Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die globale Verteilung der Malaria.

Für präventive und therapeutische Maßnahmen zur Bekämpfung der Malaria gab der Global Fund im Jahr 2011 eine Summe von 2 Milliarden US-\$ aus [1].



Abb. 1: Globale Verteilung der Malariaendemiegebiete (WHO, 2010)

Blau: Malariarisikogebiete; hellblau: begrenztes Risiko der Transmission; weiß: keine Gefahr der Transmission.

Malaria - früher bezeichnet als Wechselfieber - kann bis in die Antike zurückverfolgt werden, wobei Hippocrates als erster Verfasser einer genaueren Beschreibung der Erkrankung unter den abendländischen Schriftstellern gilt [2]. Das Wort „Malaria“ hat seinen Ursprung im Italienischen und heißt wörtlich übersetzt „schlechte Luft“. Man vermutete ursächlichen Zusammenhang zwischen aufsteigenden Dämpfen tiberianischer Sümpfe und periodischen Fiebertattacken [2]. Äquivalent hierzu wurde in Frankreich besagtes Krankheitsbild als „paludial“ (=sumpfig) bezeichnet, woraus sich die französische Krankheitsbezeichnung „paludisme“ ableitet (latein: Palus = Sumpf) [3]. Nachdem 1879 ein Bakterium für die Krankheitsursache verantwortlich gemacht wurde, gelang es Charles Louis Alphonse Laveran erstmals im Jahre 1880 sich bewegende Teilchen bei der Blutuntersuchung eines Patienten mit Wechselfieber auszumachen und klassifizierte sie folgerichtig als Parasiten [3]. Der schottische Arzt Ronald Ross vermutete Moskitos als Vektor, zeigte dies zuerst bei Kanarienvögeln und identifizierte später die Spezies *Anopheles* als Überträger bei Menschen [4]. Bis zum Ende des neunzehnten Jahrhunderts kam Malaria in Nordamerika, Russland und Europa vor. Im mittleren Osten, China und dem indischen Subkontinent reduzierten sich die Fallzahlen, wohingegen sich die Lage in den Tropen verschlechterte und die Zahl der Malariafälle infolgedessen weltweit anstieg [2, 3].

Betrachtet man die epidemiologische Verteilung der Malaria (siehe Abb 1), so fällt auf, dass der Großteil der Endemiegebiete in den ärmsten Ländern der Welt liegt. Daraus kann man schlussfolgern, dass sozioökonomische Faktoren mit der Epidemiologie der Malaria assoziiert sein könnten. Letztendlich ist eine Vielzahl an Einzelfaktoren im Wechselspiel zwischen „Mensch - Vektor - Parasit“ von epidemiologischer Bedeutung und stellen Hauptangriffspunkte bei der Bekämpfung der Malaria dar. Um diesem globalen Gesundheitsproblem entgegenzutreten, entwickelte die Weltgesundheitsorganisation (WHO, englisch: World Health Organization) Programme wie das *Global Eradication Programme*,

welches zwischen 1959 und 1969 erste Erfolge erzielte. Standbein dieser Kampagne war das Aussprühen des Insektizids Dichlordiphenyltrichlorethan, auch bekannt unter der Abkürzung „DDT“. Das Insektizid kam im tropischen Afrika nicht zum Einsatz, sodass die Brisanz der Malaria in Afrika südlich der Sahara bestehen blieb [5]. Später entstand das *Roll Back Malaria Programme*, welches vorsah, die weltweite Malariainzidenz vom Stand des Jahres 2000 bis zum Jahre 2010 um 50% zu senken. Dieses Ziel konnte nicht erreicht werden. Die Reduktion der Malaria betrug 17% und die Mortalität verringerte sich um 25%. Ursache des Scheiterns oder vielmehr Schwierigkeiten bei der Bekämpfung der Malaria sind in der Resistenzbildung der Parasiten gegen Therapeutika sowie in den Resistenzen des Vektors gegen Insektizide zu sehen [3, 6]. Für das Jahr 2015 wird eine Reduktion der Malariafälle um 75%, eine Verringerung der Anzahl von Malariatoten gegen Null und die Ausrottung der Malaria in 10 weiteren Ländern angestrebt. Für die Reduktion der Malariainzidenz und Mortalität ist weiterhin das Jahr 2000 als Ausgangspunkt zu sehen und für die Ausrottung der Malaria in 10 weiteren Ländern das Jahr 2008 [1].

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Malariabekämpfung, wie zuvor angesprochen, an den drei Faktoren „Mensch - Vektor - Parasit“ und deren Wechselwirkungen orientiert. Dazu gehören individuelles Fallmanagement, wie effiziente Diagnostik und Therapie der Erkrankung, Zugang zu präventiven Maßnahmen, wie insektizid imprägnierte Moskitonetze (ITNs, englisch: Insecticide Treated bedNets) und Aussprühen von Insektiziden in Wohnräumen [1, 7]. Der klinisch am weitesten vorangeschrittene Impfstoffkandidat RTS,S/AS01 (rekombinanter Proteinimpfstoff) befindet sich in Phase 3 und zeigte nach ersten Veröffentlichungen im Dezember 2012 eine Reduktion der Malariainzidenz von rund 30% [1, 8]. Aktuell stellt Malaria jedoch weiterhin eine große Bedrohung für Großteile der Weltbevölkerung dar, deren Bekämpfung eine große Herausforderung und Aufgabe der internationalen Gesundheitspolitik ist.

1.1.2. Übertragung

1.1.2.1. Vektoren

Für die Malariatransmission sind hauptsächlich Stechmücken der Gattung *Anopheles* verantwortlich. Diese beinhaltet ungefähr 420 Arten, wobei weltweit zirka 40 als Malariaüberträger beim Menschen in Frage kommen. Hauptnahrungsmittel der Anophelesmücke sind Fruchtsäfte. Zur Fortpflanzung braucht die weibliche Anopheles mindestens eine Blutmahlzeit menschlicher oder tierischer Herkunft und stehende Gewässer, wie Astlöcher oder Hufabdrücke, in welche die Stechmücke 50 bis 200 kleine, schwarzgefärbte Eier legt. Die Entwicklung der Larven dauert bei warmen Temperaturen 5 bis 14 Tagen. Obwohl Regenfälle hauptsächlich Brutplätze bilden, können große Regenfälle diese auch auschwemmen und bestimmen das Vektorvorkommen charakteristisch [9].

1.1.2.2. Plasmodien und deren Lebenszyklus

Plasmodien sind einzellige Parasiten der Gattung *Apikomplexa*. Es sind bislang 200 Arten bekannt, welche wirtsspezifisch parasitieren. Dazu gehören hauptsächlich Säugetiere und Reptilien sowie die dazu korrespondierenden Vektoren. Von den fünf humanpathogenen Erregern (*Plasmodium (P.) falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi*) verursacht *P. falciparum* die schwerste und am häufigsten tödlich verlaufende Erkrankung. Ihr Krankheitsbild wird im Deutschen „Malaria tropica“ bezeichnet und tritt am häufigsten in Afrika südlich der Sahara auf. Charakteristisch sind unregelmäßige Fieberschübe. Dagegen zeigen Infektionen mit *P. vivax* und *P. ovale* eine Fieberrhythmik von 48 Stunden - „Malaria tertiana“ - und *P. malariae* eine Rhythmik von 72 Stunden - „Malaria quartana“. Die Transmission von *P. knowlesi* ist lokal begrenzt und wird häufiger bei Affen beobachtet.

Der Lebenszyklus der Plasmodien kann in zwei Abschnitte unterteilt werden: eine ungeschlechtliche Phase (Schizogonie), die im Zwischenwirt (Mensch) er-

folgt, welche wiederum in eine präerythrozytäre Phase in den Leberzellen (Hepatozyten) und eine erythrozytäre Phase unterteilt wird und einen geschlechtlichen Abschnitt (Gametogonie) in der Anophelesmücke (siehe Abb. 2). Die Infektion beginnt mit dem Stich des Vektors. Noch bevor dieser mit der Blutmahlzeit beginnt, werden gerinnungshemmende Enzyme sowie die sogenannten Sporozoiten (in der Regel 8-15, jedoch manchmal bis zu 100) über den Speichel abgesondert. Die Gerinnungshemmer verhindern eine vorzeitige Blutgerinnung und damit die Gefahr der Verstopfung des Rüssels. Die Sporozoiten gelangen innerhalb von 45 Minuten über den Lymph- oder Blutweg in die Hepatozyten, wo die asexuelle Reproduktion beginnt. Diese beträgt bei *P. falciparum* zwischen 5,5 und 15 Tagen, bevor der Hepatozyt platzt und pro Schizont mehrere tausend Merozoiten in Form eines sogenannten Merosoms in den Blutstrom freigibt [10]. Bei *P. vivax* und *P. ovale* kann ein Teil der Leberformen in einem schlafenden Zustand verweilen (sogenannte „Hypnozoiten“) und Monate später (möglicherweise getriggert durch Fieberschübe) reaktiviert werden und somit zu Rezidiven führen [11, 12]. Das Merosom platzt und gibt die Merozoiten in den Blutstrom frei, wo diese Erythrozyten befallen und eine zweite asexuelle Vermehrung vollziehen. Die infizierten Erythrozyten platzen und die Merozoiten befallen erneut andere Erythrozyten. Dieser Vorgang erhöht die Parasitenlast dramatisch. *P. vivax* befallen ausschließlich Retikulozyten und *P. malariae* nur alternde Erythrozyten. Dahingegen befällt *P. falciparum* jegliche Erythrozytenstadien. Dies erklärt die deutlich höhere Parasitenlast in *P. falciparum* infizierten Patienten und damit das Risiko schwerer Verlaufsformen. Ein kleiner Teil der Merozoiten entwickelt sich zu männlichen und weiblichen langlebigen Geschlechtsformen (Gametozyten), welche von einem blutsaugenden Moskito aufgenommen und in dessen Darm aktiviert werden. Die Entwicklung der Gametozyten zu sogenannten männlichen Mikrogameten und weiblichen Makrogameten erfolgt temperatur- und pH-abhängig, wobei die Temperatur nicht unter 16°C und nicht über

36°C betragen darf [3, 13]. Diese vereinen sich und bilden eine Zygote, die die Darmwand durchbricht, zur Oozyste wird und sich wiederum asexuell vermehrt. Die dabei entstehenden Sporozoiten wandern in die Speicheldrüse des Moskitos und schließen damit den Kreislauf.

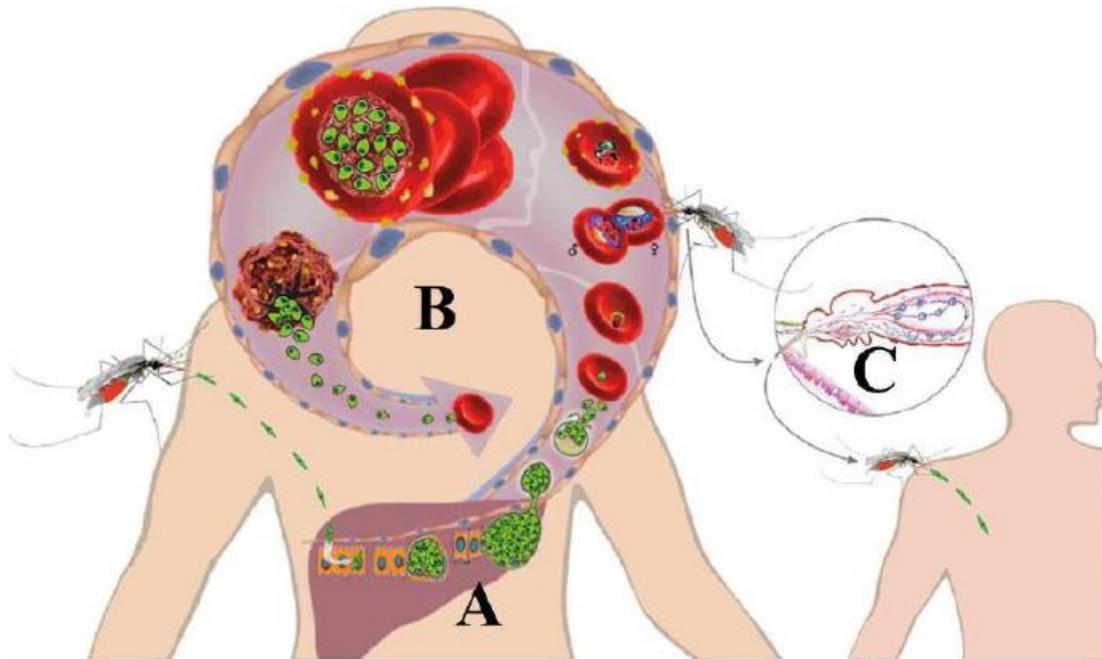


Abb. 2: Schematischer Lebenszyklus von *P. falciparum* (K. Jürrijs, BNI unveröffentlicht)

Der Lebenszyklus von *P. falciparum* lässt sich in zwei Abschnitte einteilen. Die Schizogonie und die Gametogonie. Die Schizogonie beginnt mit der Applikation von Sporozoiten, welche in die menschlichen Hepatozyten wandern, sich vermehren und in Form des Merosoms in den Blutkreislauf abgegeben werden (präerythrozytäre Phase, A). Nach Platzen des Merosoms invadieren die Merozoiten die Erythrozyten und beginnen die erythrozytäre Phase (B). Für einen kleinen Teil der Merozoiten beginnt die Gametogonie, der zweite Abschnitt des Lebenszyklus. Beim Stich einer Anophelesmücke werden unter anderem Gametozyten aufgenommen, welche sich vermehren und zu invasionsfähigen Sporozoiten entwickeln (C).

1.1.3. Krankheitsbild

Erste Symptome ähneln oft einem grippalen Infekt und sind durch Kopf- und Gliederschmerzen, Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Störungen des Magen-Darm-Traktes und sich regelmäßig oder unregelmäßig wiederholende Fie-

berschübe gekennzeichnet. Das zeitliche Auftreten des Wechselfiebers ist art-spezifisch (siehe Abschnitt 1.1.2.2), kann jedoch durch Mischinfektionen verändert oder gar in ein konstant andauerndes Fieber (Continua) übergehen. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 12 bis 14 Tage. Bei den in Abschnitt 1.1.2.2. beschriebenen Arten *P. vivax* und *P. ovale* kann die Symptomatik durch die Bildung von Hypnozoiten aber auch erst nach mehreren Wochen oder Monaten auftreten [3]. Als Trigger der charakterisierenden Fieberschübe werden die Freigabe von Merozoiten sowie parasitäre Toxine (z.B. Hemazoin und Glycosylphosphatidylinositol) aus den Erythrozyten gesehen. Diese binden an Rezeptoren von Immunzellen, welche wiederum Mediatoren wie Tumornekrosefaktor α und Interleukin 1b sezernieren. Die Zytokine bewirken über verschiedene Signalwege eine Stimulation der thermoregulatorischen Region des Hypothalamus, wodurch eine Erhöhung der Körpertemperatur erfolgt [11]. Ein weiteres wichtiges Symptom bei schweren Erkrankungsformen ist die Anämie (Hb(Hämoglobinwert) $<8\text{g/dl}$). Sie ist multifaktoriell bedingt und wird hauptsächlich hämolytisch durch Platzen der Erythrozyten und Abbau infizierter sowie nichtinfizierter Erythrozyten in der Milz begründet. Vor allem bei der schweren Malaria bestimmt der schnelle Abbau von nichtinfizierten Erythrozyten den Abfall des Hämatokrit [14-16]. Überdies kommt es zu einer zytokinvermittelten Dyserythropoese im Knochenmark und somit zu einer erniedrigten Retikulozytenzahl [17-19].

Die Malaria tropica, bekannt durch ihre potenzielle Letalität, besitzt zwei weitere pathogene Mechanismen. Die Anheftung befallener Erythrozyten an das Endothel und die sogenannte Rosettenbildung von befallenen und unbefallenen Erythrozyten, wobei Ersteres ausschließlich pathogenetisch für die Infektion mit *P. falciparum* ist. Das Anheften der befallenen Erythrozyten an das Endothel sowie an anderen Erythrozyten geschieht durch Erythrozytenspezifische Parasitenproteine, wie PfEMP1 (englisch: *Plasmodium falciparum* Erythrocyte

Membrane Protein 1), die auf der Erythrozytenmembran exprimiert werden [3, 20]. Dieses Phänomen wird als Zytoadhäsion bezeichnet. Die angehefteten Erythrozyten nehmen bis zu ihrer Lyse nicht mehr am Blutkreislauf teil. Dieser Fakt spielt vor allem bei der Malariadiagnostik der schwangeren Frau mittels dicken Tropfens eine wichtige Rolle (siehe Kapitel 2.3). Klinisch sind diese Mechanismen durch Behinderung des Blutflusses und damit Gefahr der Unterversorgung sensibler Gewebe (wie das Gehirn - zerebrale Malaria) mit Sauerstoff und Nährstoffen wichtig. In folgedessen kann es zu Verwirrtheit, Krampfanfällen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma kommen [17]. Weitere Komplikationen wie Nierenversagen, Lungenödem, Milzruptur, Hypoglykämie und Leberfunktionsstörungen sind bei der Malaria tropica keine Seltenheit und können unbehandelt innerhalb weniger Tage zum Tode führen [3].

1.1.4. Malaria in der Schwangerschaft

1.1.4.1. Epidemiologie

In Hochendemiegebieten, wie in Großteilen Afrikas südlich der Sahara, machen 75% der Malariasterbefälle Kinder unter 5 Jahre aus [21]. Dies liegt darin begründet, dass sich mit zunehmendem Alter eine sogenannte „Teil- oder Semiimmunität“ gegen die parasitäre Infektion ausbildet [22], die auf Antikörper gegen Oberflächenantigene, wie *PfEMP1*, basiert [23]. So sinkt mit zunehmendem Alter die Inzidenz von Malaria, wohingegen die Prävalenz steigt. Die schwangere Frau dagegen ist vor allem bei ersten Schwangerschaften und niedrigem Alter wieder anfälliger für Malaria und bildet damit die größte erwachsene Risikogruppe [24, 25].

In Gebieten hoher Malariatransmission südlich der Sahara sind pro Jahr geschätzt 25 Millionen Schwangere durch Malaria bedroht und 75 000 – 200 000 Kinder sterben an dessen Folgen [24, 26]. Zudem ist die Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht (LBW, englisch: Low Birth Weight) bei gebärenden

Frauen mit infizierter Plazenta doppelt so hoch, wie bei Gebärenden mit nichtinfizierter Plazenta. LBW ist ein bestimmender Risikofaktor für den Tod des Neugeborenen während, sowie nach der Geburt [27-29]. Andere Folgen von LBW kann die Disposition zu metabolischen Erkrankungen, wie dem Typ-2 Diabetes, sein [30]. Ist die Plazenta der Mutter infiziert, so ist das Kind in den ersten Lebensjahren anfälliger für Malaria als Neugeborene einer nichtinfizierten Plazenta. Auch kann es vorkommen, dass die Malariainfektion der Mutter während der Geburt auf das Kind übertragen wird (kongenitale Malaria). Diese allerdings, vorausgesetzt die Mutter verfügt über eine ausreichende Immunität, kuriert spontan durch die Übertragung von Antikörpern über die Plazentaschranke oder wird beim Stillen durch Antikörper der Muttermilch eliminiert (passive Immunisierung) [31].

Von den fünf humanpathogenen Erregern kommen *P. falciparum* und *P. vivax* am häufigsten vor. Beide beeinträchtigen die schwangere Frau sowie ihr ungeborenes Kind, wobei *P. falciparum* über die Fähigkeit verfügt, an Endothelien wie auch im intervillösen Raum der Plazenta zu adhären. *P. vivax* hingegen verfügt nicht über diese Eigenschaft, wodurch die Rolle der Adhäsion von *P. falciparum* bei der Pathogenese in Frage gestellt wird [3]. Für *P. vivax* werden die Anämie der Mutter sowie systemische und lokale inflammatorische Prozesse pathogenetisch gesehen [32-34].

Gebiete geringer Malariatransmission: Die Intensität der Malariatransmission ist entscheidend für die Ausbildung einer Teilimmunität gegen Malaria und damit bestimmend für das Vorkommen von Komplikationen [25]. So bildet die Bevölkerung und die dazu gehörenden schwangeren Frauen in Gebieten geringer Malariatransmission keine ausreichende Teilimmunität gegen Malaria aus und ist damit anfällig für Komplikationen und schwere Verlaufsformen, wie in Kapitel 1.1.3. beschrieben. Malariabedingte Schwangerschaftskomplikationen sind hierbei: LBW (< 2,5 kg), Frühgeburt, spontaner Abort und Tod des Neuge-

borenen [1, 3, 24, 25].

Gebiete hoher Malariatransmission: In Gebieten hoher Malariatransmission haben die meisten Menschen eine gute Teilimmunität gegen Malaria, so dass viele Infektionen asymptomatisch verlaufen. Vor allem bei Frauen, die zum ersten Mal schwanger sind, sind, wie zuvor angesprochen, symptomatische und auch schwere Malaria wieder häufiger. Allgemeine Komplikationen von Malaria während der Schwangerschaft sind Anämie der Schwangeren, verringertes Geburtsgewicht (im Schnitt um 170g verringert) sowie Frühgeburtslichkeit [1, 24, 25].

5 – 10% der schwangeren Frauen in Afrika entwickeln eine schwere Anämie, wovon schätzungsweise 26% der Malaria zugeschrieben werden können. Diese kann zum Tod der schwangeren Frau oder zu Entwicklungsverzögerungen des ungeborenen Kindes und folglich zu LBW führen [24]. Darüber hinaus wird die plazentare Malaria für starken Blutverlust nach der Geburt verantwortlich gemacht [35, 36]. In Gebieten stabiler Malariatransmission in Afrika können zum Zeitpunkt der Geburt, geschätzt bei einer von vier schwangeren Frauen, Hinweise auf eine Malariainfektion gefunden werden [24].

1.1.4.2. Pathogenese

Grundsätzlich können einerseits immunmodulatorische Prozesse, die überhaupt das Wachsen eines genetisch verschiedenen Embryos im Mutterleib erlauben und andererseits - zumindest bei *P. falciparum* (siehe folgender Abschnitt) - eine Expression plazentaspezifischer Oberflächenrezeptoren der Plasmodien für die erhöhte Disposition diskutiert werden [37-39]. Auf zellulärer Ebene scheint die Immunabwehr gegen Malariaparasiten in der Schwangerschaft supprimiert zu sein [38, 40]. Aber auch biologische Eigenschaften der schwangeren Frau haben anziehende Wirkung auf die Anopheles-Mücke und steigern somit die Gefahr der Übertragung von Parasiten: erhöhte Körpertemperatur sowie Freisetzung von Geruchsstoffen von der Haut der schwangeren Frau [41-43].

Plasmodium falciparum, der am häufigsten pathogene und meist studierte Malariaparasit bei der schwangeren Frau, bindet an der mütterlichen intervillösen Seite der Plazenta. Dies geschieht durch Bindung eines *P. falciparum* spezifischen, variierenden Oberflächenantigens (VAR2CSA) mit Chondroitinsulphat A, ein Ligand, der nur in der Plazenta exprimiert wird. Dieser Mechanismus ist pathogenetisch wichtig für die plazentare Malaria, da sie sich von der Adhäsion infizierter Erythrozyten an Geweben nichtschwangerer Frauen unterscheidet. Erstens wird die Adhäsion durch andere Liganden vermittelt und zweitens bilden die in der Plazenta anheftenden Erythrozyten kein „Rosetting“ mit nichtinfizierten Erythrozyten [37, 44, 45]. Die Anheftung infizierter Erythrozyten am mütterlichen Teil der Plazenta triggert eine Sekretion von β -Chemokinen, welche chemotaktisch phagozytäre Zellen wie Monozyten und Makrophagen anlocken [44, 46, 47]. Die Phagozyten nehmen das bei der histologischen Diagnostik der Plazenta auffällige Hämoglobinabbauprodukt Haemozoin (auch Malariapigment genannt) auf. Dieses kommt bei chronischen Malariainfektionen auch in Fibrinablagerungen und darin eingeschlossenen Zellen vor [48-50]. Somit kann mittels Plazentahistologie postpartum eine chronische von einer akuten Infektion unterschieden werden (siehe 1.1.4.3., Chronische Infektionen sind eher mit Anämie und LBW assoziiert und akute Infektionen verstärkt mit Frühgeburt) [51, 52]. Um eine Eliminierung der Parasiten voranzutreiben, findet eine parasitentypische Veränderung der zytokingesteuerten T-Zell Abwehr von Th₂ zu Th₁ statt. Die Th₁ Immunantwort stellt aber ein Risiko für die Schwangerschaft dar [44, 46, 47], da gezeigt wurde, dass eine starke Th₁-Immunantwort mit mütterlicher Anämie, Abort, Totgeburt und Frühgeburtlichkeit zusammenhängt [44, 47, 53].

Oberflächenantigene bilden die Hauptangriffspunkte für Antikörper und sind damit entscheidend bei der Ausbildung der Immunität beteiligt. Da das Immunsystem erstgebärender Frauen noch keinen Kontakt zu den plazentaspezifischen Antigenen (VAR2CSA) hatte, erklärt dies das verstärkte Auftreten von

Malaria bei Erstgebärenden. Weiterhin sind auch Immunmechanismen nichtschwangerer Frauen wichtig. Das heißt, Immunkompetenz gegen Antigene, die bei Nichtschwangeren von Plasmodien exprimiert werden. Dies erklärt den Risikofaktor jungen Alters [37, 44, 45].

Ein entscheidender Faktor für die Entwicklung des ungeborenen Kindes ist die Zufuhr von Nährstoffen wie Aminosäuren und Glukose über die Plazenta. Diese kann bei Malariainfektion der Plazenta über verminderte Expression von Proteintransportern und das Zytokin Interleukin 1 β gestört sein [32, 44, 46]. Im ersten Trimenon bilden sich die Spiralarterien der Plazenta durch Einwanderung von Trophoblasten in den Uterus und sichern somit die Nährstoffversorgung des Embryos. Auch hier stört eine Malariainfektion der Plazenta und führt zu fehlerhafter Angiogenese, Hypertension und folglich zu Plazentainsuffizienz [32, 44]. Im späten ersten sowie im zweiten Trimenon spielen Faktoren wie die Einwanderung von Monozyten in die Plazenta durch die Infektion eine Rolle. Die Monozyten triggern eine Verminderung des insulinähnlichen Wachstumsfaktors und stören den Kortisolmetabolismus, welches wiederum in einer gestörten Entwicklung des Fötus resultieren kann [32].

Die gestörte oder verzögerte intrauterine Entwicklung durch Malaria kann zu LBW führen, welches ein Risikofaktor für kindlichen Tod darstellt. Aber auch Frühgeburt ist mit Malaria assoziiert, wobei in Gebieten niedriger Malariatransmission eine symptomatische Malariainfektion im dritten oder Ende des dritten Trimenons ursächlich gesehen wird. In Gebieten hoher Transmission scheint aber auch eine *P. falciparum* Infektion (oft asymptomatisch) genauso zu Frühgeburt führen zu können [3, 54].

Zusammenfassend kann man sagen, dass genannte Mechanismen und deren Auswirkungen auf das Ungeborene und dessen Entwicklung, das Risiko für nachgeburtlichen Tod des Neugeborenen erhöhen [55]. Geht man von Gebieten hoher Malariatransmission aus, muss auch erwähnt werden, dass Mala-

riainfektionen der Mutter nicht gezwungenermaßen mit Beeinträchtigungen der Schwangerschaft einhergehen müssen, wobei die Infektion durch Immunität der Mutter oder durch Therapie kontrolliert werden kann [44].

1.1.4.3. Diagnostik

Die Malariadiagnostik während der Schwangerschaft ist schwierig. Dies liegt an der oft niedrigen Parasitämie oder gar gänzlichen Abwesenheit von Parasiten im peripheren Blut (Adhäsion von infizierten Erythrozyten in der Plazenta, die nicht mehr an der Blutzirkulation teilnehmen) [56, 57]. Zudem verlaufen in Gebieten hoher Malariatransmission Infektionen oft asymptomatisch, aber nicht ohne Beeinträchtigung der Schwangerschaft [25]. Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden, stehen vier Analysemethoden zur Verfügung: die Plazentahistologie, die Mikroskopie (Plazenta und/oder peripheres Blut), Schnelltests (RDTs, englisch: Rapid Diagnostic Tests) und die Polymerasekettenreaktion (PCR, englisch: Polymerase Chain Reaction).

Plazentahistologie: Diese Methode wird als Goldstandard für die Diagnostik angesehen. Es wird eine Biopsie von der mütterlichen Plazentaseite genommen und nach Fixierung unter dem Mikroskop analysiert. Dabei kann die Infektion in drei Stadien eingeteilt werden:

1) Aktive Infektion: mit infizierten Erythrozyten im intervillösen Raum sowie Malariapigment in den Erythrozyten und Monozyten, aber kein Pigment im Fibrin.

2) Aktive, chronische Infektion: mit infizierten Erythrozyten im intervillösen Raum, Malariapigment in den Erythrozyten und Monozyten sowie Pigment im Fibrin oder in Zellen im Fibrinverbund.

3) Stattgefundenene Infektion: keine infizierten Zellen, kein Pigment in Erythrozyten oder Monozyten, aber Malariapigment im Fibrin oder in Zellen im Fibrinverbund.

Diese Form der Diagnostik kann erst nach der Geburt vollzogen werden und

ist somit vor allem für Studienzwecke gebräuchlich.

Mikroskopie: Für die Mikroskopie werden dicke Tropfen und dünne Ausstriche von peripherem oder plazentarem Blut (aus dem intervillösen Raum) genommen. Diese werden mittels einer Giemsa-Lösung gefärbt, wobei die dünnen Ausstriche zuvor mit Methanol fixiert werden. Wie bei der Plazentahistologie können der dünne und dicke Tropfen von plazentarem Blut erst nach der Geburt genommen werden. Beide Methoden (peripheres und plazentares Blut) sind relativ einfach und kostengünstig durchführbar. Allerdings sind sie aufgrund der häufigen Abwesenheit von Parasiten im peripheren Blut nicht sehr sensitiv.

Schnelltests: Der Test basiert auf der Detektion von parasitenspezifischen Antigenen im Blut mithilfe monoklonaler Antikörper, die auf dem Teststreifen fixiert sind. Zu nennen sind hier Antigene wie: histidinreiches Protein 2 (*Plasmodium falciparum* spezifisch), Plasmodium-Laktat-Dehydrogenase und Plasmodium-Aldolase. Mockenhaupt et al. zeigten, dass durch die molekulare Basis des Tests auch Infektionen ohne periphere Parasitämie detektiert werden können [58]. Ein großer Vorteil von RDTs ist die einfache und schnelle Handhabung. Die Wichtigkeit des Tests könnte aber vielmehr darin begründet liegen, dass im Vergleich zum dicken Tropfen und PCR, die Positivität des RDTs am höchsten mit negativen Beeinträchtigungen der Schwangerschaft, Anämie und LBW, korreliert ist [58].

Polymerasekettenreaktion: Diese Analyseverfahren basiert auf der Detektion von parasitenspezifischem Genmaterial. Schon geringste Mengen sind für die Diagnostik ausreichend, da durch mehrere Polymerase-Zyklen das Genmaterial exponentiell amplifiziert wird. Deshalb ist diese Form der Diagnostik vor allem für sehr niedrige Parasitämien oder Mischinfektionen ideal. Sie ist sowohl bei Infektionen von Schwangeren als auch Nichtschwangeren am sensitivsten. Es bleibt jedoch weiterhin zu diskutieren, ob niedrige asymptomatische Parasitämien während der Schwangerschaft das Ungeborene sowie die Mutter ge-

fährden [58]. Eine PCR erfordert hochqualifizierte Arbeitskräfte sowie kosten-
aufwendige Laborausstattungen, die in armen Ländern oft nicht verfügbar sind
[56, 57]. Zusätzlich ist die Gefahr der Kontamination (erhöhte falsch-positiv Rate)
sehr hoch und erfordert ein optimales Qualitätsmanagement, da Werte von La-
bor zu Labor stark variieren können [59].

1.1.4.4. Therapie und Chemoprophylaxe

Die Leitlinien zur Bekämpfung der Malaria in der Schwangerschaft hängen mit
der Stärke der Malariatransmission zusammen. In Hochtransmissionsgebieten
Schwarzafrikas schlägt die WHO eine Strategie vor, die sich auf drei Pfeilern
stützt: die effektive Therapie von Malariaepisoden, die Benutzung von ITNs und
präventiv durch die zweimalige Gabe der sogenannten „intermittierenden prä-
ventiven Behandlung in der Schwangerschaft“ (IPTp, englisch: Intermittent
Preventive Treatment in pregnancy). In Gebieten niedriger Transmission ist
keine präventive Behandlung der Schwangeren vorgesehen, sodass man sich
auf eine unverzügliche und effektive Therapie einer gegebenenfalls auftretenden
Malaria und Vermeidung von Mückenstichen mittels ITNs beschränkt [1, 60, 61].

Therapie: Nach WHO-Leitlinien besteht die Malariatherapie in der
Schwangerschaft im ersten Trimenon aus einer siebentägigen Gabe von Quinin
und Clindamycin oder einer Artemisinin Kombinationstherapie, falls erstge-
nannte Therapeutika nicht verfügbar sind [62]. Für den zweiten und dritten Tri-
menon gilt: Artemisinin Kombinationstherapie oder Artesunate und Clindamycin
für sieben Tage oder Quinin und Clindamycin für sieben Tage [62].

ITNs: In Endemiegebieten Afrikas wurde gezeigt, dass die Benutzung von
ITNs einen positiven Effekt auf die Gesundheit des Neugeborenen hat. So ist
das mittlere Geburtsgewicht bei Neugeborenen von Frauen, die ITNs benutzen
im Schnitte höher sowie die Infektionsrate der Plazenta, LBW-Rate und Zahl der
Todgeburten niedriger (vor allem bei ersten Schwangerschaften) als bei
Schwangeren, die ohne ITNs schlafen [63].

IPTp: Die intermittierende prophylaktische Behandlung in der Schwangerschaft besteht aus einer zweimaligen Gabe eines Malariamedikaments in einer therapeutisch wirksamen Dosis, welches sicher und effektiv in der Schwangerschaft angewendet werden kann. Dieses wird in Regionen stabiler Transmission gegeben und hat als Ziel die Reduzierung der Malariaprävalenz bei der schwangeren Frau sowie die Reduzierung der Beeinträchtigungen der Schwangerschaft durch Malaria [60, 61]. Dabei ist es unerheblich, ob die Person infiziert ist oder nicht. Die zwei Dosen werden jeweils bei Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen unter Aufsicht verabreicht, wobei die erste Dosis frühestens nach ersten Bewegungen des Fötus und die zweite mindestens einen Monat später gegeben wird [1]. Neuerdings empfiehlt die WHO die Gabe des Malariamedikaments bei jeder Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung. Bei empfohlenen vier Vorsorgeuntersuchungen, wobei die Erste im ersten Trimenon liegt, bedeutet dies eine dreimalige Gabe der IPTp [64]. Gegen das aktuell eingesetzte Medikament Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP) wurden erste sich ausbreitende Resistenzen beobachtet, sodass nach möglichen Alternativen gesucht wird [65, 66]. Ein hoffnungstragender Kandidat ist dabei Mefloquin, welches in einer großen Studie „Malaria in der Schwangerschaft, präventive und alternative Medikamente“ (MIPPAD, englisch: Malaria In Pregnancy Preventive Alternative Drugs) auf dessen Effizienz und Sicherheit im Vergleich zu SP und gleichzeitiger Nutzung von ITNs geprüft wird. Geplantes Ende der Studie ist November 2013. Die Studie wird in fünf afrikanischen Ländern durchgeführt. Ein Studienstandort befindet sich am Forschungsinstitut des Albert Schweitzer Krankenhauses in Lambaréné, Gabun.

Ausblick: In Ghana wurde eine Studie vollzogen, welche eine Alternative zur IPTp aufzeigt und vielversprechende Ergebnisse erzielte: Screening nach Malariainfektion mittels eines RDTs bei den geplanten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen und Gabe einer effektiven Therapie bei Positivität des

RDTs unter gleichzeitiger Nutzung von ITNs (IST) [67].

1.1.5. Saisonale und jährliche Transmission

Wie schon in Kapitel 1.1.4.1. und Kapitel 1.1.3. beschrieben, gibt es große Unterschiede zwischen den Krankheitsverläufen der Malariainfektionen, abhängig von der Stärke der Malariatransmission und der damit verbundenen Ausbildung einer sogenannten Teilimmunität. Dabei reicht das Spektrum bei der Malaria tropica von asymptomatischen Verläufen bis hin zur zerebralen Malaria mit Koma und Tod [17]. Es ist also sinnvoll, eine Klassifikation vorzunehmen, um Regionen in verschiedene Risikostufen einzuteilen. Leider gibt es bisher keine Übereinkunft über eine Art der Klassifikation in saisonale oder jährliche Malaria oder die Stärke der Transmission, sodass hier kurz zwei Definitionen beschrieben werden:

Eine erste Einteilung orientiert sich an der monatlichen Prävalenz, sodass zumindest Prävalenzen für ein volles Jahr vorhanden sein müssen: Treten 75% oder mehr der Malariaepisoden innerhalb sechs Monaten auf, so wird von ausgeprägter saisonaler Transmission gesprochen und bei 75% oder mehr Episoden in sieben Monaten von grenzwertig ausgeprägter saisonaler Transmission [68]. Eine zweite Einteilung orientiert sich an der entomologischen Inokulationsrate (EIR, englisch: Entomological Inoculation Rate). Sie beschreibt die Stechrate pro Jahr von Moskitos, die Sporozoiten in ihrer Speicheldrüse enthalten. Bei einer EIR > 10 wird von Gebieten hoher Malariatransmission gesprochen und bei einer EIR < 1 von Gebieten niedriger Transmission [25].

1.2. Beschreibung des Studienortes

1.2.1. Gabun und Fougamou

Gabun ist eine präsidentiale Republik an der Westküste Zentralafrikas. Im Norden wird es von Äquatorial-Guinea und Kamerun begrenzt. Im Osten sowie im Sü-

den von der Republik Kongo. Gabun liegt zwischen 4°S - 2°N sowie 9° - 14° O. Der Äquator verläuft durch das Land (siehe Abb. 3).



Abb. 3: Karte von Gabun (von Encyclopaedia Britannica ©2001)

Die Einwohnerzahl beträgt 1 608 321 und ist damit etwas geringer als die Einwohnerzahl von Hamburg. 86% der Bevölkerung leben in städtischen Gebieten. Die Hauptstadt Libreville zählt 619 000 Einwohner und beinhaltet damit mehr als ein Drittel der Gesamtbevölkerung. Das mittlere Alter der Bevölkerung beträgt 18,6 Jahre (in Deutschland: 45,3 Jahre) und die Lebenserwartung bei Geburt 52,29 Jahre (in Deutschland: 80,18 Jahre). Die Frau gebärt im Schnitt 4,56 Kinder während ihres Lebens (in Deutschland: 1,41 Kinder). Die Religionszugehörigkeit ist mit 55 - 75% hauptsächlich christlich, Animismus ist weiterhin stark verbreitet und weniger als 1% sind Muslime. Die HIV-Prävalenz wurde 2009 auf 5,2% geschätzt und die Alphabetisierungsrate beträgt bei Männern 91,9% und bei Frauen 84,9% [69].

Das pro-Kopfeinkommen in Gabun ist im Vergleich zu den anderen afrikanischen Ländern südlich der Sahara viermal höher. Dies ist dem Reichtum an Bodenschätzen zu verdanken. Hauptrohstoffe sind neben großen Erdölvor-

kommen in Küstennähe, die in den frühen 1970er Jahren entdeckt wurden, bis heute Nutzholz und Mangan. Trotz allem bleibt aufgrund von ungleichen Einkommensverhältnissen ein Großteil der Bevölkerung arm [69].

In Gabun gibt es seit Dezember 2008 eine Krankenversicherung namens „CNAMGS“ (Nationale Kasse der Krankenversicherung und der sozialen Sicherheit. Französisch: Caisse Nationale d'Assurance Maladie et de Garantie Sociale). Es ist vorgesehen, dass die gesamte Bevölkerung Zugang zu deren Leistungen erhält. Einzige Voraussetzung für die Einschreibung in die Krankenversicherung sind gültige Ausweispapiere. Die Versicherten werden in drei Kategorien eingeteilt: 1.: Wirtschaftlich Schwache mit einem Einkommen unter 80 000 Zentralafrikanische Franc (CFA-Franc, französisch: Franc de la Coopération Financière en Afrique Centrale. Entspricht etwa 120 Euro) pro Monat haben keinerlei Beiträge zu bezahlen und werden komplett vom Staat finanziell abgesichert. 2.: Selbstständige und 3.: Beamte, die jeweilig Anteile des Einkommens an die Versicherung abzugeben haben. Die Kosten für die schwangere Frau werden zu 100% von der CNAMGS übernommen. Dies beinhaltet jegliche Kosten für die Schwangerschaftsvorsorgevisiten, Laboruntersuchungen und diagnostische Mittel wie Ultraschall. Genauso sind die Geburt und mögliche Komplikationen oder operative Eingriffe, wie zum Beispiel der Kaiserschnitt oder die Kürettage bei natürlichem Abort, finanziell von der Krankenversicherung abgedeckt.

Malaria ist in Gabun hyperendemisch und wird hauptsächlich durch *P. falciparum* verursacht. Die EIR (entomologische Inokulationsrate) beträgt 50, wobei lokale Schwankungen zu erwarten sind. Hauptvektoren sind *Anopheles gambiae* und *Anopheles funestus* [70, 71]. Die EIR ist vom Urbanisierungsgrad abhängig und beträgt zum Beispiel 34 in Libreville [72, 73]. In Lambaréné, eine Stadt im Inland, in der sich das Albert Schweitzer Krankenhaus befindet, sowie ein angegliedertes Forschungsinstitut unter der Leitung von Professor Dr. P. G.

Kremsner aus Tübingen, beträgt die EIR durchschnittlich 50 [74-76]. Die Resistenzrate gegen Chloroquin wird auf über 90% geschätzt und ein Großteil der frühkindlichen Todesfälle wird vermutlich durch Malariaerkrankungen verursacht [77-79]. Aufgrund der hohen Transmission von Malaria kann die autochthone erwachsene Bevölkerung in Gabun als semiimmun bezeichnet werden [80].

Die Prävalenz von Malaria in der Schwangerschaft wurde 2005/2006 bei einer Studie in Libreville auf 12,4% beziffert. Hierbei wurde peripheres Blut der gebärenden Frau venös entnommen und mittels dicken Tropfens untersucht [81]. Seit 2005 ist das IPTp Programm in Gabun etabliert und es wurde in einer Studie von Ramharter et al. gezeigt, dass die Prävalenz von *P. falciparum* bei der schwangeren Frau seither signifikant gesunken ist [82].

Fougamou ist ein kleines Dorf, welches zu der sogenannten Tsamba Magotsi Region gehört. In dieser Region leben knapp 13 000 Menschen, wovon ungefähr 5 000 bis 8 000 in Fougamou angesiedelt sind (Quelle: In Rücksprache mit dem Bürgermeister). Die am häufigsten auftretenden Erkrankungen sind infektiösen Ursprungs, wobei Malaria der Hauptgrund für eine Konsultation im Krankenhaus ist. Andere infektiöse Erkrankungen sind Gastroenteritis, intestinale Helminthen, grippaler Infekt und akute Bronchitis. Da, wie oben beschrieben, die EIR mit dem Urbanisierungsgrad zusammenhängt, kann man davon ausgehen, dass in Fougamou, welches als ländliche Region beschrieben werden kann, die EIR eher größer als 50 ist.

1.2.2. Geographie und Wetter

Das Klima ist äquatorial und wird in jeweils zwei Trocken- und Regenzeiten eingeteilt. Die große Trockenzeit dauert von Juni bis August, in der sich dennoch leichte Regefälle ereignen können und die kleine Trockenzeit im Januar mit geringeren Niederschlägen im Vergleich zu den Regenfällen der beiden Regenzeiten. Die durchschnittliche Temperatur bewegt sich je nach Jahreszeit zwi-

schen 24°C und 31°C mit einem Jahresmittelwert von 25,9°C, wobei die Regenzeit die heißere Periode ist. Die Luftfeuchtigkeit beträgt ganzjährig über 80% [70, 83].

Fougamou liegt eingebettet in hügeligem, tropischen Regenwald ungefähr 80 km südöstlich von Lambaréné und liegt am Fluss namens Ngounié, welcher neben dem Ogowe südlich von Port Gentil ins Meer mündet (siehe Abb. Nr. 3 und 4).



Abb. 4: Ausschnitt aus Fougamou mit dem Fluss Ngounié

Das rote Oval umkreist das Krankenhaus von Fougamou (von eigenen Aufnahmen, 2012).

1.2.3. Schwangerschaftsvorsorge

Der Staat Gabun sieht für die Schwangerschaftsvorsorge zumindest drei Visiten vor, die im Folgenden für den Studienort Fougamou charakteristisch beschrieben werden, da sie je nach örtlichen Ressourcen variieren können.

Die Vorsorgeuntersuchungen finden jeweils dienstags und donnerstags in der Einrichtung „Schutz für Mutter und Kind“ (PMI, französisch: Protection Maternelle et Infantile) statt. Zuallererst bekommt jede Frau ein nummeriertes Heft, in welches jeweils die Schwangerschaftsvisiten eingetragen werden. Mit dieser Nummer geht die Frau zur Blutabnahme ins Labor. Dort werden ein großes Blutbild und Serologien für HIV, Rubella, Chlamydien, Hepatitis B, Toxoplasmose und Syphilis gemacht. Normalerweise wird auch die Blutgruppe bestimmt, aber bis dato gibt es in Fougamou hierfür keine Reagenzien, sodass die Frauen bei kritisch niedrigen Hämoglobinwerten in die nächstgrößeren Städte evakuiert werden müssen (Lambaréné oder Mouila). Des Weiteren gibt die Frau eine Urinprobe ab, welche mittels Urinteststreifen und per Mikroskop auf Schistosomeneier untersucht wird. Für die Malariadiagnostik werden bei jeder Frau bei der ersten Schwangerschaftsvisite ein dicker Tropfen und ein Blutausstrich gemacht. RDTs sind nicht verfügbar. Ist der dicke Tropfen positiv, so wird direkt mit artemisininbasierten Kombinationstherapien oder Chinin therapiert. Ist die schwangere Frau noch nicht ausreichend gegen Tetanus geimpft, bekommt sie bei der ersten sowie bei der drei Monate späteren zweiten Visite jeweils eine Impfdosis. Die Laborergebnisse werden bei der ersten Visite nachmittags den schwangeren Frauen mitgeteilt. Ansonsten gibt es für jede von den mindestens drei Visiten eine Standarduntersuchung. Sie beinhaltet die Messung von: Gewicht, Blutdruck, Uterushöhe, Berechnung der Schwangerschaftswoche anhand des ersten Tages der letzten Regelblutung, Auskultation der Herztöne des Kindes und eine digitale vaginale Untersuchung. Die dritte Visite findet nach dem achten Schwangerschaftsmonat statt.

Zur Malariaprävention bekommt die schwangere Frau zwei Dosen SP. Die erste Dosis frühestens nach der 15ten Schwangerschaftswoche und den ersten merklichen Bewegungen des Fötus. Die zweite Dosis normalerweise bei der zweiten Pränatalvisite im sechsten Schwangerschaftsmonat. Dabei sollte darauf

geachtet werden, dass zumindest ein Monat zwischen den beiden Dosen liegt. Weiterhin bekommt die schwangere Frau zur Anämieprävention während der Schwangerschaft 200 mg Eisen und 0.4 mg Folsäure täglich. Ist allerdings eine Anämie ($Hb < 8 \text{ g/dl}$) diagnostiziert, wird die Dosis verdoppelt.

1.3. Fragestellung, Hypothesen und Studienziel

Neben Kleinkindern (unter 5 Jahren) bilden schwangere Frauen die größte Risikogruppe für Malaria assoziierte Morbidität und Mortalität. Eine Infektion hat nicht nur Folgen für die Mutter, sondern auch für das Ungeborene (vgl. Kapitel 1.1.4.). Die WHO empfiehlt präventiv eine zweimalige Gabe einer therapeutischen Dosis des Malariamedikamentes Sulfadoxin-Pyrimethamin in der Schwangerschaft unter gleichzeitiger Nutzung von ITNs in Gebieten stabiler Transmission [1]. Dieses Programm wurde Ende 2010 von 35 afrikanischen Staaten südlich der Sahara übernommen [1]. Kürzlich wurde diese Empfehlung auf zumindest drei Gaben von Sulfadoxin-Pyrimethamin modifiziert [64]. Man nimmt an, dass dieses Regime pro Dosis schätzungsweise für einen Monat Schutz gegen Malaria bietet [60, 84]. Die Frau ist also bei dreimaliger Einnahme der IPTp für drei Monate ihrer neunmonatigen Schwangerschaft geschützt. Dies mag wenig erscheinen, aber erstens dürfen die Medikamente nur im zweiten und dritten Trimenon gegeben werden (Folsäureantagonisten sind im ersten Trimenon kontraindiziert) und zweitens fürchtet man ernstere Nebenwirkungen bei mehrmaliger (größer drei) Gabe [85]. Auch stellt sich die Frage, ob es nicht eine Möglichkeit gibt, die drei IPTp-Dosen effizienter zu verabreichen. Womöglich gibt es Zeitpunkte in der Schwangerschaft oder in der Jahreszeit, in denen die schwangere Frau einem erhöhten Malariarisiko ausgesetzt ist. Somit könnte man die dreimalige Dosis ganz gezielt zu einem bestimmten Zeitpunkt verabreichen. Eine weitere Frage ist, ob es möglicherweise Hochrisikogruppen gibt, bei denen man eine weitere Dosis empfehlen sollte und ob es Niedrigrisiko-

gruppen gibt, bei denen man die präventive Gabe auf eine ein- oder zweimalige Dosis reduzieren könnte.

Um Antworten auf diese Fragen zu finden, wurden in dieser Studie auf einer epidemiologischen Basis retrospektiv Daten schwangerer Frauen über vier Jahre ausgewertet und statistisch analysiert. Dabei war es das Ziel, zu untersuchen, ob es bestimmte Risikofaktoren gibt, welche die Malariaprävalenz bei schwangeren Frauen beeinflussen. Die Ergebnisse wurden an folgenden Hypothesen gemessen:

Hypothese 1: Die Parität ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

Hypothese 2: Das Alter der Schwangeren ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

Hypothese 3: Die Jahreszeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

Hypothese 4: Das Gestationsalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

2. STICHPROBE, MATERIALIEN UND METHODEN

2.1. Stichprobenerhebung

Die Studie wurde in Fougamou, einem kleinen zentralafrikanischen Dorf inmitten des Regenwaldes, durchgeführt. Man schätzt zirka 5 000 bis 8 000 Einwohner. Fougamou gehört zu der Tsamba Mogotsi Region, die etwa 13 000 Menschen beherbergt. In Fougamou befindet sich das sogenannte Medizinzentrum von Fougamou (CMF, französisch: Centre Medicale de Fougamou). Das Personal besteht aus einem Arzt, einer voll ausgebildeten Hebamme sowie einigen Krankenschwestern. Die jeweilig nächstliegenden Krankenhäuser sind im Nordwesten Lambaréné und im Südosten Mouila, die beide zirka 80 Kilometer entfernt liegen. Um möglichst bevölkerungsrepräsentativ jede schwangere Frau zu registrieren, war eine Krankenschwester des CMF dazu beauftragt, jede schwangere Frau bei ihrer ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung in das dort institutionalisierte Forschungslabor zu schicken. Dort wurde unter anderem die Malariadiagnostik durchgeführt, sowie Daten über das Alter, Parität und Wohnort der Schwangeren aufgezeichnet. Die Laboruntersuchungen waren kostenfrei und Malaria generell als gefährliche Erkrankung während der Schwangerschaft bekannt. Die behandelnde Hebamme gab ein allgemeines Aufklärungsgespräch über die Risiken während der Schwangerschaft und wies besonders auf die Wichtigkeit der Malariadiagnostik hin, die allgemein in der Bevölkerung akzeptiert ist. Zur Schwangerschaftsverlaufskontrolle bekam jede Frau ein Schwangerschaftsheft mit einer laufenden Nummer, die jeweils im Buch der Frauenklinik und im Buch des Labors notiert wurde. Bei Verlust des Schwangerschaftshefts hatte die Frau eine Gebühr von umgerechnet 1,50 Euro zu bezahlen. So war relativ gut gewährleistet, dass kaum eine Frau zweimal registriert wurde. Auch im Labor gab es eine Angestellte, die sich extra um die Dokumentation der Daten sowie der Laborergebnisse in das Laborbuch für

Schwangere kümmerte. Ab Ende September 2009 startete die Studie MIPPAD. Diese wurde vom Forschungszentrum des Albert Schweitzer Krankenhauses in Lambaréné sowie dessen Außenstelle in Fougamou geleitet. Dies hatte zur Folge, dass ein Angestellter von MIPPAD in die Dörfer der Region Tsamba Magotsi fuhr und schwangere Frauen dazu aufforderte, sich am CMF vorzustellen. Man kann also davon ausgehen, dass sich seit diesem Zeitpunkt die Zahl der sich vorstellenden schwangeren Frauen erhöhte.

2.2. Datenerhebung und Studiendesign

Die in dem Laborbuch aufgezeichneten Daten der schwangeren Frauen wurden für den Zeitraum 2008 bis 2011 in eine elektronische Datei umgewandelt. Hierbei wurde das Programm Microsoft Excel® für Windows benutzt. Es wurden folgende Daten eingegeben: Datum der Konsultation, Name, Alter, Wohnort, Medikamente, Nummer des Schwangerschaftshefts, Ergebnis der Malariadiagnostik, weitere Untersuchungen und die Parität der schwangeren Frauen. Zusätzlich wurde die Schwangerschaftswoche (berechnet nach dem ersten Tag der letzten Regelblutung) für die Jahre 2010 und 2011 mit Hilfe des Patientenregisters der Frauenklinik ergänzt.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie. Die Daten der schwangeren Frauen wurden zu einem bestimmten Zeitpunkt aufgezeichnet und liegen in der Vergangenheit. Im Vergleich zu prospektiven epidemiologischen Studien wurden keine Krankheitsverläufe der Probandinnen ausgewertet, es zählte rein der Zustand bei der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung.

2.3. Labormethoden

2.3.1. Reagenzien

Giemsa-Färbung: Die Giemsa-Färbung ist eine Mischung aus Eosin, Methyl-

enblau, Methanol und Glycerin als Stabilisator. Das Eosin färbt die DNA von Zellen, sodass das Chromatin von Parasiten rot erscheint. Das Methylenblau färbt das Zytoplasma von Zellen blau. Das Resultat der Färbung kann sehr unterschiedlich sein und hängt von der Zusammensetzung der Lösung sowie der Färbezeit ab. Hier wurde eine 20-prozentige Giemsa-Lösung verwendet, das heißt, dass 20 ml Giemsa (Giemsas Azur-Eosin-Methylenblaulösung (Merck)) mit 80 ml Puffer (pH 7,2) vermischt und anschließend mit einem Filterpapier gefiltert wurde. Die 7,2 pH Pufferlösung wurde mittels Titrisol® (Merck) hergestellt. Dazu wird das Titrisol in einen 1 000 ml Behälter gegeben und mit destilliertem Wasser bis zur 1 000 ml Marke aufgefüllt (Pufferlösung nach Weise).

2.3.2. Methoden

Lambaréné-Methode und Blutausstrich: Für das Malariascreening der schwangeren Frauen wurde als diagnostisches Mittel der dicke Tropfen nach der Lambaréné-Methode sowie ein dünner Blutausstrich angewandt [86]. Bei der Lambaréné-Methode handelt es sich um eine Methode, welche Parasiten vor allem quantitativ, aber auch qualitativ bestimmt. Ist sich der Leser über die Parasitenspezies nicht sicher, so zieht er den dünnen Ausstrich zu Rate. Die Parasitenzahl ist hierbei definiert als Parasiten pro Mikroliter Blut. Es kann kapillares oder venöses EDTA-Blut verwendet werden. Für die Malariadiagnostik der Probandinnen wurde nur venöses Blut verwendet.

Für sicheres Arbeiten wurden bei der Herstellung der dicken Tropfen und des Blutausstriches Einmalhandschuhe getragen. Zuerst wurde der Objektträger mit einem Bleistift auf der angerauten Fläche mit aktuellem Datum, Vorname und Nachname der schwangeren Frau beschriftet. Das Blut für die Routinediagnostik wurde in ein EDTA-Röhrchen abgenommen. Davon wurden für den dicken Tropfen 10 µL Blut mit Hilfe einer 10 µL Pipette (Clinpet⁺ von HTL Lab Solutions) aus dem zuvor vorsichtig durchmischten EDTA-Röhrchen entnommen und auf

den Objektträger gegeben. Mithilfe einer Pipettenspitze (Gilson) wurde dieser gleichmäßig in dem von einer Schablone gezeigten Rechteck (1,8 x 1 cm) durch mehrmaliges Bestreichen auf der Fläche verteilt. Um ein schnelles Trocknen zu gewährleisten, wurde der Objektträger horizontal in einen Inkubator bei 40°C gelegt. Die Färbung erfolgte in einer 20-prozentigen und filtrierten Giemsa-Lösung, welche jeweils morgens frisch hergestellt wurde. Nach 20 Minuten wurde der Objektträger entnommen und vorsichtig in sauberem Wasser gewaschen. Zur Trocknung wurde der Objektträger stehend in den Inkubator gestellt.

Für den Blutausstrich wurden 5 µL EDTA-Blut auf einen weiteren Objektträger in der Nähe des Beschriftungsfeldes gegeben. Zur dünnen Verteilung des Blutropfens wurde ein zweiter Objektträger mit seiner schmalen Seite vor den Blutropfen in einem Winkel von 45° aufgelegt. Nun fuhr man vorsichtig in den Blutropfen, sodass sich das Blut entlang der Objektträgerkante verteilte. Durch zügiges Überstreichen der freien Fläche des ersten Objektträgers wurde das Blut dünn und gleichmäßig verteilt. Nach Trocknung im Inkubator wurde der dünne Ausstrich für ein bis zwei Minuten in reinem Methanol fixiert, danach erneut getrocknet und dann wie die dicken Tropfen 20 Minuten in der Giemsa-Färbelösung koloriert.

Auf die getrockneten dicken Tropfen wurde jeweils ein Tropfen Immersionsöl gegeben und mit einem 100x-Öl-Immersion-Objektiv (Mikroskop: NIKON E-CLIPSE E200) betrachtet. Dabei wurde darauf geachtet, dass nur Stellen untersucht wurden, auf denen das Blut gleichmäßig verteilt und gefärbt war. Bei einer Parasitenzahl pro Sichtfeld größer oder gleich 50 reichte es aus, 20 Felder auszuzählen. War die Parasitenzahl geringer, wurden zumindest 30 Felder ausgezählt und bei einer Parasitenzahl pro Sichtfeld von fünf oder weniger mindestens 100 Sichtfelder. Wurde nach der Durchsicht von 100 Sichtfeldern kein Parasit gefunden, wurde der dicke Tropfen als negativ klassifiziert. Um ein

sicheres Zählen zu gewährleisten, wurde mittels zwei Handzählern gezählt: einer für die Zahl der Sichtfelder und einer für die Parasitenzahl. Zur Unterscheidung der Malariaspezies halfen im Labor aushängende WHO-Tafeln. Die Parasitenzahl pro Mikroliter wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Gesamtzahl der asexuellen Parasitenformen}}{\text{Zahl der gezählten Sichtfelder}} \times \text{Mikroskopfaktor} = \frac{\text{Parasiten}}{\mu\text{L}}$$

Der Mikroskopfaktor ist ein mikroskopspezifischer Wert, der zwischen 400 und 800 liegt und für jedes Mikroskop zur Berechnung der Parasitenzahl pro Mikroliter berechnet werden muss. Er beschreibt die Zahl der Sichtfelder von einer Fläche von 1,8 cm² bei 1000-facher Vergrößerung. Die Fläche von 1,8 cm² entspricht der Blutmenge von 10 µL. Die Berechnung erfolgt mit Hilfe von dicken Tropfen gesunder Probanden, von denen die Leukozytenzahl bekannt ist. Nun werden in 20 Feldern die Leukozyten gezählt und deren Mittel gebildet. Der Mikroskopfaktor errechnet sich nun aus dem Quotienten von Leukozyten/µL geteilt durch Leukozyten/Sichtfeld. Diese Prozedur wird zwanzig Mal wiederholt, wobei auf ein weites Spektrum der absoluten Leukozytenzahl geachtet werden sollte.

War sich der Leser des dicken Tropfens über die Parasitenspezies nicht sicher, so nahm er den dünnen Ausstrich zu Hilfe. Auf diesen gab er einen Tropfen Immersionsöl und durchsuchte den dünnen Ausstrich zur Spezifizierung der Spezies mit dem 100x-Öl-Immersionsobjektiv. Die Leser waren alle durch ein zuvor durchlaufenes Kompetenztraining qualifiziert. Die Ergebnisse wurden in ein Laborbuch übertragen und den Patienten mitgeteilt.

2.4. Definitionen und Gruppeneinteilungen

Plasmodium-positiv: Der dicke Tropfen wurde als positiv eingestuft, sobald sexuelle oder asexuelle Parasitenformen gefunden wurden. Findet man nur

sexuelle Parasitenformen, könnte es sich um eine abgelaufene Infektion handeln. Da in dieser Arbeit die Prävalenz und die Ausarbeitung von Risikogruppen im Vordergrund stehen, ist es unerheblich, ob die Infektion gerade besteht oder schon abgelaufen ist. Gerade in der Schwangerschaft wäre es möglich, dass durch die Sequestrierung der *P. falciparum* Parasiten nur sexuelle Formen im peripheren Blut gefunden werden.

Plasmodium-positiv: Der dicke Tropfen wurde als positiv eingestuft, sobald sexuelle oder asexuelle Parasitenformen gefunden wurden.

Parität: Die Parität beschreibt die Anzahl der durchlebten Geburten der Frau (Ausstoßung eines Fötus $\geq 500\text{g}$). Nullipara bedeutet, dass die Frau noch nicht geboren hat. Primipara, dass die Frau ein Kind geboren hat. Multipara heißt mehr als eine Geburt. Es erfolgte eine Einteilung in Nulli-, Primi- und Multipara Schwangere. Diese Einteilung findet sich genauso wie die alternativ erfolgte Einteilung in Nulli- und Primipara im Vergleich zu Multipara in der Literatur wieder [87, 88]. In der Diskussion (vgl. Kapitel 4.) wird auch von Gravida gesprochen. Hier zählt allein die Anzahl der Schwangerschaften, unberücksichtigt ob sie mit einer Geburt oder einem Abort endet.

Altersgruppen: Die Altersgruppen wurden folgendermaßen definiert: 13-17Jahre, 18-22 Jahre, 23-27 Jahre und 28 Jahre und älter. Diese Einteilung erfolgte aufgrund der Altersverteilung in der Studiengruppe. Es wurde darauf geachtet, möglichst gleich große Gruppen zu erhalten. Da mit einer Gesamtzahl von 1661 Probanden die Stichprobe relativ groß war, hat man sich für vier Untergruppen entschieden, um möglichst detailliert das Alter als Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft zu analysieren. In einer anderen Studie wurden zum Beispiel die Frauen in folgende Altersgruppen eingeteilt: < 20 Jahre, 20-29 Jahre und ≥ 30 Jahre [88].

Altersgruppen:	Gruppe 1:	13–17 Jahre
	Gruppe 2:	18-22 Jahre
	Gruppe 3:	23-27 Jahre
	Gruppe 4:	28 Jahre und älter

Jahreszeiten: Bei der Definition von Jahreszeiten war es nicht das Ziel, den Einfluss von Niederschlagsmengen auf die Malariatransmission zu untersuchen, sondern Niedrigrisikozeiten von Hochrisikozeiten für die schwangeren Frauen im Jahresverlauf abzugrenzen. Es wurden also zwei Jahreszeiten (Niedrig- und Hochrisikozeit) anhand der im Schnitt erreichten Malariaprävalenzen jeden Monats der Jahre 2008 bis 2011 definiert. Der Monat März wurde als cut-off Punkt gewählt, da er die Niedrigrisikomonate mit einer Prävalenzschwankung von 8,0% (August) bis 13,0% (Juli) gut von den Hochrisikomonaten mit höheren Prävalenzen zwischen 13,9% (März) und 23,6% (Januar) abgrenzte. Das heißt, dass alle Monate mit einer Prävalenz kleiner als die des Monats März in Niedrigrisikozeit eingeteilt wurden und alle anderen Monate in Hochrisikozeit.

Wird im Folgenden von Jahreszeiten gesprochen, sind jeweils die Niedrig- und Hochrisikozeit gemeint. Auf die geologische Einteilung in Trocken- und Regenzeit wurde an dieser Stelle verzichtet, da sie für diese Arbeit nicht zu einer der Hauptaussagen beiträgt. Zur Erklärung von Prävalenzschwankungen aufgrund von gefallenem Niederschlagsmengen sind sie dennoch im Fließtext erwähnt und definiert.

Jahreszeiten:	Niedrigrisikozeit:	April und Juni bis September
	Hochrisikozeit:	Oktober bis März und Mai

Schwangerschaftswoche: Berechnet ab dem ersten Tag der letzten Menstruation und eingeteilt in Trimenen. Die Trimenen sind wie üblich in jeweils 13 Wochenabschnitte eingeteilt. Das heißt: erster Trimenon 1-13te Schwangerschaftswoche, zweiter Trimenon 14-26te Schwangerschaftswoche und dritter

Trimenon 27te Schwangerschaftswoche und älter.

Trimena:	Erster Trimenon:	1-13te Schwangerschaftswoche
	Zweiter Trimenon:	14-26te Schwangerschaftswoche
	Dritter Trimenon:	27te Schwangerschaftswoche und später

2.5. Ethische Aspekte

Für wissenschaftliches Arbeiten ist es von grundlegender Bedeutung, sich über die ethische Rechtfertigung einer jeden Studie klar zu sein. Dies soll vergewissern, dass das Ziel der Forschung und auch der Forschungsprozess selbst, immer die Gesundheit und ethische Unversehrtheit des Forschungsobjektes in unmittelbarer und langfristiger Sicht gewährleistet. Spätestens mit der Entwicklung der modernen Medizin und dem Einführen des Menschen als Forschungsobjekt, ist primär die Achtung der Patienten/Patientinnen bzw. Probanden/Probandinnenrechte zu sehen und erst sekundär das Ziel der Forschung. Um die Verfolgung dieses Ziels zu gewährleisten, wurden Ethikcodices für die klinische Forschung etabliert. Zu nennen sind zum Beispiel der Nürnberger Kodex (1947), der zum Anlass der im Namen der medizinischen Forschung begangenen Verbrechen zu Zeiten des Nationalsozialismus in Deutschland geschrieben wurde und die Deklaration von Helsinki (1964), die die „ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ deklariert. Diese wurden von der 18-ten Generalversammlung des Weltärztebundes in Helsinki verabschiedet [89, 90].

Die bei dieser Ausarbeitung retrospektiv gesammelten Daten stammen einerseits aus einem Laborbuch und andererseits aus einem Patientenregister der Frauenklinik. Bei den Laborergebnissen handelt es sich um Routinediagnostik, die im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgevisiten erhoben wurden. Die Daten aus dem Patientenregister werden zur Verlaufskontrolle der Schwanger-

schaft von Visite zu Visite aufgezeichnet. Somit ist klar, dass diese Ausarbeitung primär nicht den normalen und ausschließlich gesundheitsfördernden Prozess der Schwangerschaftsvorsorge störte. Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse, bei der zu jedem Zeitpunkt die Schweigepflicht sowie die Vertraulichkeit der Patientinnendaten gewährleistet war und ist.

2.6. Statistische Analyse

Für die deskriptive Analyse sowie die Berechnungen von statistischen Analysen wurde das Programm SPSS® (Statistical Package for Social Science) für Windows, Version 19,0 verwendet. Hierbei wurden die Daten aus der Excel 2010® Datei in SPSS® exportiert. Die Daten für die einzelnen Gruppen (Parität, Alter, Schwangerschaftswoche und Vorstellungsdatum) wurden in neue Variablen umcodiert. Für die deskriptive Analyse wurden ausschließlich Häufigkeiten, Mittelwerte und Mediane berechnet.

Für die konfirmatorische Analyse wurde eine binäre logistische Regression berechnet. Bei der binären logistischen Regression geht es um die Frage, inwieweit die unabhängigen Variablen (Parität, Alter, Jahreszeit und Schwangerschaftswoche) Auswirkungen auf die dichotom verteilte, abhängige Variable (Malaria positiv oder negativ) haben. Die abhängige Variable wurde in 0 und 1 codiert. Die unabhängigen Variablen wurden wie in Kapitel 2.4. in Untergruppen eingeteilt und ebenfalls mit Ziffern codiert. Da die Daten für die Schwangerschaftswoche nur für zwei Jahre gegeben waren, wurde jeweils eine Analyse mit allen unabhängigen Variablen berechnet, eine Analyse mit allen unabhängigen Variablen außer der Schwangerschaftswoche und eine Analyse nur mit der Schwangerschaftswoche als unabhängige Variable. Da die Ergebnisse fast identisch waren, wurden die Ergebnisse im Ergebnisteil nur für die jeweils maximalen Gruppengrößen dargestellt, das heißt, eine Berechnung mit Parität, Alter und Jahreszeit als unabhängige Variable und eine Berechnung ausschließ-

lich mit der Schwangerschaftswoche als unabhängige Variable.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen einheitlich auf $\alpha = .05$ festgelegt. Die Odds ist der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt und der Wahrscheinlichkeit, dass das Gegenereignis eintritt. Es stellt eine Möglichkeit dar Wahrscheinlichkeiten anzugeben. Die Odds Ratio ist ein Quotenverhältnis und beschreibt die Stärke des Zusammenhangs von zwei Merkmalen. Sie wird berechnet aus dem Quotienten zweier Odds.

Die 95% Konfidenzintervalle (CI, englisch: Confidence Interval) für Häufigkeiten wurden nach der exakt binominalen Methode in einem separaten Excel®-Dokument berechnet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Deskriptive Analyse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse in Häufigkeitstabellen dargestellt. Es ist ein rein deskriptiver Prozess, sodass für jede Häufigkeit alle Probanden eingeschlossen wurden, für die der gesuchte Wert gegeben war. Das bedeutet, dass es nicht von Nöten war, dass für den Probanden alle gesuchten Werte gleichzeitig vorhanden waren, sondern primär für jede Häufigkeit gesondert betrachtet der einzelne Wert, da vorerst keine Analysen verschiedener Gruppen gemacht wurden. Dadurch sind die Gruppengrößen jeweils maximal.

3.1.1. Demographische Daten

Die Charakteristika der Stichprobe sind in Tabelle 1 und Abbildung 5 dargestellt. In Tabelle 1 sind jeweils die Mediane für das Alter und die Parität sowie der Anteil der jeweiligen Altersgruppen, der Paritätsgruppen und der Trimenen an der Gesamtstichprobe dargestellt. Die Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilungen für das Alter und die Parität. Die Stichprobe bestand aus 1661 schwangeren Frauen, die sich in den Jahren 2008, 2009, 2010 und 2011 zu ihrer ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung in der Frauenklinik in Fougamou vorstellten. Das Alter im Median (10-90% Perzentile) betrug 23 (17-34) Jahre und wurde bei 1634 Personen aufgezeichnet. Die Parität im Median betrug 1 (0-5) und wurde bei 1545 Frauen dokumentiert. Dabei waren etwa die Hälfte Nulli- oder Primipara (788/1545) und die andere Hälfte Multipara (757/1545). Die Frauen wurden in vier Altersgruppen (siehe Kapitel 2.4.) eingeteilt, wobei die erste Gruppe 17,3% der Studienbevölkerung ausmachte. Gruppe 2, 3 und 4 waren mit 31,9%, 22,3% und 28,5% jeweils etwas größer. Die Mediane Parität betrug in den jeweiligen Altersgruppen 1 bis 4, 0 (0-1), 1 (0-2), 2 (1-4) und 4 (2-7). Zwischen 2008 und 2011 bekam eine Frau der Region Fougamou ihr

erstes Kind im Median mit 18 (15-34) Jahren und das zweite Kind nach (erfolgreicher Erstgeburt) mit 20 (18-26) Jahren. Daten über die Schwangerschaftswoche wurden nur für die Jahre 2010 und 2011 übertragen, sodass hier nur Daten für 769 Frauen vorhanden waren. Der Großteil der Frauen (68%) kam im zweiten Trimenon zur ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung, 23,5% der Frauen im ersten Trimenon und 7,8% im dritten Trimenon.

Diese Aufteilung in Untergruppen und die Angabe des Anteils an der Gesamtgruppe wurde unternommen, um die Aussagekraft der Malariaprävalenzen genauer abschätzen zu können.

Tabelle 1: Stichprobe der Jahre 2008 bis 2011

N (Anzahl)	1661
Alter* (Jahre)	23 (17-34;1634)
Altersgruppen geschichtet (13-17, 18-22, 23-27, 28+; N)	17,3%, 31,9%, 22,3%, 28,5%; 1634
Parität*	1 (0-5;1545)
Parität geschichtet (NP, PP, MP; N)**	29,2%, 21,8%, 49,0%; 1545
Parität* in Altersgruppe 1	0 (0-1; 264)
Parität* in Altersgruppe 2	1 (0-2; 491)
Parität* in Altersgruppe 3	2 (1-4; 341)
Parität* in Altersgruppe 4	4 (2-7; 428)
Nullipara* (Alter in Jahren)	18 (15-34; 448)
Primipara* (Alter in Jahren)	20 (18-26; 333)
Multipara* (Alter in Jahren)	28 (22-38; 743)
Trimenon*** (1er, 2er, 3ter; N)	23,5%, 68,7%, 7,8%; 769

*Median (10-90% Perzentile; N)

**NP, Nullipara; PP, Primipara; MP, Multipara

***Anteil an der Stichprobe

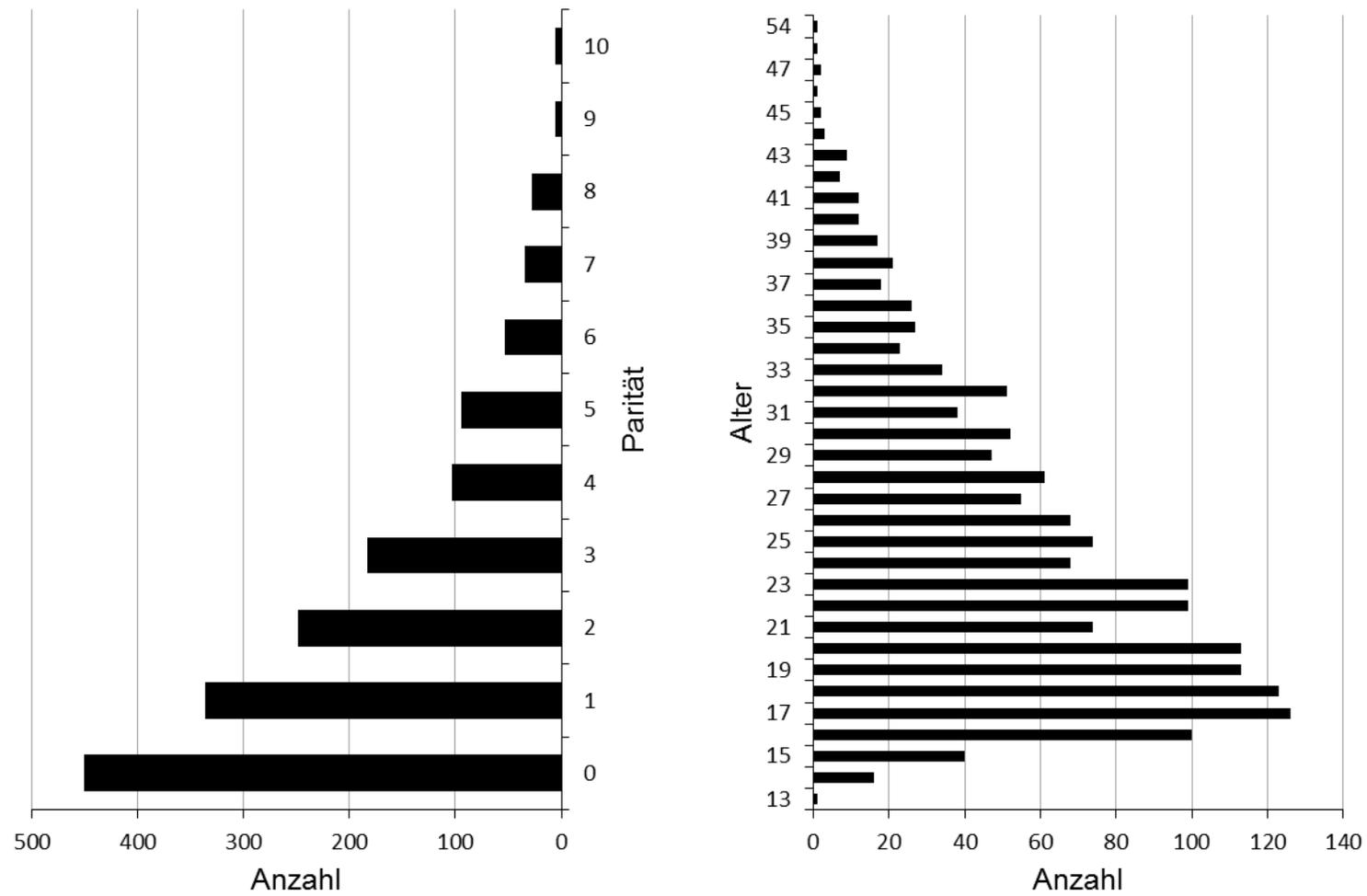


Abb. 5: Links die Paritätsverteilung und rechts die Altersverteilung der Stichprobe

3.1.2. Malariaprävalenz in den Jahren 2008 bis 2011

Tabelle 2 zeigt die jeweilige Malariaprävalenz der Jahre 2008 bis 2011 der schwangeren Frauen. In den Jahren 2008 und 2009 war die Malariaprävalenz mit 13,2% und 13,8% relativ konstant, wohingegen 2010 die Prävalenz mit 19,1% stieg und 2011 wieder auf 16,4% sank. Im Schnitt betrug die Malariaprävalenz in den Jahren 2008 bis 2011 16,0 %.

Tabelle 2: Malariaprävalenz in den Jahren 2008-2011

Jahr	N (Anzahl)	+* N (%)	95% CI**, %
2008	325	43 (13,2)	9,7-17,4
2009	391	54 (13,8)	10,5-17,6
2010	486	93 (19,1)	15,7-22,9
2011	444	73 (16,4)	13,1-20,2
2008-2011	1646	263 (16,0)	14,2-17,8

*Malariapositiv

**Konfidenzintervall 95%

3.1.3. Malariaprävalenz in den Monaten der Jahre 2008-2011

Malaria ist in Gabun hochendemisch. Davon ist Fougamou natürlich keine Ausnahme. Mit einer Inokulationsrate von durchschnittlich 50 in Gabun kann man bei bekannten lokalen Schwankungen erwarten, dass die Transmission in Fougamou höher liegt (vgl. Kapitel 1.2.1.). Hierbei stellt sich die Frage, ob es jahreszeitliche Schwankungen gibt.

Die Abbildungen 6 bis 9 geben Aufschluss über den Verlauf der Malariaprävalenzen in den Monaten der Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011. Man erkennt, dass die Prävalenz stark schwankt. In Abbildung 6 verläuft die Prävalenz zum Beispiel zwischen 0% im April und 22,2% im März.

Deskriptiv betrachtet, kann man erkennen, dass in den Abbildungen 6-9 die Prävalenzen in den ersten sowie letzten Monaten des Jahres stiegen. Zu nennen sind hier vor allem die Monate November, Dezember und Januar. Mit Ausnahme des Jahres 2009 erreichte die Malariaprävalenz jeweils im Januar den Höhepunkt. 2010 fiel die Prävalenz zwischen Oktober und Dezember, aber erreichte im Januar dennoch einen Höhepunkt bei 35,6%. Zwischen Februar und Oktober ließen sich auf den ersten Blick keine Tendenzen erkennen. Im fol-

genden Kapitel 3.1.4. werden die Malariaprävalenzen pro Monat über die Jahre 2008 bis 2011 in einer Grafik zusammengefasst, sodass hierzu weitere Aussagen gemacht werden können.

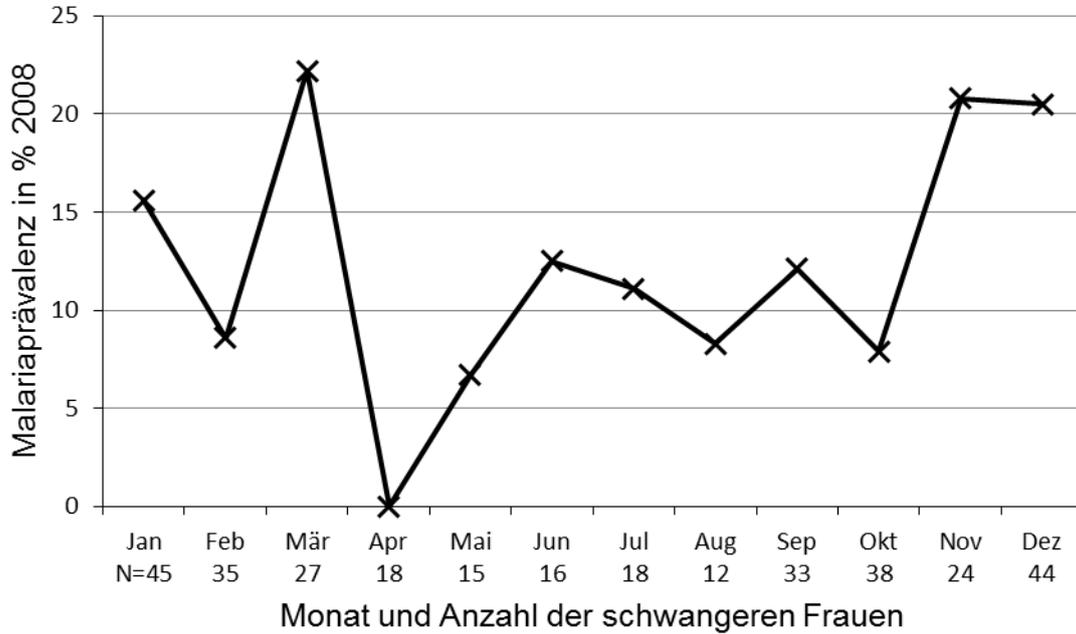


Abb. 6: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2008
N=Stichprobengröße

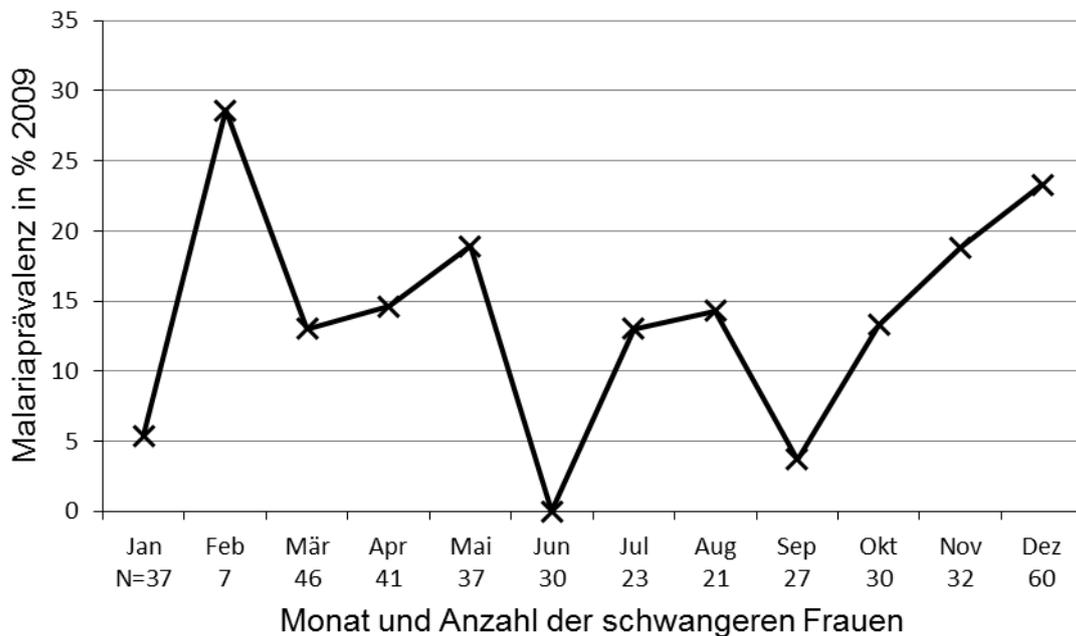


Abb. 7: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2009
N=Stichprobengröße

ERGEBNISSE

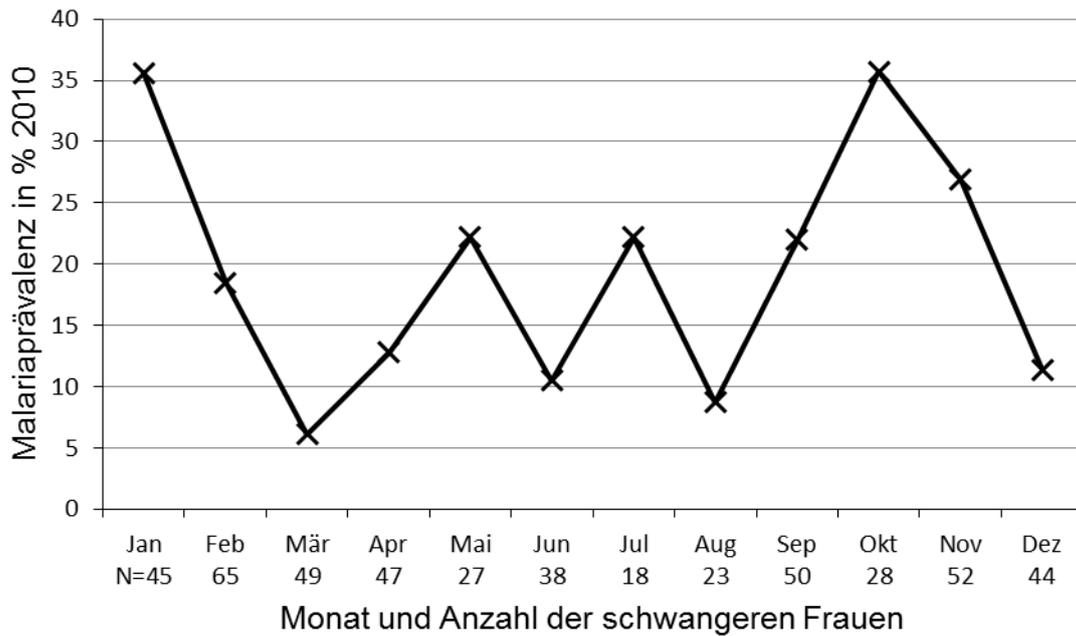


Abb. 8: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2010
N=Stichprobengröße

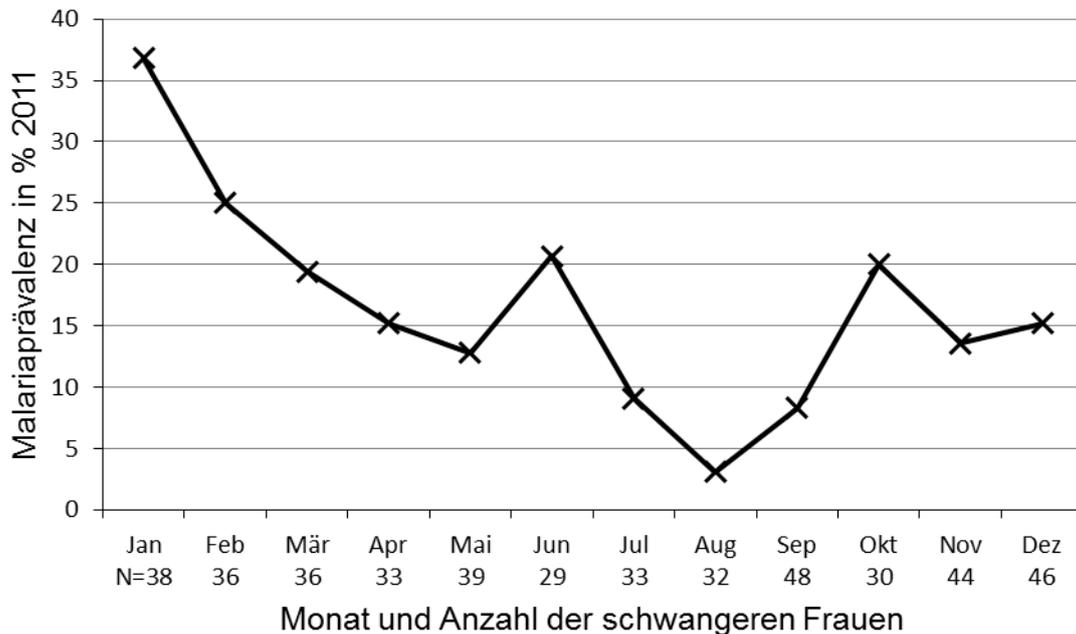


Abb. 9: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2011
N=Stichprobengröße

3.1.4. Zusammenfassung der Malariaprävalenzen pro Monat über die Jahre 2008-2011

Wie schon in Kapitel 3.1.3. angesprochen, sind in Abbildung 10 die Malariaprävalenzen für die Monate der Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011 zusammenge-

fasst. So erhielt man Gruppengrößen zwischen 88 und 165 Probandinnen pro Monat. Um die Aussagekraft der Prävalenzen zu verdeutlichen, wurden hier 95% Konfidenzintervalle in Form von Fehlerbalken dargestellt. Die Konfidenzintervalle wurden für alle folgenden Häufigkeiten nach der exakt binominalen Methode berechnet.

Die Malariaprävalenz (95% Konfidenzintervall, Anzahl) schwankte zwischen 8,0% (3,3-15,7%, 88) im August und 23,6% (17,4-30,9%, 165) im Januar. Die große Trockenzeit in Gabun dauert von Juni bis August. Es lässt sich hier erkennen, dass genau in dieser Zeit die Malariaprävalenzen der schwangeren Frau am geringsten waren (Juni 10,6%, Juli 13,0%, August 8,0%). Im September stieg sie stetig an, wobei nach kurzzeitigem Höhepunkt im November bei einer Prävalenz von 20,4% (14,3-27,7%, 152), die Prävalenz im Dezember auf 18,0% (12,6-25,1%, 159) fiel. Wie schon in den Abbildungen 6-9 zu erkennen war, ist im Januar die höchste Prävalenz mit hier 23,6% (17,4-30,9%, 165) zu verzeichnen. Auffällig war weiterhin der recht deutliche Prävalenzanstieg von April auf Mai mit 12,2% (7,3-18,9%, 139) auf 16,1% (10,0-24,0%, 118) und sofortigem Abfall der Malariaprävalenz im Juni auf 10,6% (5,6-17,8%, 113).

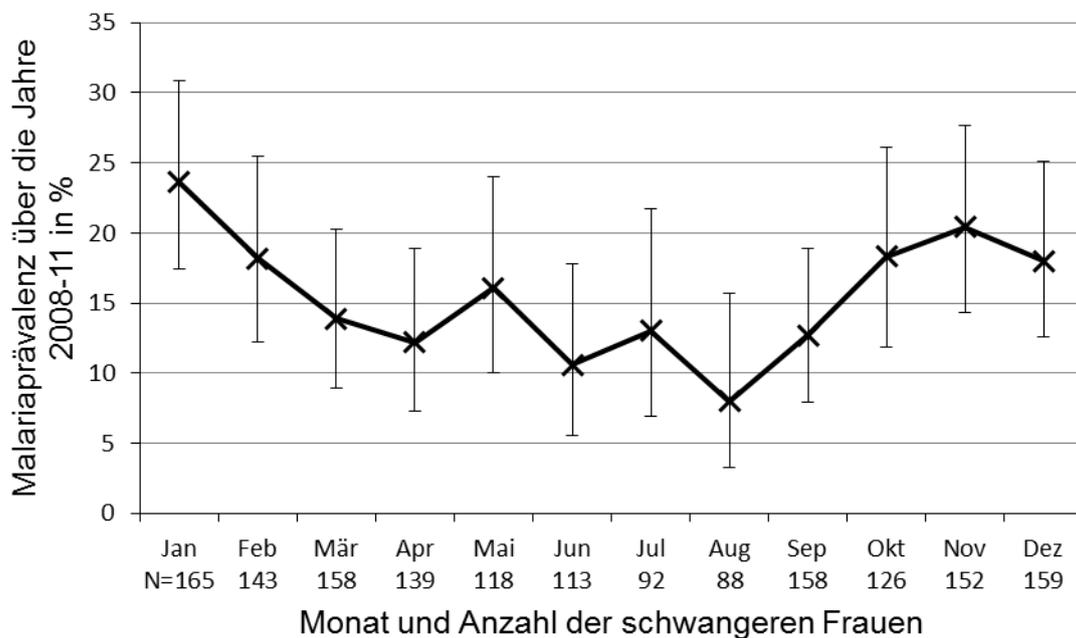


Abb. 10: Zusammenfassung der Malariaprävalenzen pro Monat über die Jahre 2008-2011

Anmerkung: Die Fehlerbalken geben 95% Konfidenzintervalle an.
N=Stichprobengröße.

3.1.5. Analyse der Risikogruppen

Abgesehen von den jahreszeitlichen Schwankungen der Malariaprävalenz, stellt sich die Frage, ob man die schwangeren Frauen in verschiedene Risikogruppen einteilen kann. Bei der Analyse der Risikogruppen wurden alle vorhandenen Daten der Jahre 2008 bis 2011 verwendet. Wie schon in Kapitel 3.1. erwähnt, wurden hier alle Probanden in die Berechnung eingeschlossen, bei denen der in Frage kommende Wert aufgezeichnet wurde. Im Folgenden sind zu den Malariaprävalenzen die 95% Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

3.1.5.1. Risikofaktor Parität

In Tabelle 3 sind die Malariaprävalenzen in drei Gruppen eingeteilt und jeweils für die Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011 aufgeschlüsselt. Die drei Gruppen bestanden aus erstens Nullipara, zweitens aus Primipara und drittens aus Multipara. Die Gruppen der einzelnen Jahre bestanden aus 62 bis 222 Probandinnen. Es wurde sichtbar, dass die Prävalenzen zwischen den Jahren jeweils im Rahmen der 95% Konfidenzintervalle schwankten. Zum Beispiel in der Nulliparagruppe zwischen 20,2% (12,3-30,4%) 2008 und 26,1% (18,3-35,1%) im Jahr 2011. Das Konfidenzintervall gibt einen Bereich an, in dem der wahre Wert mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeitsgrenze (hier von 95%) liegen könnte. Überschneiden sich zwei Konfidenzintervalle verschiedener Gruppen (hier die Malariaprävalenz von Nullipara im Vergleich zu Primipara), so sind die Werte auf der Basis der gesammelten Daten nicht verschieden. Überschneiden sich zwei Konfidenzintervalle verschiedener Gruppen nicht (hier: Nullipara im Vergleich zu Multipara), so sind die Werte (Prävalenzen) mit einer Wahrscheinlichkeit von <5% zufällig verschieden. Umgekehrt gesagt, beruht der Unterschied der Werte mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf einer unabhängigen Variablen und ist nicht zufälliger Natur. Betrachtet man die Gruppen Nulli-, Primi- und Multipara, so sieht man, dass die Malariaprävalenzen der schwangeren Frauen von Nulli-, zu Primi- und Multipara stetig abnahmen. Zum Beispiel für 2008 von 20,2% (12,3-30,4%) über 16,1% (8,0-27,7%) auf 6,9% (3,2-12,7%). Vergleicht man Nullipara mit Multipara, so erhielt man für alle Jahre 2008 bis 2011 jeweils Werte (außer im Jahr 2008), deren 95% Konfidenzintervalle sich nicht überschneiden. Für die im Schnitt der Jahre 2008 bis 2011 berechneten Prävalenzen der Nulli-

paragruppe und der Multiparagruppe von 25,6 % (21,6-29,9%) und 9,2 % (7,2-11,5%) überschritten sich die 95% Konfidenzintervalle nicht.

Die Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass das Risiko, an Malaria zu erkranken, mit zunehmender Parität abnimmt. Das Malariarisiko in den Gruppen Nullipara und Multipara scheint verschieden zu sein.

3.1.5.2. Risikofaktor Alter

In Tabelle 4 wurde die Stichprobe in die Altersgruppen 1 bis 4 aufgeteilt. Auch hier lässt sich erkennen, dass die Werte zwischen den Jahren 2008-2011 zwar schwankten, jedoch innerhalb der jeweiligen 95% Konfidenzintervalle der jeweiligen Werte blieben. Betrachtet man nun den Unterschied der Malariaprävalenzen der verschiedenen Altersgruppen, so lässt sich wiederum erkennen, dass die Prävalenzen stetig und ohne Ausnahme sanken. Zum Beispiel im Jahr 2008 für Altersgruppe eins bis vier: 26,2 % (16,9-38,5%), 13,1 % (7,2-21,4%), 10,8 % (5,1-19,6%) und 4,1 % (0,8-11,4%). Zwischen Altersgruppe 1 und 2 überlappten sich die 95% Konfidenzintervalle der Prävalenzen der Jahre 2008, 2009 und 2011. Im Jahr 2010 überschritten sich die 95% Konfidenzintervalle der Prävalenzen nicht. Im Vergleich der Altersgruppen 2, 3 und 4 überlappten sich wiederum die 95% Konfidenzintervalle der jeweiligen Prävalenzen. Zwischen Altersgruppe 1 und 4 gab es keine Überschneidungen der 95% Konfidenzintervalle der Prävalenzen der Jahre 2008 bis 2011. Die Gruppengrößen der einzelnen Jahre betragen 65 bis 169 Probandinnen.

Das Alter scheint ein Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft zu sein. Zwischen Altersgruppe 1 und 4 gab es keine Überschneidungen der 95% Konfidenzintervalle der jeweiligen Prävalenzen.

3.1.5.3. Risikofaktor Jahreszeit

In Kapitel 1.1.5. sind zwei Definitionen über Saisonalität, beziehungsweise der Stärke der Malariatransmission, gegeben. Erstere Definition besagt, dass man von ausgeprägter oder begrenzt ausgeprägter Transmission spricht, wenn über 75% der Malariaepisoden in sechs oder sieben Monaten des Jahres auftreten. Führt man diese Berechnungen für den Datensatz der schwangeren Frauen von 2008 bis 2011 durch, so erhält man 61% der Malariaepisoden in sechs Monaten und 69% in sieben Monaten. Man kann hier laut Definition also nicht von Sai-

sonalität sprechen. Tabelle 5 gibt einen Vergleich von selbst definierter Niedrig- und Hochrisikozeit wieder (vgl. Kapitel 2.4.). Diese Definition passt zwar nicht mit der offiziellen geologischen Einteilung von Trocken- und Regenzeit zusammen, wurde hier aber so gewählt, um Risikozeiten in Hinblick auf die Stärke der Malariatransmission zu bilden. Man erkennt, dass die Malariaprävalenzen von Niedrig- und Hochrisikozeit differierten, wobei sich die jeweiligen 95% Konfidenzintervalle überschneiden. In der Niedrigrisikozeit lag die Prävalenz 2009 mit 9,2% (5,0-15,1%) am niedrigsten und 2010 mit 15,3% (10,4-21,5%) am höchsten. In der Hochrisikozeit schwankten die Werte zwischen 14,9% (10,6-20,2%, im Jahr 2008) und 21,3% (16,9-26,3%, im Jahr 2010). Die Gruppengrößen betragen hier zwischen 97 und 310 schwangeren Frauen. Die im Schnitt der Jahre 2008 bis 2011 erreichten Prävalenzen der Niedrig- sowie Hochrisikozeit betragen jeweils 11,5 % (9,1-14,4%) und 18,5 % (16,2-20,9%), wobei sich die 95 % Konfidenzintervalle nicht überschneiden.

Die Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die Hochrisikozeit ein höheres Risiko für Malaria in der Schwangerschaft birgt.

3.1.5.4. Risikofaktor Gestationsalter (eingeteilt in Trimenen)

Hier wurden die schwangeren Frauen nach der Schwangerschaftswoche in Trimenen aufgeteilt. Hierzu waren nur Daten der Jahre 2010 und 2011 vorhanden. Dementsprechend betragen die Gruppengrößen zwischen 29 und 264 Probandinnen. Zwischen der Gruppe Trimenon 1 und Trimenon 2 stellte sich ein klarer Unterschied heraus mit einem Abfall der Malariaprävalenz von 25,0% (16,0-35,9%) auf 15,5% (11,4-20,5%) im Jahr 2010 und von 21,1% (13,4-30,6%) auf 15,1% (10,9-20,0%) im Jahr 2011. Im Trimenon 3 sind die Gruppengrößen mit 31 und 29 sehr klein, sodass die Konfidenzintervalle sehr breit waren. Im Vergleich der Trimenen 1, 2 und 3 überschneiden sich die 95% Konfidenzintervalle der jeweiligen Malariaprävalenzen. Die Prävalenzen sind im Trimenon 3 mit 12,9% (3,6-29,8%) im Jahr 2010 und 10,3% (2,2-27,4%) im Jahr 2011 weiter gefallen. Selbiges gilt für die im Schnitt der Jahre 2008 bis 2011 erreichten Prävalenzen der Trimenen 1 bis 3.

Das Maliarisiko scheint von Trimenon 1 bis Trimenon 3 zu fallen. Allerdings überschneiden sich die 95% Konfidenzintervalle der jeweiligen Prävalen-

zen der Jahre 2010 und 2011.

3.1.5.5. Weitere Analyse der Risikofaktoren Parität und Alter

Um das Alter und die Parität genauer als Risikofaktoren für Malaria in der Schwangerschaft zu analysieren, ist in Tabelle 7 die Parität in allen vorkommenden Fällen 0-10, das Alter jeweils in zwei Jahresschritten eingeteilt und für alle Jahre im Mittel wiedergegeben. In Klammern sind jeweils das 95% Konfidenzintervall und die Anzahl angegeben. Die Malariaprävalenz sank von Parität 0 zu Parität 4 von 25,6% (21,6-29,9%, 445) auf 6,8% (2,8-13,5%, 103), wobei vor allem ein starker Abfall zwischen Parität 0, 1 und 2 von 25,6% (21,6-29,9%, 445) über 17,7% (13,7-22,2%, 334) auf 10,1% (6,7-14,6%, 247) zu sehen war. Danach betrug sie 8,3% (4,7-13,4%, 180) und blieb dann zwischen 6,8% (2,8-13,5%, 103 bei Parität 4) und 12,8% (6,8-21,2%, 94 bei Parität 5). Bei Parität 9 und 10 waren die Gruppen mit 6 Probandinnen so klein, dass die Werte nur bedingt interpretierbar waren. Betrachtet man den Prävalenzverlauf aufgeteilt nach Alter der Frau, so ließ sich erkennen, dass bis 22 Jahre ein starker Abfall der Prävalenz von 37,5% (15,2-64,6%, 16) auf 14,9% (9,9-21,2%, 168) erfolgte. Dabei bestanden die 15- bis 22-Jährigen aus zwischen 139 und 249 Probandinnen und die 13- bis 14-Jährigen aus 16 Probandinnen. Danach blieben die Prävalenzen zwischen 12,7% (7,7-19,3%, 142) im Alter von 25-26 Jahren und 10,7% im Alter von 33-34 Jahren (4,0-21,9%, 56).

3.1.5.6. Zusammenfassung der Risikogruppen für die Jahre 2008 bis 2011

Um die Ergebnisse der Risikoanalyse in Hinblick auf das Kapitel 3.2. (konfirmatorische Analyse, binäre logistische Regression) in die wichtigsten Hauptgruppen und für alle Jahre im Mittel zusammenzustellen, wurde die Tabelle 8 erstellt. Wie oben erwähnt, war der stärkste Abfall der Malariaprävalenz bei der Parität zwischen Nulli-, Primi und Multipara, sodass man sich bei dieser Darstellung auf diese drei Gruppen beschränkt hat. Das Alter wurde in vier Gruppen aufgeteilt, sodass man zwei Hochrisikogruppen mit dem Alter 13-17 und 18-22 Jahren von zwei Niedrigrisikogruppen mit dem Alter 23-27 und 28 Jahren und älter trennen konnte. Das Jahr wurde weiterhin in die zwei Jahreszeiten Niedrig- und Hochrisikozeit eingeteilt sowie die Schwangerschaftswochen in Trimenon 1,

2 und 3. Die Malariaprävalenz bei schwangeren Frauen fiel in den drei Paritätsgruppen von Nullipara 25,6% über Primipara 17,7% auf Multipara 9,2%. Für die Altersgruppen ergab sich ein ähnliches Bild: Altersgruppe 1: 29,9%, Altersgruppe 2: 16,9%, Altersgruppe 3: 12,2% und Altersgruppe 4: 9,5%. Für die Niedrig- und Hochrisikozeit ergab sich jeweils eine Prävalenz von 11,5% und 18,5%. Für die Schwangerschaftswoche waren nur Daten der Jahre 2010 und 2011 vorhanden, sodass die Gruppen kleiner ausfielen. Aber auch hier zeigte sich ein Abfall der Malariaprävalenz im Verlauf der Trimenen von 22,9%, über 15,3% auf 11,7%.

Tabelle 3: Malariaprävalenzen in den Jahre 2008-2011 aufgeteilt nach Parität

	Nullipara			Primipara			Multipara		
	N	+* N (%)	95% CI, %	N	+* N (%)	95% CI, %	N	+* N (%)	95% CI, %
2008	84	17 (20,2)	12,3-30,4	62	10 (16,1)	8,0-27,7	130	9 (6,9)	3,2-12,7
2009	114	25 (21,9)	14,7-30,6	86	13 (15,1)	8,3-24,5	180	15 (8,3)	4,7-13,4
2010	132	42 (31,8)	24,0-40,5	110	21 (19,1)	12,3-27,7	222	25 (11,3)	7,4-16,2
2011	115	30 (26,1)	18,3-35,1	76	15 (19,7)	11,5-30,5	220	20 (9,1)	5,6-13,7
2008-2011	445	114(25,6)	21,6-29,9	334	59 (17,7)	13,7-22,2	752	69 (9,2)	7,2-11,5

*Malariapositiv

Tabelle 4: Malariaprävalenzen in den Jahren 2008-2011 aufgeteilt nach Altersgruppen

	Altersgruppe 13-17 Jahre			Altersgruppe 18-22 Jahre		
	N	+* N (%)	95% CI, %	N	+* N (%)	95% CI, %
2008	65	17 (26,2)	16,0-38,5	99	13 (13,1)	7,2-21,4
2009	74	18 (24,3)	15,1-35,7	101	18 (17,8)	10,9-26,7
2010	75	27 (36,0)	25,2-47,9	169	29 (17,2)	11,8-23,7
2011	67	22 (32,8)	21,8-45,4	146	27 (18,5)	12,6-25,8
2008-2011	281	84 (29,9)	24,6-35,6	515	87 (16,9)	13,8-20,4
	Altersgruppe 23-27 Gruppe			Altersgruppe 28+ Jahre		
	N	+* N (%)	95% CI, %	N	+* N (%)	95% CI, %
2008	83	9 (10,8)	5,1-19,6	74	3 (4,1)	0,8-11,4
2009	91	10 (11,0)	5,4-19,3	116	7 (6,0)	2,5-12,0
2010	97	15 (15,5)	8,9-24,2	140	21 (15,0)	9,5-22,0
2011	91	10 (11,0)	5,4-19,3	132	13 (9,8)	5,3-16,9
2008-2011	362	44 (12,2)	9,0-16,0	462	44 (9,5)	7,0-12,6

*Malariapositiv

Tabelle 5: Malariaprävalenzen in den Jahren 2008-2011 aufgeteilt nach Niedrig- und Hochrisikozeit

	Niedrigrisikozeit			Hochrisikozeit		
	<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %	<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %
2008	97	9 (9,3)	4,3-16,9	228	34 (14,9)	10,6-20,2
2009	142	13 (9,2)	5,0-15,1	249	41 (16,5)	12,1-21,7
2010	176	27 (15,3)	10,4-21,5	310	66 (21,3)	16,9-26,3
2011	175	19 (10,9)	6,7-16,4	269	54 (20,1)	15,5-25,4
2008-2011	590	68 (11,5)	9,1-14,4	1056	195 (18,5)	16,2-20,9

*Malariapositiv

Tabelle 6: Malariaprävalenzen in den Jahren 2010 und 2011 aufgeteilt nach Trimenen

	Trimenon 1			Trimenon 2			Trimenon 3		
	<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %	<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %	<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %
2010	80	20 (25,0)	16,0-35,9	264	41 (15,5)	11,4-20,5	31	4 (12,9)	3,6-29,8
2011	95	20 (21,1)	13,4-30,6	259	39 (15,1)	10,9-20,0	29	3 (10,3)	2,2-27,4
2008-2011	175	40 (22,9)	16,9-29,8	523	80 (15,3)	12,3-18,7	60	7 (11,7)	4,8-22,6

*Malariapositiv

Tabelle 7: Malariaprävalenz gesamt für die Jahre 2008-2011 aufgeteilt nach Parität und Alter

Parität	<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %	Alter in Jahren	<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %
0	445	114 (25,6)	21,6-29,9	13-14	16	6 (37,5)	15,2-64,6
1	334	59 (17,7)	13,7-22,2	15-16	139	43 (30,9)	23,4-39,3
2	247	25 (10,1)	6,7-14,6	17-18	249	57 (22,9)	17,8-28,6
3	180	15 (8,3)	4,7-13,4	19-20	224	40 (17,9)	13,1-23,5
4	103	7 (6,8)	2,8-13,5	21-22	168	25 (14,9)	9,9-21,2
5	94	12 (12,8)	6,8-21,2	23-24	165	19 (11,5)	7,1-17,4
6	53	4 (7,5)	2,1-18,2	25-26	142	18 (12,7)	7,7-19,3
7	35	3 (8,6)	1,8-23,1	27-28	116	10 (8,6)	4,2-15,3
8	28	2 (7,1)	0,9-23,5	29-30	97	11 (11,3)	5,8-19,4
9	6	0 (0)	-	31-32	89	10 (11,2)	5,5-19,7
10	6	1 (16,7)	0,4-64,1	33-34	56	6 (10,7)	4,0-21,9

*Malariapositiv

Tabelle 8: Malariaprävalenz aufgeteilt in Risikogruppen und für die Jahre 2008-11

		<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	95% CI, %
Parität	Nullipara	445	114 (25,6)	21,6-29,9
	Primipara	334	59 (17,7)	13,7-22,2
	Multipara	752	69 (9,2)	7,2-11,5
Alter in Jahren	13-17	281	84 (29,9)	24,6-35,6
	18-22	515	87 (16,9)	13,8-20,4
	23-27	362	44 (12,2)	9,0-16,0
	28+	462	44 (9,5)	7,0-12,6
Jahreszeit	Niedrigrisikozeit	590	68 (11,5)	9,1-14,4
	Hochrisikozeit	1056	195 (18,5)	16,2-20,9
Trimenon	1	175	40 (22,9)	16,9-29,8
	2	523	80 (15,3)	12,3-18,7
	3	60	7 (11,7)	4,8-22,6

*Malariapositiv

3.2. Konfirmatorische Analyse

Im Vergleich zur deskriptiven Analyse sind nur Probanden in die Analyse eingeflossen, bei denen alle zu analysierenden Parameter vollständig vorhanden waren. Die Anzahl der Probanden mit allen Angaben betrug für die Jahre 2008-2011 1510 Frauen und 758 Frauen für die Trimena-Daten der Jahre 2010 und 2011.

Im Folgenden wird untersucht, ob es unabhängige Risikofaktoren gibt, die das Malariarisiko beeinflussen. Hierzu werden die in Kapitel 1.3. gestellten Hypothesen aufgegriffen. Als statistisches Mittel zur Darstellung von unabhängigen Risikofaktoren wurde die binäre logistische Regression gewählt. Es handelt sich dabei um eine Risikoanalyse, bei der die abhängige Variable dichotom verteilt ist. Das heißt, dass das Ergebnis in „ja“ oder „nein“ geteilt ist. In diesem Fall ist die abhängige Variable Malaria „positiv= ja“ oder „negativ= nein“. Die Gruppeneinteilung der unabhängigen Variablen erfolgte wie in Tabelle 8 dargestellt, wobei darauf hinzuweisen ist, dass die Analyse nach Trimena separat berechnet wurde, da sich sonst die Gruppengröße erheblich verkleinert hätte. Zur Überprüfung des Einflusses der Schwangerschaftswoche als Risikofaktor auf die anderen Risikofaktoren Parität, Alter und Jahreszeit, sowie umgekehrt, wurde aber auch ein Modell mit allen Faktoren, also einschließlich der Trimena, berechnet. Da diese Berechnung fast identische Werte wie die separate Berechnung ergab,

wurde auf die Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet und die Analyse für den Risikofaktor Schwangerschaftswoche in Trimenen separat dargestellt (Tabelle 10). Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der binären logistischen Regression für die Risikofaktoren Alter, Parität und Jahreszeit.

Die Faktoren Parität, Alter und Jahreszeit wurden jeweils nominal klassifiziert und kategorisiert, wobei der niedrigste Wert (bei der Jahreszeit die Niedrigrisikozeit) jeweils den Referenzwert darstellte. Die Gruppengrößen betragen für Nullipara 442 Probandinnen, Primipara 330 Probandinnen und für Multipara 738 Probandinnen. Zur Beschreibung der Risikogruppen sind jeweils die Odds Ratio (OR) mit den jeweiligen 95% Konfidenzintervallen und dem p -Wert (p) in Klammern angegeben.

Prüfung der Hypothese 1: Die Parität ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

Schwangere Frauen, die ihr erstes Kind erwarteten (Nullipara), waren dem größten Risiko an Malaria zu erkranken ausgesetzt. Die Odds betrug 0,35. Laut statistischer Analyse kann man die Nullhypothese, dass Primipara demselben Risiko ausgesetzt sind wie Nullipara, nicht verwerfen, da mit einer Odds Ratio von 0,79 (0,53-1,17, $p = .231$) einerseits die Konfidenzintervalle den Wert 1 überschritten und andererseits das Ergebnis mit $p > .05$ nicht signifikant war. Betrachtet man Nullipara im Vergleich zu Multipara (Secundipara und mehr) Schwangere, verringerte sich das Malariarisiko mit einer Odds Ratio von 0,39 (0,24-0,64, $p < .001$). Das Ergebnis war hochsignifikant. Rechnet man die logistische Regression erneut mit den gleichen Gruppen, außer dass man die Parität nur in zwei Gruppen unterteilt (Nulli- und Primipara im Vergleich zu Multipara), so ergab sich folgendes Bild: Die Odds Ratio von Nulli- und Primipara im Vergleich zu Multipara betrug 0,45 (0,30-0,69, $p < .001$). Die Odds sank also hochsignifikant um 55%. **Die Parität kann für die zwei Gruppen Nulli- und Primipara im Vergleich zu Multipara (genauso für Nullipara im Vergleich zu Multipara) als unabhängiger Risikofaktor angesehen werden.**

Hypothese 2: Das Alter der Schwangeren ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

Die Malariaprävalenzen betragen in den vier Gruppen von jung nach alt:

29,4%, 17,1%, 11,8% und 9,2%. Die Gruppe 1 wurde als Referenzwert gewählt und hatte eine Odds von 0,42. Die Odds Ratio zwischen Altersgruppe 1 und 2 betrug 0,59 (0,40-0,88, $p = .010$) und war hoch signifikant. Mit anderen Worten: Die Odds verringerte sich um 41%. Genauso verringerte sich das Risiko signifikant zwischen der ersten Altersgruppe und der dritten Altersgruppe mit einer Odds Ratio von 0,57 (0,34-0,97, $p = .038$). Das Risiko der Altersgruppe 4 verglichen mit der Altersgruppe 1 war auch signifikant geringer. Die Odds Ratio betrug 0,51 (0,29-0,91, $p = .023$). Daraus lässt sich schließen, dass von Altersgruppe zu Altersgruppe das Risiko sinkt, wobei das Risiko zwischen den ersten beiden Altersgruppen am stärksten fällt. **Junge schwangere Frauen im Alter von 13 bis 22 Jahren sind dem größten Risiko, an Malaria zu erkranken, ausgesetzt. Das Alter der schwangeren Frauen ist für die gewählte Gruppeneinteilung ein unabhängiger Risikofaktor.**

Prüfung der Hypothese 3: Die Jahreszeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

Malaria ist in Gabun ganzjährig hochendemisch. Betrachtet man aber die schwangeren Frauen und den Risikofaktor Jahreszeit, so ergab sich, dass die Frauen während der Hochrisikozeit (siehe Kapitel 2.4.) mit einer Odds Ratio von 1,91 (1,39-2,63, $p < .001$) ein erhöhtes Risiko hatten, an Malaria zu erkranken. Diese Risikoerhöhung war mit einem p -Wert von kleiner als $.001$ hoch signifikant. **Die Jahreszeit ist also nach hier gewählter Definition ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.**

Prüfung der Hypothese 4: Das Gestationsalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.

Für die Risikoanalyse der Trimenen (nominal skaliert) betrug die Gruppengröße jeweils 175, 523 und 60 Probandinnen (Trimenon 1, Trimenon 2 und Trimenon 3). Bei Trimenon 1 betrug das Malariarisiko, ausgedrückt in Odds, 0,30 und fiel zum zweiten Trimenon mit einer Odds Ratio von 0,61 (0,40-0,93, $p = .023$) signifikant ab. Bei Trimenon 1 verglichen mit Trimenon 3 fiel die Odds Ratio weiter auf 0,45 (0,19-1,06, $p = .067$), war aber nicht mehr signifikant und die Konfidenzintervalle überschritten den Wert 1. Wählte man für die Trimenen das ordinale Skalenniveau, so reduzierte sich das Malariarisiko je Trimenon mit einer

Odds Ratio von 0,64 (0,45-0,91, $p = .013$). Es stellte sich also heraus, dass von Trimenon zu Trimenon das Risiko, an Malaria zu erkranken, sank. Ob man nun den Trimenon als unabhängigen Risikofaktor sehen kann, hängt von der Skalierung der Trimenongruppen ab. Es ist anzumerken, dass das ordinale Skalenniveau mehr Information enthält als das nominale. **Skaliert man die Gruppen ordinal, so handelt es sich bei der Schwangerschaftswoche, eingeteilt in Trimenen, um einen unabhängigen Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft.**

Zusammenfassend kann man sagen, dass schwangere Frauen, die sich in einer der folgenden Gruppen befinden, einem stark erhöhten Risiko, an Malaria zu erkranken, ausgesetzt sind: Gruppe Nulli-/Primipara, Altersgruppe 13-17 Jahre und schwangere Frauen im ersten Trimenon. Zudem birgt die Hochrisikozeit eine stark erhöhte Transmissionsgefahr für Malaria.

Tabelle 9: Ergebnisse der log. Regression: Malariaprävalenz aufgeteilt in Risikogruppen (2008-2011)

		<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	OR** (95% CI)	<i>p</i> -Wert
Parität	Nullipara	442	114 (25,8)	Referenzwert	
	Primipara	330	59 (17,9)	0,79 (0,53-1,17)	.231
	Multipara	738	66 (8,9)	0,39 (0,24-0,64)	< .001
Alter in Jahren	13-17	262	77 (29,4)	Referenzwert	
	18-22	484	83 (17,1)	0,59 (0,40-0,88)	.010
	23-27	339	40 (11,8)	0,57 (0,34-0,97)	.038
	28+	425	39 (9,2)	0,51 (0,29-0,91)	.023
Jahreszeit	Niedrigrisikozeit	547	61 (11,2)	Referenzwert	
	Hochrisikozeit	963	178 (18,5)	1,91 (1,39-2,63)	< .001

*Malariapositiv

**OR (Odds Ratio)

Tabelle 10: Ergebnisse der log. Regression: Malariaprävalenz aufgeteilt in Trimenen (2010-2011)

		<i>N</i>	+* <i>N</i> (%)	OR** (95% CI)	<i>p</i> -Wert
Trimenon	1	175	40 (22,9)	Referenzwert	
	2	523	80 (15,3)	0,61 (0,40-0,93)	.023
	3	60	7 (11,7)	0,45 (0,19-1,06)	.067

*Malariapositiv

**OR (Odds Ratio)

3.3. Zusätzliche Aspekte

3.3.1. Saisonalität in Fougamou?

Die in Kapitel 1.1.5. beschriebene Definition über die Saisonalität von Malaria besagt, dass mehr als 75% der Malariaepisoden in sechs oder sieben Monaten des Jahres auftreten müssen, um von ausgeprägter oder grenzwertig ausgeprägter Saisonalität sprechen zu können. Addiert man die höchsten Prävalenzen von sechs oder sieben Monaten und berechnet deren Anteil an der addierten Prävalenz des ganzen Jahres, so erhält man 61% der Fälle in sechs Monaten und 69% in sieben Monaten. Nach besagter Definition kann weder von einer ausgeprägten noch von einer begrenzt ausgeprägten Saisonalität gesprochen werden.

Bildet man eine Hochrisikogruppe aus Nulli- und Primipara sowie Altersgruppe 1, so erhält man eine Malariaprävalenz für die Monate aller Jahre 2008 bis 2011, die in Abbildung 11 als schwarze Kurve dargestellt ist. Grau darunter befindet sich die bereits bekannte Prävalenzverteilung aller Probanden über die Jahre 2008 bis 2011. Die Anzahl der Probandinnen der jeweiligen Monate bezieht sich aber nur auf die schwarze Kurve, also die Hochrisikogruppe (minimal 12 Probandinnen im Mai und maximal 32 im März). Hier sieht man, dass die Hochrisikogruppe ähnlich wie die Gesamtgruppe Höhen und Tiefen hat, jedoch in viel stärkerem Ausmaß. Gemessen an der genannten Definition ergibt sich, dass in sechs Monaten 65% sowie in sieben Monaten 72% der Malariafälle auftraten. Es besteht also auch hier laut Definition keine Saisonalität, allerdings scheint die Hochrisikogruppe trotzdem saisonal stärker zu schwanken.

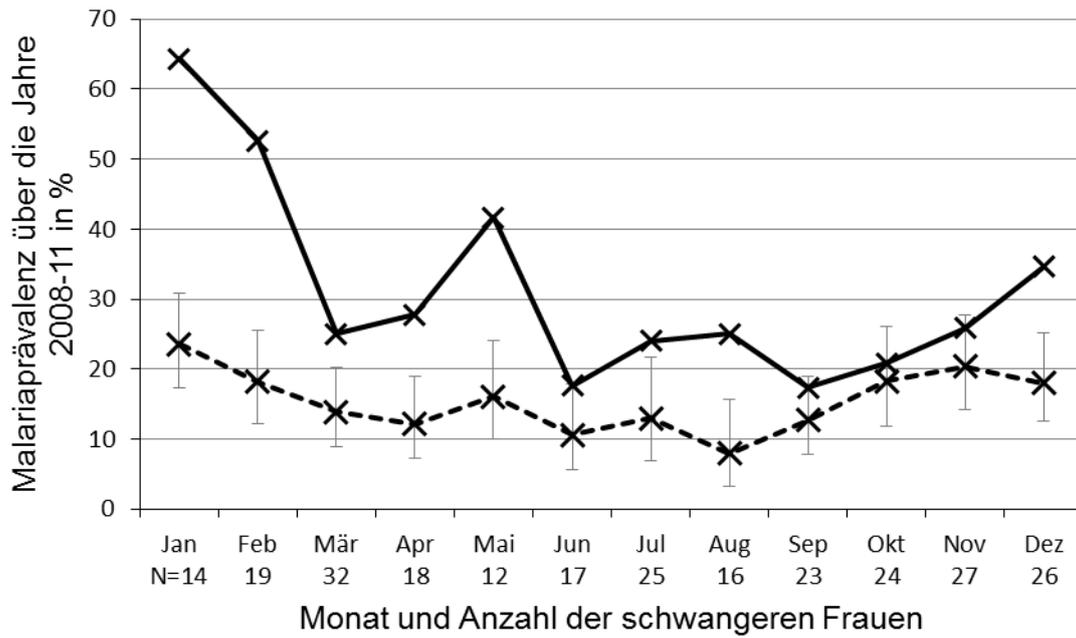


Abb. 11: Zusammenfassung der Malariaprävalenzen pro Monat der Jahre 2008-2011

Die gestrichelte Kurve ist identisch mit der Kurve in Abb. 10, die durchgezogene Kurve ist eine Teilgruppe aus Nulli-, Primipara und Altersgruppe 1. Die Anzahl der Probanden pro Monat bezieht sich hier nur auf diese Teilgruppe. Es sind keine Fehlerbalken eingezeichnet, da sie aufgrund der kleinen Gruppengröße zu sehr schwanken (für Januar 95% CI: 35,1-87,2).

4. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden auf einer rein epidemiologischen Basis retrospektiv Ergebnisse und Informationen der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung schwangerer Frauen im ländlichen Zentralafrika über vier Jahre (2008 bis 2011) analysiert und statistisch ausgewertet. Ziele waren dabei, Risikogruppen und jahreszeitliche Malariatransmissionsschwankungen an vier Hypothesen zu untersuchen (vgl. Kapitel 1.3.): Die Parität (1), das Alter (2) der schwangeren Frauen, die Jahreszeit (3) und die Anzahl der Schwangerschaftswochen (4) der schwangeren Frauen sind unabhängige Risikofaktoren, an Malaria in der Schwangerschaft zu erkranken.

Schwangere Frauen sind im Vergleich zur erwachsenen Bevölkerung dem größten Risiko ausgesetzt, an Malaria zu erkranken [25]. Hierbei spielen stoffwechselbedingte Veränderungen bei der schwangeren Frau, wie Körpertemperatur und Aussendung von Geruchsstoffen, eine Rolle [41, 43]. Aber auch die Parität, das Alter der schwangeren Frau, die Schwangerschaftswoche [25] und die möglicherweise gegebene jahreszeitliche Schwankung der Intensität der Malariatransmission stellen Risikofaktoren für Malaria in der Schwangerschaft dar. Eine Malariainfektion während der Schwangerschaft kann schwerwiegende Konsequenzen für die Schwangere sowie das ungeborene Kind haben [24]. In dieser Studie ist man zum Ergebnis gekommen, dass schwangere Frauen, die einer oder mehrerer der folgenden Gruppen angehören, ein erhöhtes Risiko haben, an Malaria zu erkranken: Nulli-/Primipara, jünger als 18 Jahre und schwangere Frauen im ersten Trimenon. Zudem birgt die Hochrisikozeit eine erhöhte Transmissionsgefahr für Malaria (vgl. Kapitel 3.).

Im Folgenden werden die Methoden kritisch beleuchtet, die Ergebnisse erläutert, in den theoretischen Hintergrund eingebettet und kritisch diskutiert. Dabei sollen Schwächen und Stärken der Studie aufgezeigt werden. Zuletzt werden die aus den Ergebnissen resultierenden Konsequenzen in einen klinisch relevanten Kontext gestellt.

4.1. Probanden, Materialien und Methoden

4.1.1. Studiendesign, Datenkollektion und Stichprobe

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie über vier Jahre. Querschnittsstudien sind ideal um Prävalenzen zu berechnen, da zu einem bestimmten Zeitpunkt ein möglichst großer Teil der Bevölkerung getestet wird. Selbiges gilt für die retrospektive Querschnittsstudie. Diese liegt zwar in der Vergangenheit, kann aber genauso gut bei ausreichender Gruppengröße Aufschluss über eine gesuchte Prävalenz geben. In dieser Arbeit waren allerdings nicht nur Prävalenzen das Ziel (Malariaprävalenz der Jahre 2008 bis 2011 und der jeweiligen Monate), sondern auch eine Risikogruppenanalyse. Für die Evaluation von Risikogruppen kann eine Querschnittsstudie nur bedingt Aussagen über die Kausalität geben, da es sich um Momentaufnahmen handelt. Hierfür wäre die Kohortenstudie ideal gewesen, da Risiko- und Nichtrisikogruppen über einen längeren Zeitraum untersucht und auf das Auf- oder Nichtauftreten des Endpunktes untersucht werden. Dies ist als Kritikpunkt an dem in dieser Studie gebrauchten Studiendesign für die Analyse von Risikogruppen zu sehen. Als Stärke ist jedoch aufzuführen, dass die Stichprobe mit 1661 schwangeren Frauen groß ist, was die Aussagekraft der Ergebnisse steigert. Zudem sind die Frauen nicht zu einem fixen Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft zur Vorsorgeuntersuchung gekommen, wodurch die ganze Phase der Schwangerschaft, statistisch über die Anzahl der schwangeren Frauen gemittelt, abgedeckt ist. Damit kommt eine zeitliche Komponente in die normalerweise auf einen Zeitpunkt fixierte Querschnittsstudie hinzu. Weiterhin positiv zu formulieren ist, dass diese Form des Studiendesigns mit wenig Aufwand und geringen finanziellen Mitteln auskommt und daher bei oft knappen finanziellen Ressourcen die einzig praktikable Methodik darstellt, um explorative Analysen durchzuführen.

Die Datenkollektion erfolgte durch einen Labormitarbeiter, der für diese Arbeit eingestellt wurde. Es wurde zuerst in ein Laborbuch für schwangere Frauen eingetragen und später digitalisiert. Besser wäre es, wenn die Daten direkt digital eingetragen worden wären, um Übertragungsfehler zu vermeiden. Dies ist aber auf die mangelnde Technisierung vor Ort zurückzuführen. Weiterhin wurden die Daten erneut in ein neues Microsoft Excel 2010® Dokument eingefügt,

statt sie direkt in SPSS® einzuspielen. Dabei kann es leicht zu Übertragungsfehlern kommen. Dieser Schritt wurde durchgeführt, um die Daten besser zu säubern und zum Beispiel, um das Datum der Visiten für SPSS® in eine einheitliche Form zu bringen. Das nachträgliche Einfügen der Schwangerschaftswoche aus dem Klinikbuch der Frauenklinik erfolgte durch eine Person und unter Abgleichung der Probandennummern (Nummer des Hefts für die Vorsorgevisiten). Da dieses Buch leider handschriftlich mehr oder weniger leserlich verfasst wurde und oft einzelne Daten fehlten, konnte die Schwangerschaftswoche nicht für alle Frauen nachgetragen werden.

Die Stichprobe sollte so gut wie möglich die Bevölkerung repräsentieren, damit die Ergebnisse möglichst das Bild der Gesamtbevölkerung widerspiegeln. Kritikpunkte an der Methode des Screenings sind hierbei: Die Bevölkerung der Tsamba Magotsi-Region ist relativ arm und kann sich je nach Wohnort das Geld für den Transport in das Krankenhaus nicht leisten. Ist dies der Fall, werden diese Frauen nur bei Beschwerden, also einer möglichen Malariainfektion, kommen. Dies kann zu einer potentiellen Überschätzung der tatsächlichen Malariaprävalenz in der Bevölkerung führen. Weiterhin sind Schwangerschaften in Gabun sehr häufig und alltäglich, sodass viele Frauen zu Hause (ohne Vorsorgevisiten) gebären. Dadurch werden reibungslos verlaufende Schwangerschaften nicht registriert. Positiv zu formulieren ist, dass die Kosten für die Vorsorgevisiten inklusive der präventiven Malariamedikation sowie auftretende Komplikationen komplett von der dortigen Krankenversicherung (CNAMGS) übernommen werden. Dies stellt eine große Motivation der Frauen, in das Krankenhaus zu kommen, dar. Die Allgemeinbevölkerung ist gut über das Programm der CNAMGS aufgeklärt sowie über die Risiken der Malaria und anderen Erkrankungen. Zudem wurde ab Ende des Jahres 2009 ein Mitarbeiter der Studie MIPPAD damit beauftragt, in die Dörfer zu fahren, um schwangere Frauen dazu aufzufordern, zur Vorsorgeuntersuchung zu kommen. Dies hatte zwei Konsequenzen: Erstens kamen insgesamt mehr Frauen (siehe Anstieg der Probandenzahl 2010 und 2011) und zweitens kamen Frauen tendenziell früher in der Schwangerschaft, sodass dies auch die Prävalenz künstlich anheben könnte, da die Malariaprävalenz bei Frauen in den ersten Schwangerschaftswochen höher

ist als zum Beispiel im zweiten oder dritten Trimenon (siehe Kapitel 3.2.).

Positiv ist aufzuführen, dass jede aufgezeichnete Frau prinzipiell zu ihrer ersten Vorsorgeuntersuchung kommt. Dies ist durch die Vergabe des Vorsorgehefts gesichert. Dadurch ist sichergestellt, dass die Frauen zu diesem Zeitpunkt noch keine IPTp genommen haben. Sollte die schwangere Frau noch vor der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung malariaähnliche Symptome haben, würde auch sie im Regelfall im Krankenhaus erscheinen, eine Malariadiagnostik erhalten und wiederum mit einem Vorsorgeheft versorgt werden. Die einzige Limitation, die sich hier stellt, besteht in der Möglichkeit der Automedikation. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass in dieser Studie bei jeder Frau dezidiert nach der Einnahme von Malariamitteln nachgeforscht wurde, sodass dies die Malariaprävalenz zu niedrig erscheinen lassen könnte.

Zuletzt ist noch anzuführen, dass die Tatsache, dass die schwangere Frau bei Verlust des ersten kostenfreien Vorsorgehefts umgerechnet 1,50 Euro bezahlen muss, dazu führte, dass die Frauen motiviert sind, gut auf das Heft aufzupassen. Die Verluste des Vorsorgehefts sollten also gering sein und damit die Registrierung einer Frau mit zwei verschiedenen Nummern unwahrscheinlich. So konnten durch Kontrolle der laufenden Nummer des Vorsorgeuntersuchungshefts doppelte Fälle detektiert und aus dem Datensatz gelöscht werden.

Allgemein ist zu erwähnen, dass die relativ große Stichprobe eine große Stärke dieser Studie darstellt, da dies die Aussagekraft in Hinblick der Generalisierbarkeit der Ergebnisse stark erhöht.

4.1.2. Labormethoden

Bei dieser Arbeit wurde zur Diagnose der Malaria der dicke Tropfen gewählt. Wie schon in Kapitel 1.1.4.3. erwähnt, ist diese Form der Malariadiagnostik bei fehlender klinischer Symptomatik leider nicht sehr sensitiv. Dal-Bianco et al. zeigten 2007 in einer Studie über die Prävalenz von Malaria bei asymptomatischen Erwachsenen in Gabun, dass die Diagnose mittels PCR mit einer Positiv-Rate von 52% am sensitivsten ist. Danach folgen der RDTs mit 27% Positiv-Rate und der dicke Tropfen mit 12% Positiv-Rate [80]. Dennoch wird in Gabun vorwiegend mittels dicken Topfens diagnostiziert, da es die einfachste und kostengünstigste Möglichkeit der Malariadiagnostik darstellt. Die PCR hat zwar

die höchste Sensitivität, ist aber aufgrund des hohen technischen Aufwands störanfällig und personalintensiv. Die Falsch-Positivrate ist bei der PCR im Vergleich zu den anderen beiden Methoden am größten (Gemessen am Goldstandard Plazentahistologie). Deshalb stellt sich die Frage, ob die PCR zur Diagnostik der Malaria in der Schwangerschaft überhaupt in Frage kommt, da man eine unnötige Medikamentengabe während der Schwangerschaft möglichst vermeiden will. Ein guter Kompromiss wäre der Einsatz von RDTs, da sie schnell (zehn Minuten), technisch einfach und mit wenigen Mitteln durchzuführen sind. Zudem detektieren sie Parasitenbestandteile, die trotz Sequestrierung der Parasiten in der Plazenta im peripheren Blut zu finden sind. Dieser Test deckt also potentiell auch asymptomatische Infektionen ohne periphere Parasitämie auf. Mockenahupt et al. zeigten, dass die Positivität der RDTs am besten mit negativen Beeinträchtigungen der Schwangerschaft, Anämie und LBW korrelieren [58]. Dennoch wurde in dieser Studie mittels dicken Tropfens diagnostiziert, da es die finanziell günstigste Diagnostik darstellt. Für weitere Studien wäre zu empfehlen, RDTs zur Malariadiagnostik einzusetzen.

Der Goldstandard für die Diagnostik der Malaria während der Schwangerschaft ist die Plazentahistologie. Diese ist aber nur nach der Geburt möglich. Für die Risikogruppenanalyse wäre diese Methode der Diagnostik ideal, da zumindest für die Faktoren Parität, Alter und Jahreszeit der Zeitpunkt der Diagnostik der Schwangeren unerheblich ist. Es ließe sich aber nicht feststellen, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft die schwangere Frau dem größten Risiko ausgesetzt ist. Darüber hinaus benötigt die Plazentahistologie ausgebildetes Personal, ist kostenintensiv und aufwendig.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Malariaprävalenzen

Für die Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011 waren die Malariaprävalenzen der schwangeren Frauen jeweils 13,2%, 13,8%, 19,1% und 16,4%. Wie in Kapitel 1.2.1. schon angedeutet, war eine höhere Prävalenz als die in Libreville (12,4%, im Jahr 2005/2006) zu erwarten, da die Prävalenz mit dem Urbanisierungsgrad abnimmt [73, 81]. Diese Erwartung konnte mit den Ergebnissen bestätigt werden.

Bedenkt man weiterhin, dass lt. Bouyou-Akotet et al. die Malariaprävalenzen über die Jahre 2000 bis 2008 gefallen sind, so scheint die Prävalenz von 13,2% und 13,8% in den Jahren 2008 und 2009 passend [91]. Zudem ist im „World Malaria Report 2011“ der WHO ein drastischer Anstieg der positiv getesteten Malariafälle im Jahr 2010 beschrieben [1]. Dies passt zu der in dieser Studie angestiegenen Prävalenz im Jahre 2010 auf 19,1%. Aufgrund der dargelegten Literatur im Vergleich zu den Studienergebnissen kann man schließen, dass die in dieser Studie ausgewertete Stichprobe der lokalen Bevölkerung in gutem Maße entspricht.

In Kapitel 3.1.3. ist der Verlauf der Malariaprävalenzen in den Monaten der Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011 gegeben. In Abbildung 6 schwanken die Prävalenzen zum Beispiel zwischen 0% im April und 22,2% im März. Dass die Prävalenzen in zwei aufeinanderfolgenden Monaten in diesem Maße schwanken, scheint sehr unnormal. Man muss allerdings bedenken, dass die Probandenzahl pro Monat relativ klein war. Sie betrug für den Monat April 18. Dabei können zufällige Schwankungen schnell einen großen Ausschlag machen. Um dies zu vermeiden, wurden die vier Abbildungen 6 bis 9 in Kapitel 3.1.4. durch Mittelung übereinandergelegt. So erhielt man Gruppengrößen von 88 bis 165.

Betrachtet man die Graphik in Kapitel 3.1.4., so erscheint der Peak der Prävalenz im Mai unpassend. Offiziell beginnt die Regenzeit im September und dauert mit einer kurzen Trockenzeit im Januar bis Mai. Man würde also erwarten, dass die Prävalenz zum Monat Mai fällt. Vergleicht man aber die Niederschlagsmengen der Jahre 2000 bis 2008, so erkennt man, dass die Regenzeit im Mai nicht mit nachlassenden Niederschlägen endet, sondern dass es häufig zu erneut stärkeren Regenfällen kommt, bevor sie dann im Monat Juni sistieren [91]. Dieser Anstieg der Regenfälle könnte eine erhöhte Zahl von Vektoren begünstigen und würde damit den Prävalenzpeak im Mai begründen. Die Graphik über die Malariaprävalenz pro Monat gemittelt über die Jahre 2008 bis 2011 scheint authentisch. Betrachtet man aber die Graphiken der einzelnen Jahre, so sind doch deutliche Schwankungen zu sehen. Die Schwankungen schwächen somit diesbezügliche Aussagen in ihrem Gewicht ab.

4.2.2. Hypothese 1: Die Parität ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft

Die Hypothese 1 gilt insofern als bestätigt, dass schwangere Multipara in dieser Studie im Vergleich zu Nulli- und Primipara ein um den Faktor 0,45 (Odds Ratio) hochsignifikant erniedrigtes Risiko hatten, während der Schwangerschaft an Malaria zu erkranken. Selbiges gilt für den Vergleich zwischen Nullipara mit Multipara (Secundipara und mehr) mit einer Odds Ratio hochsignifikant von 0.39. Für den Vergleich von Nullipara mit Primipara erreichte die Odds Ratio mit 0,79 nicht das Signifikanzniveau von $p \leq .05$. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass zwischen Nullipara und Primipara kein signifikanter Unterschied bestand. Deskriptiv betrachtet ist jedoch ein Abfall der Prävalenz beobachtbar. Zwischen Nulli- und Primipara im Vergleich zu Multipara sowie zwischen Nullipara zu Multipara bestand ein signifikanter Abfall der Malariaprävalenz.

Eine mögliche Erklärung des Risikofaktors Parität für Malaria in der Schwangerschaft ist in der Immunologie zu finden. Bei schwangeren Frauen spielt sich ein immunologischer Prozess ab, der bei der nichtschwangeren Bevölkerung aufgrund fehlender Plazenta nicht stattfinden kann: Der bedeutendste Parasit für Malaria in der Schwangerschaft *P. falciparum* adhärirt im intervillösen Raum der Plazenta. Der Parasit bindet über das Oberflächenantigen VAR2CSA an Chondroitinsulfat A, welches nur in der Plazenta exprimiert wird. Dieser Mechanismus konnte in vitro reproduziert werden und ist bedeutend für die Bildung von Antikörpern. Bei der Infektion findet eine massive Einwanderung von Immunzellen, wie Makrophagen, in den intervillösen Raum sowie die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen statt, welche das Risiko LBW und mütterliche Anämie mit sich bringen. Zudem könnte das Oberflächenantigen VAR2CSA für die Entwicklung einer Impfung gegen Malaria in der Schwangerschaft eine Rolle spielen [37, 44, 45].

Die Studie von Bouyou-Akotet et al. über die Belastung der Malaria in der Schwangerschaft und deren Auswirkung auf Anämie und LBW zeigte, dass primigravida Schwangere im Vergleich zu multigravida Schwangeren keinem signifikant erhöhten Risiko ausgesetzt sind, an Malaria zu erkranken [81]. (Spricht man von Gravida, so wird allein die Anzahl der Schwangerschaften gezählt, unberücksichtigt, ob die Schwangerschaft mit einer Geburt oder einem Abort

endet). Diese Ergebnisse stützen also die Hypothese 1 der vorliegenden Studie nicht. Die diagnostischen Mittel waren dicker Tropfen, RDTs und PCR. Die Ergebnisse für die jeweiligen Tests wurden nicht aufgeschlüsselt und der Zeitpunkt der Testung wurde nicht gegeben. Genauso war die Gruppengröße von Nullipara 157 Probandinnen und Multipara 46 Probandinnen vergleichsweise klein und stellt die Aussagekraft in Frage.

In einer weiteren Studie von Bouyou-Akotet et al. (2003) ist wiederum beschrieben, dass primigravida Schwangere im Vergleich zu secundigravida Schwangeren ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an Malaria zu erkranken (Odds Ratio = 2,41, 95% CI = 1,43-4,07 und $p < .001$) [70]. Die Autoren kamen hier also zu einem anderen Ergebnis als in der Studie von 2010 [81], wobei der Unterschied zwischen Primigravida und Multigravida in der zuerst aufgeführten Studie größer hätte sein sollen als zwischen Primigravida und Secundigravida (unter Voraussetzung, dass man vermutet, dass die Prävalenz mit der Anzahl der Schwangerschaften abnimmt). Eine Gruppe, die aus Multigravida besteht müsste also eine geringere Prävalenz aufweisen als eine Gruppe aus rein secundigravida Schwangeren. Letztendlich kann man das Ergebnis von Bouyou-Akotet et al. (2003) unterstützend für die Hypothese 1 sehen.

Zwei weitere Studien unterstützen die Hypothese 1 mit ihren Ergebnissen. Es wurde jeweils ein hochsignifikanter Unterschied der Malariaprävalenz schwangerer Nullipara im Vergleich zu Multipara gemessen. Hier wird also wiederum mit Parität statt mit der Anzahl der Schwangerschaften gerechnet, sodass die Ergebnisse der Studien besser vergleichbar sind. Nosten et al. zeigten eine Malariaprävalenz von 47,5% bei Nullipara und 33,3% bei Multipara ($p < .001$) und Rogerson et al. eine Odds Ratio von 1,36 ($p < .001$) zwischen Nulli- und Multipara [92, 93].

Ein ähnliches Vorgehen wie in der vorliegenden Studie wurde in einer Studie aus Ghana angewandt [88]. Clerk et al. nutzten die erste Vorsorgeuntersuchung schwangerer Frauen, bei der diese eine präventive Medikation erhielten, um die Anzahl der Schwangerschaften, die Schwangerschaftswoche und das Alter der Frauen zu notieren sowie unter anderem einen dicken Tropfen zu machen. Die Stichprobe, bei der alle gefragten Parameter vorhanden waren, betrug 1719

Probandinnen und war damit etwas größer als die der vorliegenden Arbeit (1510 Probandinnen). In beiden Studien sind die Probandinnenzahlen der Gruppen hoch, dies steigert die Aussagekraft. Es sind aber auch ähnliche Gruppen gewählt worden, wodurch ein Vergleich der Studien valide ist. Allerdings wurde nicht nach Parität, sondern wiederum nach Anzahl der Schwangerschaften aufgeteilt. Eine Gruppe bestand aus Frauen, die zwei oder weniger Schwangerschaften durchlebt hatten und eine Gruppe bestand aus Frauen, die mehr als zwei Schwangerschaften durchlebt hatten. Das Ergebnis von Clerk et al. war, wie in der vorliegenden Arbeit, angepasst. Das heißt, dass die Störfaktoren Alter, Jahreszeit und Schwangerschaftswoche statistisch herausgerechnet wurden. Das Ergebnis bei Clerk et al. war wie folgt: Schwangere Frauen, die in mindestens der dritten Schwangerschaft waren, hatten ein um 0,51 erniedrigtes Risiko, an Malaria zu erkranken (berechnet als Odds Ratio, 95% CI = 0,42-0,61, $p < .001$). In dieser Arbeit betrug die Odds Ratio 0,45. Es ist hier zu betonen, dass die Arbeit von Clerk et al. aufgrund der hohen Probandinnenzahl und des ähnlichen Studienablaufes die Hypothese 1 und die Aussage der vorliegenden Arbeit in hohem Maße unterstützen. Es ist noch hinzuzufügen, dass die Einteilung in die Gruppen Nulli- und Primipara im Vergleich zu Multipara Sinn macht, da in Tabelle 7 zu erkennen ist, dass die höchsten Malariaprävalenzunterschiede zwischen Nulli-, Primi- und Secundipara liegen. Danach fällt die Prävalenz nur noch um geringere Beträge. Dass man Parität statt Anzahl der Schwangerschaften wählt, ist insofern zu begründen, dass zu erwarten ist, dass immunologische Phänomene eine Rolle spielen, die bei einer komplett abgelaufenen Schwangerschaft stärker ausgebildet sein müssten als zum Beispiel bei einer verkürzten Schwangerschaft mit Abort.

4.2.3. Hypothese 2: Das Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft

Die Ergebnisse zeigen, dass die Malariaprävalenz von Altersgruppe zu Altersgruppe abnahm (13-17 Jahre 29,4%, 18-22 Jahre 17,1%, 23-27 Jahre 11,8% und älter als 27 Jahre 9,2%). Die Unterschiede der Gruppen waren jeweils signifikant mit einer Odds Ratio von 0,59 zwischen den Altersgruppen 13-17 Jahre und 18-22 Jahre, 0,57 zwischen den Gruppen 18-22 Jahre und 23-27 Jahre und

eine Odds Ratio von 0,51 zwischen den Altersgruppen 23-27 Jahre und 28 Jahre und älter. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Hypothese 2.

Trotz der Ausbildung einer Semiimmunität der Allgemeinbevölkerung in Hochendemiegebieten im jungen Alter, handelt es sich bei der Malaria in der Schwangerschaft um eine auf anderen Antigenen beruhende Immunität, die sich vorwiegend während der ersten und zweiten Schwangerschaft ausbildet [37]. Dabei spielt das, wie in Kapitel 1.1.4.2. und 4.2.2. beschrieben, Antigen VAR2CSA eine wichtige Rolle, wobei die Ausbildung der Immunmechanismen nichtschwangerer Frauen auch eine gewisse Rolle zu spielen scheint, da jüngere nullipara Schwangere einem höheren Risiko ausgesetzt sind als ältere nullipara Schwangere [44, 45]. Die aus dieser Studie gewonnene epidemiologische Schlussfolgerung, dass sich die Semiimmunität bis zum 22sten Lebensjahr ausbildet, ist also womöglich auf eine Kombination von allgemeiner Immunität und schwangerschaftspezifischer Immunität zurückzuführen. In drei Publikationen von Oeuvrey et al., Johnson et al. und Shi et al. sind allgemeine Immunphänomene näher beschrieben und zeigen eine Ausbildung der Semiimmunität mit zunehmendem Alter [94-96].

In der in Kapitel 4.2.2. erwähnten Studie von Bouyou-Akotet et al. wurde die Studienbevölkerung in drei Altersgruppen eingeteilt (<20 Jahre, 20-24 Jahre und >24 Jahre) [70]. Mittels des chi-Quadrat Tests wurden die Gruppen als unterschiedlich befunden ($\chi^2=8,68$ und $p= .013$). Bei einer genaueren Analyse der Gruppen sowie der Berücksichtigung der Schwangerschaftszahl als Störfaktor ergab sich folgendes: Odds Ratio von 1,77 zwischen der Altersgruppe 20-24 Jahre und < 20 Jahre (95% CI = 1,10-2,85, $p< .01$). Zwischen der mittleren Altersgruppe und den Älteren (>24 Jahre) ergab sich kein signifikanter Unterschied, wobei zu sagen ist, dass die Gruppengröße der < 24-Jährigen mit 22 Probandinnen klein war (<20 Jahre 180 Probandinnen, 20-24 Jahre 108 Probandinnen). Zusammenfassend bestärkt die Studie von Bouyou-Akotet et al. die Hypothese 2 und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

In der Studie von Rogerson et al. wurden die Frauen in zwei Altersgruppen eingeteilt. Eine Gruppe mit ≤ 19 -jährigen schwangeren Frauen und eine Gruppe mit ≥ 20 -Jährigen [92]. Auch hier wurden Frauen bei ihrer ersten Schwanger-

schaftsvorsorgeuntersuchung untersucht. 4711 Frauen zählten die beiden Altersgruppen zusammen. Die Ergebnisse sind auch hier deutlich: Die Odds Ratio betrug 1,47 bei älteren Frauen im Vergleich zu jüngeren (95% CI = 1,28-1,68, $p < .001$). Die beschriebene Studie bekräftigt also die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

In der in Kapitel 4.2.2. beschriebenen Studie von Clerk et al. wurde auch eine Analyse zu Malaria in der Schwangerschaft in verschiedenen Altersgruppen unternommen [88]. Wie auch schon erwähnt, ist ein Vergleich der Studie von Clerk et al. und dieser Arbeit sehr valide, da die Zahl der Studienteilnehmerinnen sowie die Art der Datenerhebung ähnlich sind. Auch bei der Risikofaktorenanalyse wurden die Ergebnisse jeweils den Störfaktoren Schwangerschaftszahl, Alter, Jahreszeit und Schwangerschaftswoche angepasst. Die Altersgruppe wurden in < 25 Jahre und > 24 Jahre eingeteilt. Die Odds Ratio der jüngeren Gruppe im Vergleich zur älteren Gruppe betrug 0,65 (95% CI = 0,54-0,78, $p < .001$). Diese Studie unterstützt die Hypothese sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

Die Daten wurden in der vorliegenden Arbeit durch die binäre logistische Regression von den jeweilig genannten Störfaktoren statistisch befreit, dennoch gilt es zu erwähnen, dass sich vermutlich jüngere schwangere Frauen in ihrem Verhalten von älteren schwangeren Frauen unterscheiden. Es ist vorstellbar, dass jüngere schwangere Frauen häufiger ungeplant schwanger sind oder häufiger Moskitos exponiert sind. Dies könnte eine erhöhte Gefahr von Mückenstichen bedeuten und damit eine erhöhte Gefahr zur Malariainfektion. Natürlich bestärkt dies nur den Sachverhalt, dass jüngere schwangere Frauen stärker gefährdet sind, es bleibt aber anzudeuten, dass neben Immunphänomenen auch der Lebensstil jüngerer oder älterer schwangerer Frauen eine Rolle spielen könnte. Dies könnte ein Denkansatz für eine weitere Studie darstellen und begründet die Empfehlung zu vermehrter Aufklärungsarbeit für junge schwangere Frauen.

4.2.4. Hypothese 3: Die Jahreszeit ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft

Die Hypothese 3 wurde durch die vorliegende Studie bestätigt. Mit einer Odds

Ratio von 1,91 war das Risiko für Malaria in der Schwangerschaft in der Hochrisikozeit fast doppelt so hoch als in der Niedrigrisikozeit ($p < .001$). Die Hypothese 3 ist in ihrer Gültigkeit auf bestimmte Regionen begrenzt, da je nach Niederschlagsverhältnissen (also geographischen Gegebenheiten) die Situation sich drastisch ändern kann. Man geht davon aus, dass die Stärke der Malariatransmission mit gefallenem Niederschlag korreliert [97].

Ein Vergleich der Malariaprävalenzen in der Schwangerschaft anhand der Jahreszeit sollte also möglichst anhand von Studien gleicher Regionen gemacht werden. Die Tatsache, dass in dieser Studie keine Daten zu Niederschlagsmengen vorhanden sind, erschwert den Vergleich mit Studien aus anderen Regionen. Dennoch wird versucht, die vorliegenden Ergebnisse mit einer Publikation aus Libreville (der Hauptstadt Gabuns) zu vergleichen. In der Studie aus Libreville wurden insgesamt Daten von 311 schwangeren Frauen analysiert, die zu ihrer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung kamen. Die Annahme, dass die Malariaprävalenz in der Schwangerschaft jahreszeitlich schwankt musste verworfen werden (OR 1,3, CI = 0,77-2,30, $p = .48$) [70]. Leider sind weitere Daten nicht gegeben. Man muss also davon ausgehen, dass die Jahreszeiten nach der offiziellen Einteilung definiert wurden, da bei einer Teilnehmerzahl von 311 keine aussagekräftigen monatlichen Prävalenzen gegeben werden können. Die gegebenen Ergebnisse der Studie aus Libreville sind im Rahmen dieser Arbeit widerlegt. Weitere Literatur aus derselben Region ist nicht vorhanden.

Selbiges gilt für die in Kapitel 3.3. besprochene Analyse der Saisonalität von Malaria in der Schwangerschaft in Fougamou. Leider gibt es hierfür keine Vergleichsliteratur. Es bleibt aber zu sagen, dass nach der gegebenen Definitionen von Saisonalität in Kapitel 1.1.5. diese in Fougamou nicht vorliegt. Malaria in der Schwangerschaft ist in Fougamou also ganzjährig. Dennoch sollten die gezeigten Prävalenzschwankungen nicht außer Acht gelassen werden und geben in Kapitel 4.3. Anlass zur klinischen Berücksichtigung.

4.2.5. Hypothese 4: Das Gestationsalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft

Die Ergebnisse zeigen, dass bei ordinaler Skalierung der Risikofaktor Trimenon für Malaria in der Schwangerschaft unabhängig war und bestätigen damit die

Hypothese 4. Dabei fiel die Malariaprävalenz von Trimenon 1 bis 3 ab, die Odds Ratio betrug dabei 0,64 ($p = .013$). Bei nominaler Skalierung der Trimenon ist die Aussagekraft begrenzt. Das Malariarisiko nahm von Trimenon 1 zu Trimenon 2 (angegeben in Odds Ratio) signifikant um 0,61 ab ($p = .023$). Betrachtet man Trimenon 1 verglichen mit Trimenon 3, so erreichte die Odds Ratio von 0,45 ($p = .067$) nicht das hier definierte Signifikanzniveau von $p = .05$.

Zur Stärkung bzw. kritischen Hinterfragung der Ergebnisse der ordinal oder nominal skalierten Berechnung wird hier weitere Literatur herangezogen. Nosten et al. beschrieben in einer Studie, dass die Malariaprävalenz von der 20-sten Schwangerschaftswoche bis zur Geburt von 12% auf 4,4% fällt [93]. Das heißt, es bestärkt die Hypothese, dass die Prävalenz vom zweiten Trimenon auf den dritten Trimenon fällt. Ähnliches beschrieben Clerk et al.. Sie zeigten, dass die Prävalenz mit einer Odds Ratio von 0,85 zwischen Trimenon 2 und Trimenon 3 fällt (95% CI = 0,73-0,99, $p = .04$) [88]. Daten über den ersten Trimenon sind nicht gegeben. Die beiden Literaturverweise bekräftigen die ordinal skalierte Berechnung der vorliegenden Studie, dass die Malariaprävalenz vom zweiten Trimenon zum dritten Trimenon fällt. Überdies beinhaltet die ordinale Skalierung mehr Information, sodass den Berechnungen mit dieser Skalierung mehr Gewicht gegeben werden kann. Es muss auch erwähnt sein, dass in dieser Arbeit Daten der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung erhoben wurden, sodass relativ wenige im dritten Trimenon kamen. Die Gruppe Trimenon 3 ist mit 60 Probandinnen vergleichsweise klein.

In einer Studie von Rogerson et al. belaufen sich die Malariaprävalenzen von Trimenon 1, Trimenon 2 und Trimeon 3 auf jeweils 42,8%, 43,3% und 40,4% [92]. Hierbei handelt es sich rein um die erhobenen Prävalenzen. Der Einfluss der Störfaktoren wurde statistisch nicht herausgerechnet und es wurde keine Odds Ratio angegeben. Aufgrund der in der vorliegenden Arbeit gezeigten signifikanten Verringerung der Prävalenz von Trimenon 1 zu Trimenon 2, berechnet jeweils mit beiden Skalenniveaus (ordinal und nominal), können die Ergebnisse der Studie von Rogerson nicht bestätigt werden. Die Verminderung der Malariaprävalenz von Trimenon 2 auf Trimenon 3 von 43,3% auf 40,4% scheint zwar klein, aber bekräftigt weiterhin die Ergebnisse der ordinal skalierten Berechnung,

dass das Risiko der Malariainfektion von Trimenon 2 zu Trimenon 3 signifikant fällt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass viele Faktoren für die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse sprechen. Die Tatsache, dass die Prävalenz von Trimenon 2 zu Trimenon 3 sinkt, ist auch in der Literatur gegeben. Dass aber der erste Trimenon die höchste Malariaprävalenz zeigt, ist im Vergleich zur Literatur kontrovers. Man muss hier auch aufführen, dass es in Gabun sicherlich viele Frauen gibt, die im ersten Trimenon noch gar nicht wissen, dass sie schwanger sind (junges Alter bei Erstschwangerschaft im Median mit 18 Jahren). Dies könnte dazu führen, dass diese Frauen mit sozusagen unentdeckten Schwangerschaften nur dann im ersten Trimenon kommen, wenn sie auch Beschwerden haben. Das heißt, dass möglicherweise eine Malariainfektion vorliegt und damit die Malariaprävalenz im ersten Trimenon überschätzt wird.

4.3. Schlussfolgerungen und klinische Relevanz

Die Parität und das Alter schwangerer Frauen sind eindeutige Risikofaktoren für Malaria in der Schwangerschaft. Dies konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden und wird durch die Fachliteratur gestützt. Außerdem wurde gezeigt, dass die Jahreszeit ein Risikofaktor für Malaria in der Schwangerschaft ist. In der Fachliteratur gibt es hierzu kaum Studien, da Malariaprävalenzen ortsgebunden sind. Weiterhin nimmt das Risiko, in der Schwangerschaft an Malaria zu erkranken, mit dem Fortschritt der Schwangerschaft ab. Diese Hypothese wird für den ersten Trimenon kontrovers diskutiert, findet aber für die Risikominderung vom zweiten zum dritten Trimenon stützende Argumente in der Literatur.

Um die gewonnenen Ergebnisse in einen klinisch relevanten Zusammenhang zu stellen, werden im Folgenden die im Rahmen der Einleitung (Kapitel 1.3.) gestellten Fragen und Studienziele erneut formuliert: Gibt es eine Möglichkeit, die drei IPTp-Dosen effizienter zu verabreichen? Gibt es Zeitpunkte in der Schwangerschaft oder in der Jahreszeit, in denen die schwangeren Frauen einem erhöhten Malariarisiko ausgesetzt sind? Oder gibt es möglicherweise Hochrisikogruppen, bei denen man eine weitere Dosis empfehlen sollte und wiederum Niedrigrisikogruppen, bei denen man die präventive Gabe auf eine zweimalige Dosis reduzieren könnte?

1: Die individualisierte Gabe der IPTp: Die Ergebnisse zeigen, dass null- und primipara Schwangere sowie Frauen bis zum 22sten Lebensjahr einem signifikant erhöhten Risiko ausgesetzt sind, an Malaria in der Schwangerschaft zu erkranken. Es kann diskutiert werden, ob für diese Bevölkerungsgruppe, unter Betonung der dreimaligen Einnahme der IPTp, diese in die jeweiligen Risikomonate Januar, Februar, Mai und Oktober bis Dezember (jeweils für die Region charakteristisch, hier für die Region Tsamba Magotsi) gelegt werden sollte. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass die jahreszeitlichen Schwankungen der Transmissionsintensität wenig Ausschlag im Jahresprävalenzverlauf der Niedrigrisikogruppe multipara schwangere Frauen findet sowie bei Frauen, die älter als 22 Jahre sind (vergleiche Abb. 11), sodass die Anpassung der IPTp an die Risikomonate für diese Gruppe nicht zwingend durchzuführen wäre. Die IPTp sollte dennoch wie von der WHO vorgegeben dreimal verabreicht werden, da multipara Schwangere durch eine mögliche HIV-Infektion wieder stärker gefährdet sind, an Malaria während der Schwangerschaft zu erkranken [24]. Fällt das Ende der Schwangerschaft in eine Hochrisikozeit, so sollte zumindest eine der beiden IPTp-Dosen diesen Zeitraum abschirmen (IPTp-Gabe zwischen der 26-ten und 30-sten Schwangerschaftswoche), da eine Malariainfektion gegen Ende der Schwangerschaft zu Frühgeburt führen kann. Van Eijk et al. und Filler et al. bekräftigten diesen Sachverhalt, indem sie der IPTp gegen Ende der Schwangerschaft eine erhöhte Effizienz zuschreiben [98, 99]. Frühgeburt ist im Vergleich zu intrauteriner Entwicklungsverzögerung mit einer höheren Mortalität verbunden [100]. Des Weiteren ist zu beachten, dass die erste IPTp-Dosis frühestens im zweiten Trimenon gegeben werden kann (nach ersten merklichen Bewegungen des Fötus) und für die Niedrigrisikogruppe weiterhin bei der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung gegeben werden sollte (geringe Malariaprävalenzschwankungen im Jahresverlauf). Für die Hochrisikogruppe sollte nach Möglichkeit beziehungsweise Compliance der Schwangeren die erste IPTp-Dosis auch in die Risikomonate gelegt werden. Zusätzlich zu der genannten präventiven Strategie sollte zumindest für die erste (wie bisher üblich, besser für jede) Vorsorgeuntersuchung ein dicker Tropfen (besser RDTs, siehe Absatz „3: IST“ auf der nächsten Seite) zur Malariadiagnostik gemacht und bei Positi-

vität nach WHO-Richtlinien therapiert werden. In Afrika südlich der Sahara gehen 68% der schwangeren Frauen zur Vorsorgeuntersuchung und davon auch 95% zur Zweiten. Dies bestärkt die Durchführbarkeit der individualisierten Gabe der IPTp [60]. Die individualisierte Gabe der IPTp und dabei vor allem die Anpassung an Hochrisikozeiten werden bei Kleinkindern (zum Beispiel in Mali) ähnlich durchgeführt [101]. Kleinkinder gelten aufgrund der noch nicht ausreichend ausgebildeten Semiimmunität als Risikogruppe. Angepasst an jahreszeitliche Schwankungen der Intensität der Malariatransmission wird präventiv behandelt. Die Studie von Dicko et al. und ein Review von Meremikwu et al. zeigten gute Ergebnisse: In der Studie von Dicko et al. hatte die intermittierende prophylaktische Behandlung für Kleinkinder in Hochrisikozeiten einen protektiven Effekt von 82% gegenüber Malaria und 87% gegenüber schwerer Malaria [101]. Der Review ergab eine Erkrankungsminderung an Malaria sowie an schwerer Malaria unter intermittierender prophylaktischer Behandlung für Kleinkinder in Hochrisikozeiten von ungefähr 75% [102]. Die Ergebnisse sprechen für eine angepasste präventive Strategie und bestärken somit die Argumente der hier aufgeführten individualisierten Gabe der IPTp.

2: Alter der schwangeren Frauen: Die Erstschwangerschaft findet in der Tsamba Magotsi-Region im Median mit 18 Jahren statt. Dies ist im Vergleich zu anderen Ländern sehr früh. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie lässt sich vermuten, dass die Ausbildung der Semiimmunität gegen Malaria in der Schwangerschaft bis zum 22sten Lebensjahr andauert, da nach diesem die Malariaprävalenz in der Schwangerschaft nur noch wenig sinkt. Es wäre also zu überlegen, ob man für diese Bevölkerungsgruppe eine weitere IPTp empfehlen sollte oder die Frauen zu häufigeren Vorsorgevisiten mit konsequenter Malariadiagnostik rät.

3: IST (englisch: Intermittend Screening and Treatment): Bei der IST handelt es sich um gezielte Malariadiagnostik bei jeder der von der WHO empfohlenen vier Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen mittels RDTs und konsequenter Therapie bei Positivität sowie der Gebrauch von ITNs. Diese Strategie wurde in einer Studie von Tagbor et al. im direkten Vergleich zur IPTp durchgeführt [67]. Ziel dabei ist, bei der sich immer weiter verbreitenden

SP-Resistenz, weiterhin eine Möglichkeit zu haben, der Malaria in der Schwangerschaft entgegenzutreten. Die Ergebnisse zeigten keinerlei Nachteile im Verlauf der Schwangerschaft sowie den Endpunkten Anämie und LBW gegenüber der IPTp-Gruppe [67]. Das methodische Vorgehen sowie die Idee der IST-Studie waren allgemein akzeptiert [103].

RDTs sind praktisch, einfach durchzuführen und schnell. Es konnte gezeigt werden, dass bei dieser Methode im Vergleich zum dicken Tropfen und PCR die Positivität am höchsten mit negativen Beeinträchtigungen der Schwangerschaft verbunden ist (Kapitel 1.1.4.3.) [58]. Bei der hier dargestellten individualisierten Gabe der IPTp wäre es also zu diskutieren, ob es nicht sinnvoller wäre, statt mittels dicken Tropfens auf Malaria zu diagnostizieren, einen RDTs bei jeder Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung einzusetzen und bei Positivität nach WHO-Richtlinien zu therapieren. Bei immer weiter voranschreitender Resistenzlage der Malariaparasiten gegenüber SP wäre auch zu überlegen, ob man auf die IST unter Zuhilfenahme der Ergebnisse dieser Studie umschwenken könnte. Es gilt aber zu bedenken, dass jeweils lokale Malariatransmissionsstärken sowie saisonale oder ganzjährige Transmission auf die Effektivität jeweiliger Strategien Einfluss nehmen können, sodass vor Einführung einer neuen Strategie die beiden Methoden durch Studien verglichen werden müssen. Darüber hinaus könnte man je nach Risikogruppe häufiger oder weniger häufig mittels RDTs testen, wobei die Testungen möglichst während der Hochrisikozeiten durchgeführt werden sollten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Pro Jahr sind in Gebieten hoher Malariatransmission südlich der Sahara geschätzt 25 Millionen Schwangere durch Malaria bedroht und 75 000 – 200 000 Kinder sterben an deren Folgen. Diese Arbeit ist eine retrospektive Querschnittsstudie einer ländlichen Region Zentralafrikas (Gabun), die sich auf Daten der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung schwangerer Frauen ($N=1661$) über vier Jahre (2008 bis 2011) stützt.

Die Ergebnisse der Studie zeigen Malariaprävalenzen für die Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011 von jeweils 13,2%, 13,8%, 19,1% und 16,4%. Zur Analyse der Daten wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Die Faktoren Parität, Alter, Jahreszeit und Schwangerschaftswoche (nominal skaliert) konnten als unabhängige Risikofaktoren für Malaria in der Schwangerschaft dargestellt werden. Das Risiko an Malaria zu erkranken, verringerte sich von Nulli- und Primipara zu Multipara mit einer Odds Ratio von 0,45 (CI=0,30-0,69, $p < .001$). Die Schwangeren wurden in vier Altersgruppen eingeteilt (13-17, 18-22, 23-27 und 28+ Jahre). Mit einer Odds Ratio von 0,59 (CI=0,40-0,88, $p = .010$), 0,57 (CI=0,34-0,97, $p = .038$) und 0,51 (CI=0,29-0,91, $p = .023$) verringerte sich das Malariarisiko von Altersgruppe 1 bis 4 jeweils signifikant (Altersgruppe 1 war Referenzgruppe). In der Hochrisikozeit (Oktober bis März und Mai) war die Gefahr der Malariatransmission mit einer Odds Ratio von 1,91 (CI=1,39-2,63, $p < .001$) erhöht. Die Schwangerschaftswoche, eingeteilt in Trimenen (ordinal skaliert), ergab eine Risikominderung von Trimenon zu Trimenon (angegeben in Odds Ratio) um jeweils 0,64 (CI=0,45-0,91, $p = .013$).

Aus den Ergebnissen kann man schlussfolgern, dass einerseits die schwangeren Frauen in Hochrisikogruppen und Niedrigrisikogruppen aufgeteilt werden können und andererseits die Intensität der Malariatransmission über das Jahr schwankt. In Anbetracht der Tatsache, dass die schwangeren Frauen in Risikogebieten eine dreimalige präventive Medikation erhalten, die allerdings nur drei Monate der Schwangerschaftszeit abdeckt, lässt sich aus den Studienergebnissen folgende Überlegung ableiten: eine individualisierte Gabe der IPTp (Intermittierende prophylaktische Behandlung in der Schwangerschaft) unter konsequenter Planung der IPTp-Dosen in Hochrisikozeiten.

6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Globale Verteilung der Malariaendemiegebiete (WHO, 2010)	6
Abb. 2: Schematischer Lebenszyklus von <i>P. falciparum</i> (K. Jürriß, BNI unveröffentlicht)	11
Abb. 3: Karte von Gabun (von Encyclopaedia Britannica ©2001)	23
Abb. 4: Ausschnitt aus Fougamou mit dem Fluss Ngounié	26
Abb. 5: Links die Paritätsverteilung und rechts die Altersverteilung der Stichprobe	42
Abb. 6: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2008	44
Abb. 7: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2009	44
Abb. 8: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2010	45
Abb. 9: Verlauf der Malariaprävalenz im Jahr 2011	45
Abb. 10: Zusammenfassung der Malariaprävalenzen pro Monat über die Jahre 2008-2011	46
Abb. 11: Zusammenfassung der Malariaprävalenzen pro Monat der Jahre 2008-2011	60

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobe der Jahre 2008 bis 2011	41
Tabelle 2: Malariaprävalenz in den Jahren 2008-2011	43
Tabelle 3: Malariaprävalenzen in den Jahre 2008-2011 aufgeteilt nach Parität	52
Tabelle 4: Malariaprävalenzen in den Jahren 2008-2011 aufgeteilt nach Altersgruppen.....	52
Tabelle 5: Malariaprävalenzen in den Jahren 2008-2011 aufgeteilt nach Niedrig- und Hochrisikozeit	53
Tabelle 6: Malariaprävalenzen in den Jahren 2010 und 2011 aufgeteilt nach Trimena	53
Tabelle 7: Malariaprävalenz gesamt für die Jahre 2008-2011 aufgeteilt nach Parität und Alter.....	54
Tabelle 8: Malariaprävalenz aufgeteilt in Risikogruppen und für die Jahre 2008-11	55
Tabelle 9: Ergebnisse der log. Regression: Malariaprävalenz aufgeteilt in Risikogruppen (2008-2011)	58
Tabelle 10: Ergebnisse der log. Regression: Malariaprävalenz aufgeteilt in Trimena (2010-2011).....	58

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. WHO, *World Malaria Report 2011*. Online-Publikation: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/, Stand: 20.01.2013.
2. Bruce-Chwatt, L.J., *Malaria: Principles and Practice of Malariology*, in *History of malaria from prehistory to eradication*, W.W.H.M.S. I., Editor 1988: Edinburgh: Churchill Livingstone. p. 1-59.
3. Manson, S.P., *Manson's Tropical Diseases*. 21st Edn. ed2003, Philadelphia: Saunders.
4. Ross, R., *The prevention of Malaria*, 1910: London: Murray.
5. Greenwood, B., *Can malaria be eliminated?* Trans R Soc Trop Med Hyg, 2009. **103 Suppl 1**: p. S2-5.
6. Ranson, H., et al., *Pyrethroid resistance in African anopheline mosquitoes: what are the implications for malaria control?* Trends Parasitol, 2011. **27**(2): p. 91-8.
7. Alonso, P.L., et al., *The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children*. Lancet, 1991. **337**(8756): p. 1499-502.
8. Agnandji, S.T., et al., *A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants*. N Engl J Med, 2012. **367**(24): p. 2284-95.
9. Gillies, M.T., *Malaria: Principles and Practice of Malariology in Anopheline mosquitos: vector behaviour and bionomics*, W.W.H.M.S. I., Editor 1988: Edinburgh: Churchill Livingstone. p. 453-485.
10. Cowman, A.F. and B.S. Crabb, *Invasion of red blood cells by malaria parasites*. Cell, 2006. **124**(4): p. 755-66.
11. Oakley, M.S., et al., *Clinical and molecular aspects of malaria fever*. Trends Parasitol, 2011. **27**(10): p. 442-9.
12. White, N.J., *Determinants of relapse periodicity in Plasmodium vivax malaria*. Malar J, 2011. **10**: p. 297.
13. Carter, R. and M.M. Nijhout, *Control of gamete formation (exflagellation) in malaria parasites*. Science, 1977. **195**(4276): p. 407-9.
14. Looareesuwan, S., et al., *Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients*. Br J Haematol, 1987. **67**(4): p. 473-8.
15. Price, R.N., et al., *Factors contributing to anemia after uncomplicated falciparum malaria*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **65**(5): p. 614-22.
16. Davis, T.M., et al., *Erythrocyte sequestration and anemia in severe falciparum malaria. Analysis of acute changes in venous hematocrit using a simple mathematical model*. J Clin Invest, 1990. **86**(3): p. 793-800.
17. Miller, L.H., et al., *The pathogenic basis of malaria*. Nature, 2002. **415**(6872): p. 673-9.
18. Phillips, R.E., et al., *The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration*. Q J Med, 1986. **58**(227): p. 305-23.
19. Knuttgen, H.J., *The bone marrow of non-immune Europeans in acute malaria infection: a topical review*. Ann Trop Med Parasitol, 1987. **81**(5): p. 567-76.

20. Marti, M., et al., *Signal-mediated export of proteins from the malaria parasite to the host erythrocyte*. J Cell Biol, 2005. **171**(4): p. 587-92.
21. Snow, R.W., et al., *Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population*. Bull World Health Organ, 1999. **77**(8): p. 624-40.
22. Greenwood, B., et al., *Malaria in pregnancy: priorities for research*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(2): p. 169-74.
23. Bull, P.C., et al., *Parasite antigens on the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria*. Nat Med, 1998. **4**(3): p. 358-60.
24. Desai, M., et al., *Epidemiology and burden of malaria in pregnancy*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(2): p. 93-104.
25. Nosten, F., et al., *Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn?* Trends Parasitol, 2004. **20**(9): p. 425-32.
26. Steketee, R.W., et al., *The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **64**(1-2 Suppl): p. 28-35.
27. Guyatt, H.L. and R.W. Snow, *Impact of malaria during pregnancy on low birth weight in sub-Saharan Africa*. Clin Microbiol Rev, 2004. **17**(4): p. 760-9, table of contents.
28. Bardaji, A., et al., *Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity*. J Infect Dis, 2011. **203**(5): p. 691-9.
29. Luxemburger, C., et al., *Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission*. Am J Epidemiol, 2001. **154**(5): p. 459-65.
30. Christensen, D.L., A. Kapur, and I.C. Bygbjerg, *Physiological adaption to maternal malaria and other adverse exposure: low birth weight, functional capacity, and possible metabolic disease in adult life*. Int J Gynaecol Obstet, 2011. **115 Suppl 1**: p. S16-9.
31. Hartman, T.K., S.J. Rogerson, and P.R. Fischer, *The impact of maternal malaria on newborns*. Ann Trop Paediatr, 2010. **30**(4): p. 271-82.
32. Umbers, A.J., E.H. Aitken, and S.J. Rogerson, *Malaria in pregnancy: small babies, big problem*. Trends Parasitol, 2011. **27**(4): p. 168-75.
33. McGready, R., et al., *The effects of Plasmodium falciparum and P. vivax infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission*. Am J Trop Med Hyg, 2004. **70**(4): p. 398-407.
34. Anstey, N.M., et al., *The pathophysiology of vivax malaria*. Trends Parasitol, 2009. **25**(5): p. 220-7.
35. Piper, C., B.J. Brabin, and M.P. Alpers, *Higher risk of post-partum hemorrhage in malarious than in non-malarious areas of Papua New Guinea*. Int J Gynaecol Obstet, 2001. **72**(1): p. 77-78.
36. Uddenfeldt Wort, U., et al., *Increased postpartum blood loss in pregnancies associated with placental malaria*. Int J Gynaecol Obstet, 2007. **96**(3): p. 171-5.
37. Beeson, J.G. and P.E. Duffy, *The immunology and pathogenesis of malaria during pregnancy*. Curr Top Microbiol Immunol, 2005. **297**: p. 187-227.
38. Riley, E.M., et al., *Suppression of cell-mediated immune responses to malaria antigens in pregnant Gambian women*. Am J Trop Med Hyg, 1989.

- 40(2): p. 141-4.
39. Spitz, A.J., *Malaria infection of the placenta and its influence on the incidence of prematurity in eastern Nigeria*. Bull World Health Organ, 1959. **21**: p. 242-4.
 40. Fievet, N., et al., *Malaria and pregnancy in Cameroonian primigravidae: humoral and cellular immune responses to Plasmodium falciparum blood-stage antigens*. Am J Trop Med Hyg, 1995. **53**(6): p. 612-7.
 41. Lindsay, S., et al., *Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes*. Lancet, 2000. **355**(9219): p. 1972.
 42. Ansell, J., et al., *Short-range attractiveness of pregnant women to Anopheles gambiae mosquitoes*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2002. **96**(2): p. 113-6.
 43. Himeidan, Y.E., M.I. Elbashir, and I. Adam, *Attractiveness of pregnant women to the malaria vector, Anopheles arabiensis, in Sudan*. Ann Trop Med Parasitol, 2004. **98**(6): p. 631-3.
 44. Rogerson, S.J., et al., *Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(2): p. 105-17.
 45. Rogerson, S.J., V. Mwapasa, and S.R. Meshnick, *Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention*. Am J Trop Med Hyg, 2007. **77**(6 Suppl): p. 14-22.
 46. Mens, P.F., E.C. Bojtor, and H.D. Schallig, *Molecular interactions in the placenta during malaria infection*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **152**(2): p. 126-32.
 47. Okoko, B.J., G. Enwere, and M.O. Ota, *The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis*. Acta Trop, 2003. **87**(2): p. 193-205.
 48. Walter, P.R., Y. Garin, and P. Blot, *Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study*. Am J Pathol, 1982. **109**(3): p. 330-42.
 49. Yamada, M., et al., *Plasmodium falciparum associated placental pathology: a light and electron microscopic and immunohistologic study*. Am J Trop Med Hyg, 1989. **41**(2): p. 161-8.
 50. Ismail, M.R., et al., *Placental pathology in malaria: a histological, immunohistochemical, and quantitative study*. Hum Pathol, 2000. **31**(1): p. 85-93.
 51. Brabin, B.J., et al., *The sick placenta-the role of malaria*. Placenta, 2004. **25**(5): p. 359-78.
 52. Bulmer, J.N., et al., *Placental malaria. I. Pathological classification*. Histopathology, 1993. **22**(3): p. 211-8.
 53. Kwak-Kim, J.Y., A. Gilman-Sachs, and C.E. Kim, *T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures*. Chem Immunol Allergy, 2005. **88**: p. 64-79.
 54. Menendez, C., et al., *The impact of placental malaria on gestational age and birth weight*. J Infect Dis, 2000. **181**(5): p. 1740-5.
 55. Brabin, B.J., M. Hakimi, and D. Pelletier, *An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality*. J Nutr, 2001. **131**(2S-2): p. 604S-614S; discussion 614S-615S.

56. Uneke, C.J., *Diagnosis of Plasmodium falciparum malaria in pregnancy in sub-Saharan Africa: the challenges and public health implications*. Parasitol Res, 2008. **102**(3): p. 333-42.
57. Omo-Aghoja, L.O., et al., *The challenges of diagnosis and treatment of malaria in pregnancy in low resource settings*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(7): p. 693-6.
58. Mockenhaupt, F.P., et al., *Detection and clinical manifestation of placental malaria in southern Ghana*. Malar J, 2006. **5**: p. 119.
59. Proux, S., et al., *Considerations on the use of nucleic acid-based amplification for malaria parasite detection*. Malar J, 2011. **10**: p. 323.
60. Menendez, C., U. D'Alessandro, and F.O. ter Kuile, *Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(2): p. 126-35.
61. Menendez, C., et al., *Malaria prevention with IPTp during pregnancy reduces neonatal mortality*. PLoS One, 2010. **5**(2): p. e9438.
62. WHO, *Guidelines for the treatment of malaria, second edition*. Online-Publikation:
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>, Stand: 20.01.2013.
63. Gamble, C., et al., *Insecticide-treated nets for the prevention of malaria in pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials*. PLoS Med, 2007. **4**(3): p. e107.
64. WHO, *Updated WHO Policy Recommendation (October 2012)*. Online-Publikation:
http://www.who.int/malaria/iptp_sp_updated_policy_recommendation_en_102012.pdf, Stand: 09.04.2013.
65. McGready, R., N.J. White, and F. Nosten, *Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of falciparum malaria in pregnancy 1998 to 2009: a systematic review*. BJOG, 2011. **118**(2): p. 123-35.
66. Deloron, P., et al., *Sulfadoxine/pyrimethamine intermittent preventive treatment for malaria during pregnancy*. Emerg Infect Dis, 2010. **16**(11): p. 1666-70.
67. Tagbor, H., et al., *Intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a randomised controlled non-inferiority trial*. PLoS One, 2010. **5**(12): p. e14425.
68. Roca-Feltre, A., et al., *A simple method for defining malaria seasonality*. Malar J, 2009. **8**: p. 276.
69. CIA, *The World Factbook*. Online-Publikation:
<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html>, Stand: 20.01.2013.
70. Bouyou-Akotet, M.K., et al., *Prevalence of Plasmodium falciparum infection in pregnant women in Gabon*. Malar J, 2003. **2**: p. 18.
71. Mourou, J.R., et al., *Malaria transmission and insecticide resistance of Anopheles gambiae in Libreville and Port-Gentil, Gabon*. Malar J, 2010. **9**: p. 321.
72. Mourou, J.R., et al., *Malaria transmission in Libreville: results of a one year survey*. Malar J, 2012. **11**: p. 40.

73. Robert, V., et al., *Malaria transmission in urban sub-Saharan Africa*. Am J Trop Med Hyg, 2003. **68**(2): p. 169-76.
74. Ramharter, M., et al., *History and perspectives of medical research at the Albert Schweitzer Hospital in Lambarene, Gabon*. Wien Klin Wochenschr, 2007. **119**(19-20 Suppl 3): p. 8-12.
75. Sylla, E.H., J.F. Kun, and P.G. Kremsner, *Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000. **94**(6): p. 652-6.
76. Wildling, E., et al., *Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogoov, Gabon*. Trop Med Parasitol, 1995. **46**(2): p. 77-82.
77. Kremsner, P.G., et al., *Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of severe malaria in children*. Antimicrob Agents Chemother, 1995. **39**(7): p. 1603-5.
78. Philipps, J., et al., *Follow-up of the susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarials in Gabon*. Am J Trop Med Hyg, 1998. **58**(5): p. 612-8.
79. Kremsner, P.G., et al., *Clindamycin in combination with chloroquine or quinine is an effective therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in children from Gabon*. J Infect Dis, 1994. **169**(2): p. 467-70.
80. Dal-Bianco, M.P., et al., *High prevalence of asymptomatic Plasmodium falciparum infection in Gabonese adults*. Am J Trop Med Hyg, 2007. **77**(5): p. 939-42.
81. Bouyou-Akotet, M.K., et al., *Burden of malaria during pregnancy at the time of IPTp/SP implementation in Gabon*. Am J Trop Med Hyg, 2010. **82**(2): p. 202-9.
82. Ramharter, M., et al., *Malaria in pregnancy before and after the implementation of a national IPTp program in Gabon*. Am J Trop Med Hyg, 2007. **77**(3): p. 418-22.
83. Elissa, N., et al., *Relationship between entomological inoculation rate, Plasmodium falciparum prevalence rate, and incidence of malaria attack in rural Gabon*. Acta Trop, 2003. **85**(3): p. 355-61.
84. Cairns, M., et al., *Duration of protection against clinical malaria provided by three regimens of intermittent preventive treatment in Tanzanian infants*. PLoS One, 2010. **5**(3): p. e9467.
85. Peters, P.J., et al., *Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment*. Drug Saf, 2007. **30**(6): p. 481-501.
86. Planche, T., et al., *Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **65**(5): p. 599-602.
87. Steketee, R.W., et al., *Comparability of treatment groups and risk factors for parasitemia at the first antenatal clinic visit in a study of malaria treatment and prevention in pregnancy in rural Malawi*. Am J Trop Med Hyg, 1996. **55**(1 Suppl): p. 17-23.
88. Clerk, C.A., et al., *The epidemiology of malaria among pregnant women attending antenatal clinics in an area with intense and highly seasonal malaria transmission in northern Ghana*. Trop Med Int Health, 2009. **14**(6): p. 688-95.
89. Weltärztebund, *Deklaration von Helsinki (1964), Ethische Grundsätzen für*

- die medizinische Forschung am Menschen. Online-Publikation: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, Stand: 20.01.2013.
90. Weltärztebund, *Nürnberger Kodex (1947)*. Online-Publikation: http://www.ipnw-nuernberg.de/aktivitaet2_1.html, Stand: 20.01.2013.
 91. Bouyou-Akotet, M.K., et al., *Evidence of decline of malaria in the general hospital of Libreville, Gabon from 2000 to 2008*. Malar J, 2009. **8**: p. 300.
 92. Rogerson, S.J., et al., *Malaria and anemia in antenatal women in Blantyre, Malawi: a twelve-month survey*. Am J Trop Med Hyg, 2000. **62**(3): p. 335-40.
 93. Nosten, F., et al., *Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1991. **85**(4): p. 424-9.
 94. Oeuvray, C., et al., *Cytophilic immunoglobulin responses to Plasmodium falciparum glutamate-rich protein are correlated with protection against clinical malaria in Dielmo, Senegal*. Infect Immun, 2000. **68**(5): p. 2617-20.
 95. Johnson, A.H., et al., *Human leukocyte antigen class II alleles influence levels of antibodies to the Plasmodium falciparum asexual-stage apical membrane antigen 1 but not to merozoite surface antigen 2 and merozoite surface protein 1*. Infect Immun, 2004. **72**(5): p. 2762-71.
 96. Shi, Y.P., et al., *Natural immune response to the C-terminal 19-kilodalton domain of Plasmodium falciparum merozoite surface protein 1*. Infect Immun, 1996. **64**(7): p. 2716-23.
 97. Odongo-Aginya, E., et al., *Relationship between malaria infection intensity and rainfall pattern in Entebbe peninsula, Uganda*. Afr Health Sci, 2005. **5**(3): p. 238-45.
 98. Filler, S.J., et al., *Randomized trial of 2-dose versus monthly sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive treatment for malaria in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Malawi*. J Infect Dis, 2006. **194**(3): p. 286-93.
 99. van Eijk, A.M., et al., *Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in western Kenya: a hospital-based study*. Trop Med Int Health, 2004. **9**(3): p. 351-60.
 100. Barros, F.C., et al., *Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in southern Brazil*. Pediatrics, 1992. **90**(2 Pt 1): p. 238-44.
 101. Dicko, A., et al., *Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Mali: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. PLoS Med, 2011. **8**(2): p. e1000407.
 102. Meremikwu, M.M., et al., *Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **2**: p. CD003756.
 103. Smith, L.A., et al., *Intermittent screening and treatment versus intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: user acceptability*. Malar J, 2010. **9**: p. 18.

8. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Christian Georg Blumentrath, Dr. Rella M. Zoleko und Mario Julian Jäckle haben das Konzept dieser Studie eigenständig erarbeitet und nach Absprache mit Prof. Michael Ramharter auf die wesentlichen Punkte fokussiert.

Die Auswertung der Daten erfolgte hauptsächlich durch Mario Julian Jäckle. Bei statistischen Fragestellungen standen Dr. Bertrand Lell und Sarah Jäckle zur Verfügung. Dr. Bertrand Lell war maßgeblich an der Berechnung der binären logistischen Regression beteiligt.

Die Ausarbeitung des Manuskripts der Dissertation (Einleitung; Stichprobe, Materialien und Methoden; Ergebnisse; Diskussion; Tabellen; Graphiken sowie Literaturrecherche) erfolgte ausschließlich durch Mario Julian Jäckle.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Studie „MIPPAD“ (vgl. Kapitel 2.1.) unter folgenden Projektleitern: Prof. Michael Ramharter, Dr. Ghyslain Mombongo-Ngoma, Dr. Rella M. Zoleko, Dr. Daisy Akerey-Diop, Dr. Jean-Rodolphe Mackanga. An dieser Stelle sind Dr. Ayôla A. Adegnika als Leiter der Schwangerschaftsstudien an der „Medical Research Unit, Lambaréné“ und dem „Ngounié Medical Research Centre, Fougamou“ und Dr. Pierre-Blaise Matsiegui als Leiter des Krankenhauses in Fougamou zu nennen. Ergänzende Daten aus der Geburtsstation wurden von Christian Georg Blumentrath und Mario Julian Jäckle in gleichem Maße gesammelt und in den Datensatz eingefügt.

Die Korrektur des Manuskripts erfolgte durch Prof. Dr. Michael Ramharter und Prof. Dr. Peter G. Kremsner.

Für die Publikation gelten die oben genannte Erklärungen mit folgenden Einschränkungen: Die Ausarbeitung des ersten Manuskripts, die Erstellung der Tabellen und Graphiken und die dafür benötigten Berechnungen erfolgten durch Mario Julian Jäckle. Bei der Erstellung des endgültigen Manuskripts waren Christian Georg Blumentrath und Prof. Dr. Michael Ramharter verstärkt sowie alle anderen in der Publikation aufgeführten Autoren beteiligt.

9. VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

1. Jackle, M.J., et al., *Malaria in pregnancy in rural Gabon: a cross-sectional survey on the impact of seasonality in high-risk groups*. Malar J, 2013. 12(1): p. 412.

10. DANKSAGUNG

An erster Stelle ein herzliches Dankeschön an meine Eltern, Edgar Jäckle und Doris Butz-Jäckle, für all die Unterstützung zu jeder Zeit meines Lebens. Hierbei zählen nicht nur die Taten oder die finanziellen Mittel, sondern in viel größerem Maße die Bereitschaft und Fürsorge, zu jedem Zeitpunkt und in jeder Situation für mich da zu sein.

Sarah Jäckle, meine große Schwester. Ein herzliches Dankeschön, dass du mir immer in vielen Situationen zur Seite stehst. Zu dieser Arbeit explizit Danke für die Einführung in SPSS und die vielen statistischen Ratschläge zu jeder Zeit.

Herzlichen Dank an meine „afrikanische Familie“ für die gute, warme, freundschaftliche und familiäre Zeit in Afrika und die immer fortwährende „Atongo-Wanga-Connection“: Noemi Garcia Tardon, Dorothee Heincke, Pia Ehrentraut und Romain Yérïma Tchassama. Ein Dankeschön an Euch auch für die Ratschläge für wissenschaftliches Arbeiten sowie wissenschaftliches Schreiben. Ein besonderes Dankeschön an Romain Yérïma Tchassama für die unzähligen Abende, an denen du mir sehr viel über Afrika und dein Heimatland Togo erzählt hast und beizubringen wusstest.

Danke an Sebastiaan Stolp für Freundschaft und Hilfe bei Excel und sonstigen Computer/Software Problemen.

Danke an Alle, die an der Aufzeichnung der Daten beteiligt waren.

Vielen Dank an Frau Louis für die Korrekturlesung.

Danke an Dr. med. Bertrand Lell für die tatkräftige Unterstützung bei der binären logistischen Regression.

Danke an Assoc.-Prof. Dr. Michael Ramharter für die Korrektur und Betreuung meiner Arbeit.

Danke an Prof. Dr. Peter G. Kremsner für die Rolle als Doktorvater.

DANKSAGUNG

Ein letztes, aber bedeutungsvolles Dankeschön an Christian Georg Blumentrath für die zündende Idee und Richtungsweisung meiner Arbeit. Nicht nur für die Arbeit, die du geleistet hast, sondern auch charakterlich hast du bei mir Eindruck hinterlassen.