

**Aus dem Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen**

**Direktor: Professor Dr. J. Knobloch**

**Sektion Humanparasitologie**

**Leiter: Professor Dr. P. G. Kremsner**

**Über das Risiko der postpartalen Malaria  
in Lambaréné/ Gabon**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Eberhard Karls Universität**

**zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Georg Christoph Kießling**

**aus**

**Würzburg**

**2006**

Dekan: Herr Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Herr Professor Dr. M. P. Grobusch

2. Berichterstatter: Frau Professorin Dr. A. Bornemann



Für Ursel



„Bedürfnis nach Erkennen!  
Suche zu ergründen alles, was um dich herum ist,  
gehe bis an die äußersten Grenzen des menschlichen Wissens,  
und immer stößt du zuletzt auf etwas Unergründliches -  
und dies Unergründliche heißt: Leben!“

Albert Schweitzer



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Malaria.....	1
1.1.1	Einführung in die Malaria.....	1
1.1.2	Epidemiologie der Malaria .....	2
1.2	Malariaparasiten und ihr Entwicklungszyklus .....	3
1.2.1	Malariaparasiten .....	3
1.2.2	Entwicklungszyklus.....	4
1.2.2.1	Entwicklung in der Stechmücke .....	4
1.2.2.2	Entwicklung im Menschen .....	5
1.2.3	Besonderheiten von <i>Plasmodium falciparum</i> .....	7
1.3	Schutzfaktoren des Menschen .....	7
1.4	Einblick in die Pathophysiologie der Malaria .....	9
1.5	Symptome der Malaria tropica .....	12
1.6	Therapie .....	14
1.7	Malaria in der Schwangerschaft .....	17
1.7.1	Malaria in der Schwangerschaft in Regionen mit niedriger Endemizität 18	
1.7.2	Malaria in der Schwangerschaft in Regionen mit hoher Endemizität ....	19
1.7.3	Immunmodulation in der Schwangerschaft.....	21
1.7.4	Abhängigkeit des Malariarisikos von der Häufigkeit der Graviddität .....	22
1.8	Zielsetzung .....	24
<b>2</b>	<b>Patientinnen und Methoden .....</b>	<b>25</b>
2.1	Studienort .....	25
2.1.1	Geographie des Staates Gabun (République du Gabon) .....	25
2.1.2	Lambaréné .....	26
2.1.3	Malariaendemizität am Studienort.....	26
2.2	Patientinnen .....	28
2.2.1	Die IPTi-Studie.....	28
2.2.2	Studienaufbau und Aufnahmekriterien.....	28
2.2.3	Studienablauf und Endpunkt .....	30



2.3	Methoden und Material .....	32
2.3.1	Malariadiagnostik .....	32
2.3.2	Schwangerschaftstest.....	32
2.3.3	Aufsuche der Studienteilnehmerinnen und Datenerhebung .....	33
2.3.4	Behandlung.....	34
2.4	Ethische Gesichtspunkte.....	35
2.5	Auswertung und statistische Analyse .....	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	36
3.1.1	Studienverlauf.....	36
3.1.2	Altersverteilung der Untersuchungsgruppen.....	37
3.1.3	Vergleich der Kinderanzahl in den Untersuchungsgruppen.....	38
3.2	Postpartale Malariainfektionen.....	39
3.2.1	Epidemiologische Definitionen .....	39
3.2.2	Symptomatische <i>Plasmodium falciparum</i> -Infektionen in der Studien- und Kontrollgruppe .....	40
3.2.3	Auftreten aller Infektionen in Studien- und Kontrollgruppe ( <i>asymptomatische und symptomatische Infektionen</i> ) .....	42
3.2.4	Einteilung in die postpartalen Altersgruppen .....	44
3.2.5	Häufigkeit der Infektionen im wöchentlichen Follow-up der Studiengruppe.....	45
3.3	Risikofaktoren für Infektionen durch <i>Plasmodium falciparum</i> in der Studiengruppe.....	46
3.3.1	Moskitonetze in der Studiengruppe .....	46
3.3.2	Anzahl der Schwangerschaften als Einflußgröße.....	48
3.3.3	Chloroquin-Prophylaxe in der Studiengruppe.....	50
3.3.4	Malaria während der Schwangerschaft und in der Postpartal-Periode...	51
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
4.1	Symptomatische Infektionen und Auftreten aller Infektionen in der Postpartal-Periode .....	53

4.1.1	Vergleich des postpartalen Malariarisikos mit der Studie von Diagne et al. (2000) .....	53
4.1.2	Adaptation des Immunsystems während der Schwangerschaft.....	55
4.1.3	Der Einfluss von HIV-1 auf die postpartale Malaria.....	57
4.2	Verlaufsmuster und mögliche Entstehungsmechanismen der postpartalen Malaria.....	59
4.3	Das Infektionsrisiko durch <i>Plasmodium falciparum</i> bei Primi- und Multigravidae .....	61
4.4	Anwendung von Malariaphylaxemaßnahmen innerhalb der Studiengruppe.....	61
4.5	Schlussfolgerungen aus der Arbeit .....	63
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....</b>	<b>78</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>80</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>81</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>87</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>88</b>

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Malaria

### 1.1.1 Einführung in die Malaria

Die Malaria ist eine der ältesten und bedeutendsten Infektionskrankheiten der Menschheit. Etwa 40% der Weltbevölkerung leben in Gebieten, in denen die Malaria übertragen wird. Nach Angaben der Weltgesundheits-Organisation (WHO) wird mit 300 bis 500 Millionen klinischen Malariafällen pro Jahr gerechnet. Über 90% der Malariafälle treten südlich der Sahara in Afrika auf, mit über einer Million Todesopfern pro Jahr. Hauptverantwortlich ist hierfür die durch *Plasmodium falciparum* hervorgerufene Malaria tropica (WHO TDR 2002).

Erkenntnisse über das Krankheitsbild der Malaria gab es bereits 1600 v. Chr. in Ägypten und Indien. Ägyptische Ärzte kannten möglicherweise schon damals die Bedeutung einer Mücke als Überträger (Toellner 1983). Die Bezeichnung Malaria stammt aus dem Lateinischen „mala aria“. Die „schlechte Luft“ in der Nähe von Sümpfen wurde demnach mit dem Auftreten der Erkrankung in Verbindung gebracht. Jahrhunderte später bewahrheitete sich diese Vermutung, denn Sumpfgebiete erwiesen sich als die Brutstätte der *Anopheles*-Mücke. Ronald Ross (1897) war es, der dieses Insekt als Vektor für die Malaria identifizierte (White 2002). Dabei hatte bereits 1880 Alphonse Laveran Malariaparasiten im menschlichen Blut entdeckt, ohne dass jedoch klar war, auf welchem Wege sie dorthin gelangten. Bis in das 19. Jahrhundert gab es die Malaria auch in Europa, Nordamerika und Russland. Speziell in Südeuropa trat sie mit einer hohen Transmission auf (Abott 2001; White 2002). Trotz anfänglicher Erfolge von weltweiten Eradikationsprogrammen, ist die Malaria bis heute in den subtropischen und tropischen Gebieten von Afrika, Asien, Zentral- und Südamerika die häufigste Tropenkrankheit (Lang 2000).

Neben Kindern stellen Frauen in der Schwangerschaft eine Hauptrisikogruppe für schwere Malariaverläufe dar. In der hier vorliegenden Studie wurde die Annahme untersucht, dass sich die Risikoerhöhung auch auf die Postpartal-Periode erstreckt, indem Frauen in der Postpartal-Periode mit Nichtschwangeren im Hinblick auf die Malariainzidenz verglichen wurden.

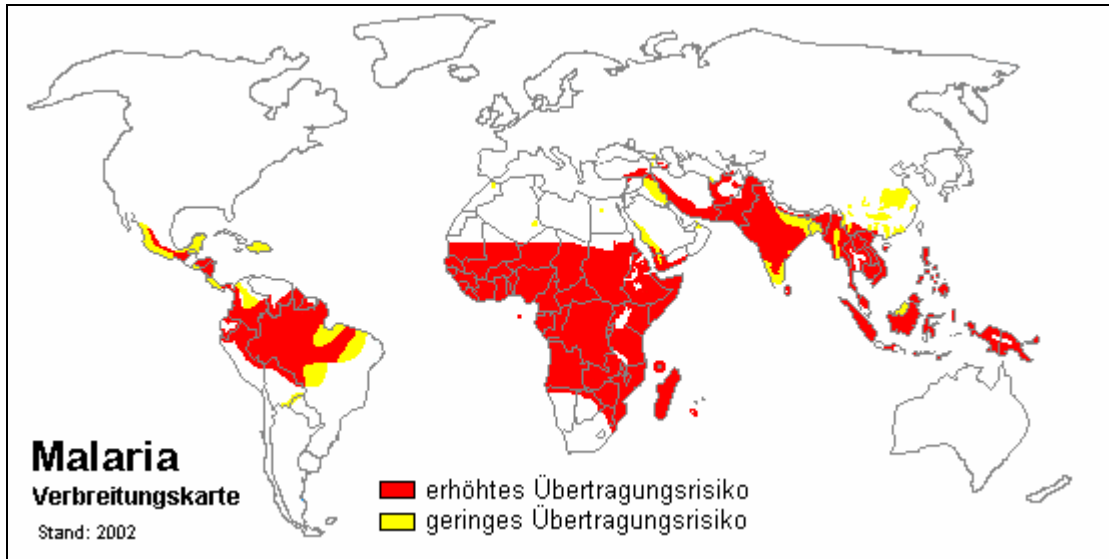
### **1.1.2 Epidemiologie der Malaria**

Es werden verschiedene Endemizitätsgrade unterschieden. Ein indirekter Parameter für eine Malariaerkrankung ist die Beurteilung der Milzgröße. In hypo- bzw. mesoendemischen Regionen wird in 0-10% bzw. in 11-50% der Bevölkerung eine Milzvergrößerung gefunden. In holo- bzw. hyperendemischen Gebieten liegt die Häufigkeit einer Milzvergrößerung bei 51-75% bzw. bei über 75%.

Zur Vereinfachung wird zwischen einer stabilen und einer instabilen Malaria-  
transmission unterschieden. Bleiben Schwankungen aus und die Zahl der Neuinfektionen konstant, so wird dies als ein hyper- bis holoendemisches Gebiet mit stabiler Malaria bezeichnet, vorausgesetzt, dass die *Anopheles*-Mücke gleichmäßig verbreitet ist und ganzjährig brütet. Treten jahreszeitliche Schwankungen auf, welche die Brutzeiten der Moskitos verändern, handelt es sich um eine instabile Malaria. Diese Regionen werden als hypo- bis mesoendemische Gebiete bezeichnet (Lang 2000).

Ein weiterer Parameter, der über die Intensität der Malariatransmission Auskunft gibt, ist die entomologische Inokulationsrate (EIR) der Parasiten. Entscheidend ist hierbei die Zahl der Moskitostiche während eines definierten Zeitraumes in Relation zur tatsächlichen Anzahl Sporozoiten tragender Moskitos. Die EIR ermöglicht unter Standardbedingungen die durchschnittliche Aussage, wie vielen infektiösen „Moskitostichen“ eine Person pro Jahr in der betreffenden Region ausgesetzt ist (Beier et al. 1999).

**Abbildung 1: Weltweite Malaria-Verbreitung**



Quelle: [http://www.to-surf.ch/ToAsia/Last\\_News/Indonesia/Malaria/Malaria\\_karte.gif](http://www.to-surf.ch/ToAsia/Last_News/Indonesia/Malaria/Malaria_karte.gif)  
(Stand November 2004)

## 1.2 Malariaparasiten und ihr Entwicklungszyklus

### 1.2.1 Malariaparasiten

Die Malaria ist eine durch Protozoen der Gattung *Plasmodium* hervorgerufene Infektionskrankheit. Es gibt 120 verschiedene Plasmodienspezies, von denen vier menschenpathogen sind. Bei *Plasmodium malariae* handelt es sich um den Erreger der Malaria quartana, bei *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* um die der Malaria tertiana und bei *Plasmodium falciparum* um den Erreger der Malaria tropica. Letztere hat mit Abstand die größte klinische Bedeutung.

Von annähernd 400 verschiedenen *Anopheles*-Arten zählen 60 zu den Malariaüberträgern. Dabei werden die Plasmodien durch die blutsaugenden weiblichen *Anopheles*-Mücken übertragen. Zu deren wichtigsten Spezies gehören *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis* und *Anopheles funestus*. Die etwa 7 mm langen Moskitos benötigen eine Blutmahlzeit zur Eireifung. Die Eier werden auf die Oberflächen von ruhigen Gewässern, beispielsweise Pfützen oder Tümpel, abgelegt. Die Entwicklung

vom Larven- über das Puppenstadium zur Mücke umfasst 3 Wochen, und ist von der Umgebungstemperatur und dem Nahrungsangebot abhängig. Die diversen Spezies der *Anopheles*-Mücken gelten nahezu alle als anthrophile Malariaüberträger. Sie sind überwiegend nachtaktiv. Mit Hilfe des Geruchsorgans findet die Mücke den Wirt und saugt etwa 1-3 µl Blut ein. Die Plasmodienübertragung wird beeinflusst durch die Anzahl der infektiösen Stiche, die Moskitodichte, die Anzahl der infizierten Moskitos, das Intervall zwischen den Blutmahlzeiten, die Lebensdauer der Moskitos, der Sporozoiten-Infektionsdosis und die Prävalenz der Malaria-Gametozyten im Menschen. Ein weiterer wichtiger Faktor liegt in den einzelnen Malariagebieten, welche von der Geographie und dem Klima bestimmt werden. Die Vermehrung der Erreger in der Mücke setzt als zusätzlichen Faktor eine konstante Temperatur von  $\geq 16^{\circ} \text{C}$  voraus (Hof 2000; Kretschmer et al. 1996).

## **1.2.2 Entwicklungszyklus**

Im Entwicklungszyklus der Plasmodien wird der Mensch als Zwischenwirt, die weibliche *Anopheles*-Mücke als End- oder Hauptwirt bezeichnet. Im Menschen findet die asexuelle Vermehrung (Schizogonie) statt, die wiederum in zwei unterschiedliche Entwicklungsstadien getrennt wird: die exoerythrozytäre Phase in der Leber und die erythrozytäre Phase im Erythrozyten. Im Hauptwirt erfolgt die sexuelle Vermehrung (Sporogonie) der Erreger.

### **1.2.2.1 Entwicklung in der Stechmücke**

Im Dämmerlicht der frühen Abendstunden bricht die *Anopheles*-Mücke auf, um Blut zu saugen. Trifft sie bei der Blutmahlzeit auf einen malariakranken Menschen, so nimmt sie beim Saugakt gametozytenhaltiges Blut auf. Die Gametozyten wandern in den Mitteldarm der Mücke, wo sich die männlichen Mikrogametozyten durch Ausbildung einer Geißel zu reifen Mikrogameten differenzieren. Die Geißel ermöglicht die Fortbewegung zur Befruchtung von weiblichen Makrogameten. Beide Zellen

verschmelzen und bilden eine Zygote, die nach Weiterentwicklung zur Ookinete das Epithel des *Anopheles*-Mitteldarmes durchsetzt und auf dessen Außenwand eine Oozyste bildet. Nach erfolgter Heranreifung rupturieren die Oozysten und setzen zahlreiche Sporozoiten frei, die erneut in die Speicheldrüsen des Moskitos einwandern. Von diesen aus können die Sporozoiten beim nächsten Stich der Mücke in die Blutbahn des Menschen gelangen. Der Entwicklungszyklus dauert temperaturabhängig acht bis 16 Tage (Hof 2000).

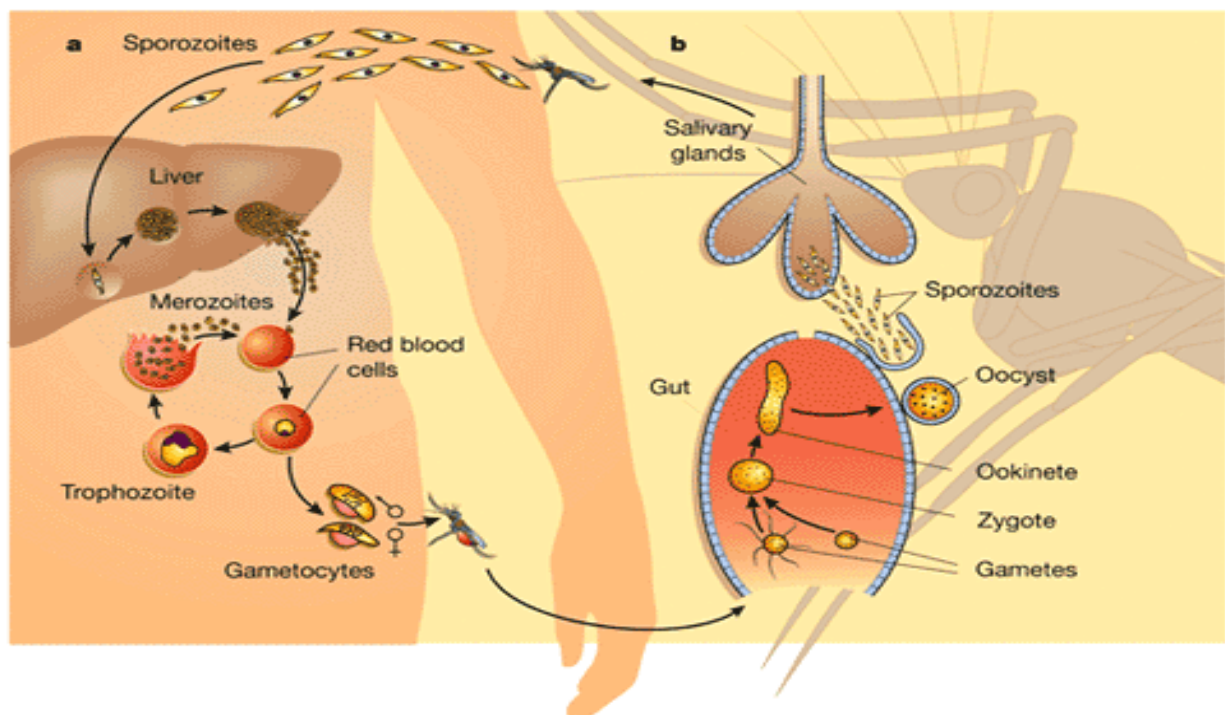
### 1.2.2.2 Entwicklung im Menschen

Mit dem Stich der weiblichen *Anopheles*-Mücke werden Sporozoiten aus den Speicheldrüsen in die menschliche Blutbahn injiziert und befallen innerhalb kurzer Zeit (etwa 45 Minuten) in der Leber die Hepatozyten. Dort entwickeln sich die Sporozoiten zu Schizonten (exoerythrozytärer Zyklus). Artsspezifisch reifen sie innerhalb von 6 bis 15 Tagen im Leberparenchym zu Merozoiten heran. Diese verlassen die Leber, gelangen in die periphere Blutbahn und dringen in Erythrozyten ein. Ab diesem Zeitpunkt werden sie als Trophozoiten bezeichnet (erythrozytärer Zyklus).

Bei *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium malariae* reifen alle Merozoiten in der Leber aus. Bei *Plasmodium ovale* und *Plasmodium vivax* verbleibt ein Teil der Parasiten in der Leber als Hypnozoiten in einer Ruhephase. In ihnen reifen über Monate bis Jahre Merozoiten heran, welche ein Malariarezidiv auslösen können. Die in Form eines Ringes in Erythrozyten auftretenden Trophozoiten entwickeln sich zu Schizonten. Während der Vermehrung innerhalb des Erythrozyten verbrauchen diese durch Verdauungsvakuolen nahezu das gesamte Hämoglobin. Das dabei frei werdende Häm kann allerdings nicht abgebaut werden und wird zu einem unlöslichen Pigment, dem Hämozoin, polymerisiert. Die Schizonten teilen sich abhängig von der Plasmodienart in Merozoiten. Durch die Ruptur der Erythrozyten gelangen die Merozoiten in die Blutbahn, befallen erneut Erythrozyten und setzen so den erythrozytären Vermehrungszyklus fort. Die verschiedenen Plasmodienarten und die von ihnen befallenen Erythrozyten unterscheiden sich morphologisch voneinander. *Plasmodium falciparum* befällt sowohl junge als auch ältere Erythrozyten, die oft sogar mehrfach

befallen sind. *Plasmodium malariae* hingegen befällt überwiegend ältere Erythrozyten, während *Plasmodium ovale* und *Plasmodium vivax* sich in Retikulozyten und jüngeren Erythrozyten entwickeln. Neben den Vermehrungszyklen der Plasmodien kommt es zur Bildung von Geschlechtsformen, der Makrogametozyten und Mikrogametozyten. Diese gehen jedoch zugrunde, es sei denn, sie werden von einer blutsaugenden *Anopheles*-Mücke aufgenommen (Hof 2000; Lang 2000).

**Abbildung 2: Malariazyklus**



Die Übertragung von Sporozoiten erfolgt durch den Stich der *Anopheles*-Mücke. Diese sind verantwortlich für die Invasion von Erythrozyten. Geschlechtsreife Gametozyten werden durch den erneuten Stich von der Mücke aufgenommen und reifen in deren Magen zu Sporoziten heran. Diese gelangen in die Speicheldrüse und werden bei einem erneuten Stich auf den Menschen übertragen. (Entnommen aus Florens et al. „A proteomic view of *Plasmodium falciparum*“ aus Nature 2002 Vol. 419, No. 6906, p.520 - 526.)



### 1.2.3 Besonderheiten von *Plasmodium falciparum*

Im Vergleich zu anderen Malariaparasiten hat *Plasmodium falciparum* ein kürzeres Präerythrozytenstadium, ein kürzeres Intervall zwischen der Infektion und dem Erscheinen von Parasiten im Erythrozyten und eine kürzere Inkubationszeit. Der Nachweis parasitenbesetzter Erythrozyten repräsentiert nicht die zirkulierende Parasitenzahl. Ferner korreliert die Gesamtparasitenlast nicht mit den klinischen Symptomen (White 1989 et al.).

### 1.3 Schutzfaktoren des Menschen

Menschen, die einer Malariainfektion ausgesetzt sind, zeigen klinisch unterschiedliche Bilder in Bezug auf Infektion und Schwere der Erkrankung. Erstmals konnte dies Robert Koch anlässlich seiner Entdeckung von *Plasmodium falciparum* im Menschen ohne klinische Symptome berichten. Diese Erscheinung, als asymptomatische Malaria bezeichnet, wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Unter anderem von erythrozytären Anomalien, die die parasitäre Vervielfältigung im Organismus behindern (Missinou et al. 2003). Dazu zählt die heterozytäre Sichelzellanämie, welche besonders in der afrikanischen Bevölkerung auftritt und den Träger vor einer schweren Malaria schützt. Ebenso verhindert ein fehlender Duffy-Faktor auf der Erythrozytenoberfläche die Invasion von *Plasmodium vivax*, weswegen *Plasmodium vivax* in Afrika südlich der Sahara praktisch nicht vorkommt. Weitere deletäre hämatologische Einflussfaktoren auf das intraerythrozytäre Plasmodienwachstum sind die hereditäre Ovalozytose, die Thalassämien, und die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz (Breman 2001).

Für die Entwicklung einer Malaria tropica im individuellen Wirt ist entscheidend, welcher spezifische Immunstatus durch zuvor durchgemachte Infektionen vorliegt. In endemischen Regionen mit stabiler Übertragung erwerben Menschen eine Semi-Immunität, die ältere Kinder und Erwachsene trotz vorhandener Parasiten vor einer schweren Malaria schützt. Die Entwicklung der Semi-Immunität beginnt nach der

Geburt. Der Säugling besitzt zwar in den ersten Lebenswochen noch einen kurzzeitigen Schutz durch mütterliche Antikörper, die zusammen mit fetalem Hämoglobin F eine Vermehrung der Parasiten bei Infektion verhindern. Jedoch nehmen ab dem dritten Monat die mütterlichen Antikörper ab, mit dem Risiko für den Säugling, an einer klinischen Malaria zu erkranken (Kitua et al. 1996). Das Infektionsrisiko nimmt erst in den darauf folgenden Jahren durch die Entwicklung der Semi-Immunität ab. Da Kinder eine Semi-Immunität erst noch erwerben müssen, erklärt sich, weshalb in Afrika 90% der Malariatoten Kinder sind. Die Semi-Immunität selbst wird erst im Laufe der Jahre durch wiederholte Reinfektionen aufgebaut. So kommt es mit zunehmendem Alter zum Erwerb eines Repertoires von spezifischen Antikörpern. Diese richten sich gegen vorhandene Antigenstrukturen auf der Oberfläche der Erythrozytenmembran (Marsh et al. 1995; Bull et al. 1998). Schlüsselfunktion hat das variable Oberflächen-Antigen „*Plasmodium falciparum* infected erythrocyte membrane protein 1“ (*pfemp-1*). Durch Zytoadhärenz an Endothelrezeptoren des Gefäßsystems nimmt dieses Antigen eine wichtige Rolle in der Pathogenese ein. Jeder Parasit zeigt nur einen spezifischen Typ von *pfemp-1* auf der Oberfläche des infizierten Erythrozyten während eines Vermehrungszyklus. Es kommt zu einer hohen Variabilität unterschiedlicher *pfemp-1*-Typen, hervorgerufen von der *var*-Gen-Familie im Genom des Parasiten. Diese setzen sich aus 59 verschiedenen Genen zusammen, welche für die Erzeugung einer großen Menge von unterschiedlichen *pfemp-1*-Antigenen verantwortlich sind (Flick et al. 2004).

Im Hinblick auf den Erwerb einer körpereigenen Immunkompetenz kommt es in endemischen Gebieten zur Entwicklung einer Vielzahl verschiedener Antikörper gegen *pfemp-1*. Diese führen zur Agglutination der infizierten Erythrozyten mit Hemmung der Zytoadhärenz am vaskulären Endothel. Die Erkrankung an einer Malaria hängt von der Expression neuer variabler Oberflächenantigene ab, für die eine Lücke im Antikörperrepertoire vorliegt. Durch eine erhöhte Produktion von Antikörpern versucht das Immunsystem, diese Lücke zu schließen. Es folgt der Erwerb einer Vielfalt von spezifischen Antikörpern, die mit zunehmendem Alter deutlich ausgeprägt ist und durch vorangegangene Infektionen hervorgerufen wird (Ofori et al. 2002). Das Ausmaß der Parasitämie wird begrenzt, häufig mit oder ohne Erscheinen von milden klinischen

Symptomen der Malaria. Der Erhalt einer Teilimmunität erfolgt in Endemiegebieten durch wiederholte Neuinfektionen. Bei Aufenthalten in malariafreien Gebieten klingt sie meist innerhalb weniger Jahre ab, sodass nach Rückkehr in ein Endemiegebiet wieder schwere Erkrankungen an *Malaria tropica* auftreten können (Lang 2000).

#### 1.4 Einblick in die Pathophysiologie der Malaria

*Plasmodium falciparum* unterscheidet sich in der Pathogenese von den anderen Plasmodienspezies. Die wesentlichen Unterschiede der *Malaria tropica* im Pathomechanismus liegen in einer theoretisch nach oben unbegrenzten Parasitämie und Sequestrierung am kapillar-venösen Gefäßsystem. Die Trophozoiten exprimieren auf der Erythrozytenoberfläche Antigene, die die mikrovaskuläre Adhäsion an Endothelzellen im Gefäßbett ermöglichen. Parasiten können sich dort ungestört vervielfältigen, indem sie sich der Blutzirkulation und dem Abbau in der Milz entziehen. Wichtige Rezeptoren sind CD31, CD36, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) und E-Selectin am Gefäßendothel von Lunge, Niere und Muskeln, während ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) besonders in den Kapillaren des Gehirns vertreten ist. *Pfemp-1*, der wichtigste Ligand in der Vermittlung der Zytoadhärenz, bildet knopfartige Protrusionen auf der Erythrozytenoberfläche. Durch die große antigene Variabilität von *pfemp-1* ist die organspezifische Bindung an verschiedene Endothelrezeptoren möglich. Die Bedeutung der einzelnen Rezeptoren in der Pathogenese ist im Detail noch unklar. Man vermutet, dass für die Sequestrierung der Parasiten in einem Organ verschiedene Rezeptoren in unterschiedlicher Kombination von Adhäsion und Akkumulation am Gefäßendothel verantwortlich sind (Beeson et al. 2002). Eine weitere Schlüsselfunktion in der Pathogenese nimmt *pfemp-1* durch das „Rosetting“ ein. Nichtinfizierte Erythrozyten bilden dabei einen Mantel (Rosette) um infizierte Erythrozyten, die dadurch vom Immunsystem ferngehalten werden (Rowe et al. 2002). Neben *pfemp-1* ist dieses Phänomen abhängig von ABO-Blutgruppenantigenen nichtinfizierter Erythrozyten und dem Komplement-Rezeptor-1 (CR1) (Pasvol 2001). Das Rosetting bedingt nicht nur einen Selektionsvorteil durch schnelle Vervielfältigung und erhöhte Lebensdauer der Parasiten, sondern verursacht gleichzeitig die Einschränkung der Mikrozirkulation in den postkapillären Gefäßen.

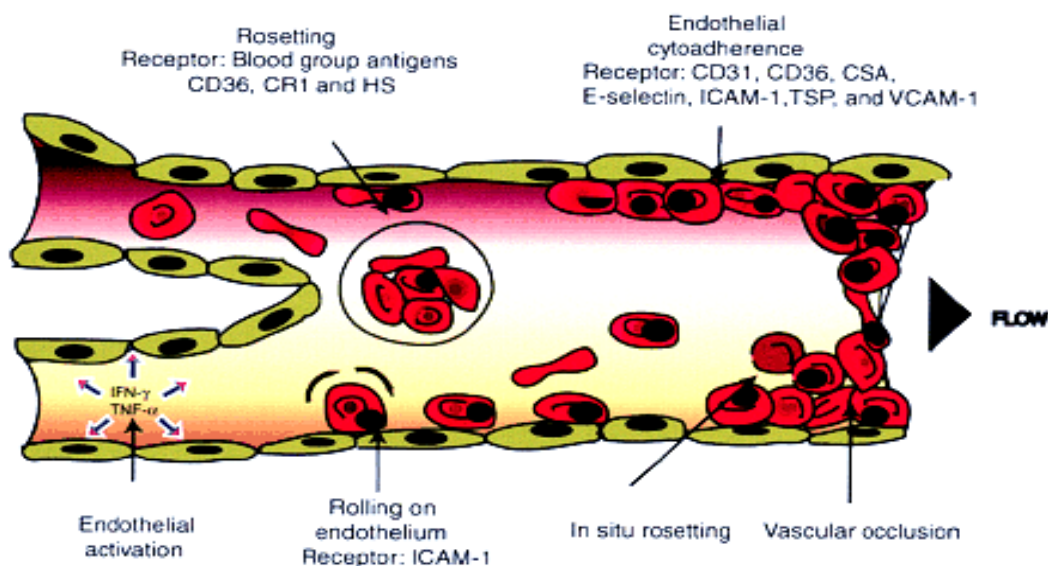
Sowohl infizierte als auch nicht infizierte Erythrozyten weisen im Verlauf einer schweren Infektion zusätzlich eine Zunahme der Rigidität der Erythrozytenmembran auf. Das erschwert den Erythrozyten, die kleinen Gefäße und die Milz zu passieren. Die Folge ist eine verstärkte Akkumulation im Gefäßbett mit daraus resultierender eingeschränkter Blutversorgung für das betreffende Gewebe (Dondorp et al. 1997). Durch die Infektion erfolgen verstärkte Zellinteraktionen zwischen Parasiten und den wirtseigenen Zellen, verbunden mit immunologischen Entzündungsantworten. Neben der Zytoadhärenz gilt als Vermittlungsfaktor der Entzündung das Ankerprotein Glycosylphosphatidylinositol (GPI) an transmembranösen Proteinen im Parasitenstadium von Trophozoiten und Schizonten (Vijaykumar et al. 2001). Dieses löst die Induktion von pro-inflammatorischen Zytokinen aus, deren wichtigste Vertreter TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ ), IFN- $\gamma$  (Gammainterferon) und IL-1 (Interleukin-1) sind. Im Verlauf einer schweren Malaria kann es zur Überproduktion der Botenstoffe kommen, die eine ernsthafte Gefährdung des menschlichen Organismus darstellen. Es folgt die Auslösung einer erhöhten Expression von Endothelrezeptoren mit massiver Sequestrierung im betreffenden Organ. Im kapillären Gefäßbett des Gehirnes kann es zur Entstehung einer zerebralen Malaria kommen (Chen et al. 2000).

Diese Komplikation kann rasch zum Koma führen. Letzteres ist sowohl metabolischer als auch toxischer Genese. Zum einen kommt es zu einer durch TNF- $\alpha$  vermittelten Hypoglykämie. Zum anderen werden Stickstoffmediatoren freigesetzt, wodurch es auf neuronaler Ebene zu Störungen in der synaptischen Nervenübertragung kommt (Clark et al. 1992; Newton et al. 2000). Die exzessive Bildung von TNF- $\alpha$  kann durch die schwache Produktion von anti-inflammatorischem Interleukin-10 (IL-10) unterstützt werden, welches für die negative Feedback-Regulierung durch Senkung von TNF- $\alpha$  verantwortlich ist. Durch TNF- $\alpha$  wird im Verlauf der Erkrankung eine Suppression der Erythropoese im menschlichen Knochenmark verursacht, was die Entwicklung einer schweren hämolytischen Anämie zur Folge haben kann (Kurtzhals et al. 1998).

Eine zentrale Rolle spielt die nichtspezifische Immunantwort durch Monozyten und Granulozyten. Antigene von *Plasmodium falciparum* fördern die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen. Abhängig von der Sauerstoffradikalproduktion werden die

Plasmodien schneller eliminiert (Greve et al. 1999). Eine erhöhte Produktion von Sauerstoffradikalen wird bei schwerem Malariaverlauf angetroffen. Andererseits kann die Eliminationsreaktion durch die verstärkte Freisetzung von Radikalen das Krankheitsbild verschlechtern. Grund hierfür ist die erhöhte Bildung von TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ , in der Modulation durch Freisetzung von Radikalen bei der Phagozytose von Makrophagen. Daraus resultiert die verstärkte Zerstörung infizierter und nicht infizierter Erythrozyten, unter Entwicklung einer schweren Anämie (Kremsner et al. 2000; Ekvall 2003). Bei dem exzessiven Erythrozytenzerfall kommt es durch endogene Mediatoren und Zytokine zu Gewebsschäden. Begünstigt werden diese durch die bereits genannte Hypoglykämie und eine anaerobe Glykolyse der Parasiten, welche Laktat freisetzt und nach Erschöpfung der Kompensationsmechanismen zu einer metabolischen Azidose führt. Daraus resultieren vielfältige Organfunktionsstörungen. Besonders schwerwiegend ist dabei die Schädigung alveolärer Kapillaren, was zu einem lebensbedrohlichen interstitiellen Lungenödem führt (Lang 2000).

**Abbildung 3: Zytoadhärenz und Rosetting**



*Plasmodium falciparum* infizierte Erythrozyten binden an vaskulären Endothel und nicht infizierten Erythrozyten. Beide Phänomene tragen zur Einschränkung im Blutfluss und Entstehung einer schweren Malaria bei. (Entnommen von Chen Q. in: „Molecular aspects of severe malaria“ aus Clinical Microbiology Reviews, July 2000 p. 439-450, American Society of Microbiology.)

## 1.5 Symptome der Malaria tropica

Die ersten klinischen Zeichen einer Infektion sind nicht spezifisch. Meist sind es zunächst grippeähnliche Symptome. Sie sind für alle vier Spezies der Malaria-Erreger identisch. Gewöhnlich zeigt die Malaria durch *Plasmodium falciparum* einen relativ unkomplizierten Verlauf bei Patienten mit Semi-Immunität. Akute Symptome sind Kopf- und Gelenkschmerzen, Fieber und gelegentlich Husten. Auch Bauchschmerzen mit Durchfall und Müdigkeit bis zu Vigilanzschwankungen prägen das Krankheitsbild der milden, unkomplizierten Form. Dagegen kann sich bei Kleinkindern, Schwangeren und nicht immunen Erwachsenen von Anfang an eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung entwickeln (Eddlestone et al. 2002).

Jederzeit kann eine milde, durch *Plasmodium falciparum* hervorgerufene Malaria einen komplizierten Verlauf nehmen, der innerhalb weniger Stunden zum Tod führt. Betroffen sind meist Kinder und Reiserückkehrer aus tropischen Ländern mit unklarem Fieber. Besonders hier gilt es, die Malaria frühzeitig in die Differentialdiagnose einzubeziehen. Die Abgrenzung zwischen einer milden und einer schweren Malaria wurde durch definierte Kriterien von der WHO festgelegt. Bereits das Vorliegen eines der folgenden Kriterien, lassen eine komplizierte Malaria wahrscheinlich erscheinen.

Die Entwicklung zur Hyperparasitämie von (definitionsabhängig z.B.  $> 250\ 000$  Parasiten/ $\mu\text{l}$ ) führt zum Risiko der schweren Erkrankung mit Multiorganbeteiligung. Die zerebrale Malaria erscheint in Form von generalisierten oder fokalen Krampfanfällen, sowie starker Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma. Mindestens 5% der überlebenden Patienten erleiden neurologische Folgeschäden in Form von Hemiparesen, cerebellärer Ataxie oder kortikaler Erblindung. Eine schlechte Prognose signalisieren eine Hypoglykämie ( $< 2.2\ \text{mmol/l}$ ) und eine Laktatazidose ( $> 6\ \text{mmol/l}$ ), die zur Entwicklung der Bewusstlosigkeit bei der zerebralen Malaria beitragen. Charakteristischerweise spricht eine vertiefte Atmung für die Kompensation der metabolischen Azidose. Diese kann verstärkt werden durch ein Lungenödem, aufgrund erhöhter Permeabilität der Lungenkapillaren. Ferner kommt es zur Verbrauchskoagulopathie mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit

Blutungen. Daraus resultiert eine schwere normozytäre Anämie mit erniedrigtem Hämatokrit (< 15%) und Hämoglobin (< 5g/dl). Neben einem Kreislaufkollaps tritt Nierenversagen (< 400 ml Urin innerhalb 24 Stunden) durch tubuläre Nekrosen auf, verbunden mit dem Anstieg des Serum-Kreatininspiegels (> 265 µmol/l). Weiter gelten die folgenden klinischen Symptome als Hinweise für die schwere Malaria: Ikterus, äußerste Erschöpfung, schwere Vigilanzschwankungen (ohne Koma) und die Hyperpyrexie (> 40° C) (Eddlestone et al. 2002; White 2002).

**Tabelle 1: WHO Kriterien für die schwere Malaria**

- Zerebrale Malaria
- Schwere normozytäre Anämie
- Nierenversagen
- Hyperparasitämie
- Lungenödem
- Hypoglykämie
- Kreislaufkollaps
- Verbrauchskoagulopathie
- Generalisierte und fokale Krampfanfälle
- Azidose
- Malaria Hämoglobinurie
- Vigilanzschwankungen (ohne Koma)
- Erschöpfung
- Ikterus
- Hyperpyrexie

## 1.6 Therapie

Die Behandlung der Malaria hängt von der infizierenden Spezies ab, sowie deren Medikamentenempfindlichkeit in Abhängigkeit von der Region, in der die Infektion erworben wurde. Folgende Wirkstoffe stehen bei den medikamentösen Therapien zur Verfügung:

Chloroquin, ein 4-Aminoquinolin, ist trotz ausgeprägter Resistenzentwicklung das weiterhin wohl am meisten verwendete Malariamedikament weltweit. Es wirkt auf der Ebene der asexuellen erythrozytären Formen und greift in den parasitär induzierten Hämoglobinabbau ein. Chloroquin-sensibel sind nach wie vor *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* und in den meisten Fällen auch *Plasmodium vivax*, so dass nicht nur erfolgreich behandelt werden kann, sondern auch die prophylaktische Einnahme schützt. Schwierigkeiten bereiten die Resistenzen von *Plasmodium falciparum* in Afrika, wo sich die Behandlung meist als ineffektiv erweist, so dass hier eine hohe Mortalität resultiert. In Zentralamerika, Haiti und dem mittleren Osten erweist sich jedoch Chloroquin als wirksame Behandlungsmethode und Prophylaxe der Malaria tropica (Trape 2001; Ramharter et al. 2004; Winstanley et al. 2004).

Primaquin ist ein 8-Aminoquinolin und dient in erster Linie der Elimination von Leberstadien (Hypnozoiten) von *Plasmodium ovale* und *Plasmodium vivax* nach vorausgegangener Chloroquinbehandlung. Für eine Monotherapie ist Primaquin nicht das Mittel der ersten Wahl (Stahlmann et al. 2001).

Das drastische Ausmaß der Chloroquin-Resistenz hat zur verstärkten Etablierung der Folsäurehemmer Sulphadoxin/Pyrimethamin (Fansidar®) bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica in Afrika geführt. Sulphadoxin/Pyrimethamin verhindern die Folsäuresynthese der Parasiten. Trotz bekannter Resistenzen und gravierender, jedoch seltener Nebenwirkungen, z.B. Agranulozytose, Lyell- und Steven-Johnson-Syndrom, wird das Medikament weiterhin in vielen Staaten Afrikas als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Es ist „ubiquitär“ verfügbar und wird von Laien bevorzugt als Hausmittel bei Fieber verwendet. Die WHO empfiehlt eine sogenannte



intermittierende prophylaktische Behandlung von Sulphadoxin/Pyrimethamin in der Schwangerschaft. Aktuelle Studien in Afrika untersuchen den Effekt der intermittierenden Behandlung beim Kleinkind. Dafür steht das IPTi-Konzept, welches zur Zeit in einer afrikanischen Multicenterstudie umgesetzt wird, in deren Rahmen Kleinkinder zunächst über einem Zeitraum von zwei Jahren behandelt werden (Kremsner et al. 2004).

Chlorproguanil-Dapson (Lapdap®) ist ein Kombinationspräparat unter Einschluß eines weiteren Wirkstoffes aus der Gruppe der Folsäurehemmer. Hierbei handelt sich um ein effektives Mittel, das erst seit kurzer Zeit zur Verfügung steht. Ob es wirksamer ist als die Kombination Sulphadoxin/Pyrimethamin, wird sich in den nächsten Jahren erweisen (Kremsner et al. 2004).

Chinin, das Hauptalkaloid der Chinarinde, gehört zu den ältesten und wichtigsten Substanzen in der Malaria-Therapie. Es weist nahezu keine Resistenzen in Afrika auf und ist das Mittel der ersten Wahl in der parenteralen Behandlung einer schweren multiresistenten Malaria. Der Wirkungsmechanismus von Chinin basiert auf der Hemmung des Hämoglobin-Metabolismus der Parasiten. Im Entwicklungsstadium der Schizonten eliminiert es alle Plasmodiumspezies, einschließlich der Gametozyten von *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*. Chinin besitzt eine schwächere Wirkung als Chloroquin und muss insgesamt sieben Tage eingenommen werden. Als unerwünschte Nebenwirkung kann es zum Chinchonismus kommen. Dieser ist insbesondere gekennzeichnet durch Tinnitus, aber auch Verwirrtheit, Seh- und Hörstörungen. Nicht selten führt diese Therapie zu einem frühzeitigen Abbruch. Die Effektivität der Chinin-Behandlung kann gesteigert werden durch die Kombination mit Antibiotika. Als geeignete Partner haben sich Tetrazykline und Clindamycin erwiesen (Kremsner et al. 2004; Winstanley et al. 2004).

Die Wirkstoffgruppe der Artemisinine, Alkaloide von *Artemisia annua*, dem Chinesischen Beifuß, ist eine neue, potente Therapieoption der Malaria tropica. Es handelt sich um die extrahierten Derivate Artemether, Artesunate und Dihydroartemisinin, welche in der Behandlung einer schweren Malaria zum Einsatz

kommen. Die Parasiten-Elimination erfolgt durch die Blockade der Calcium-ATPase am endoplasmatischen Retikulum. Die Artemisinine sind therapeutisch sehr effektiv. Außerdem zeichnen sie sich durch gute Verträglichkeit aus. Resistenzen sind bisher in Afrika nicht nachgewiesen. Seit kurzem gibt es Kombinationpräparate mit anderen Wirkstoffen wie z.B. Artemether-Lumefantrin (Coartem®) (Kremsner et al. 2004).

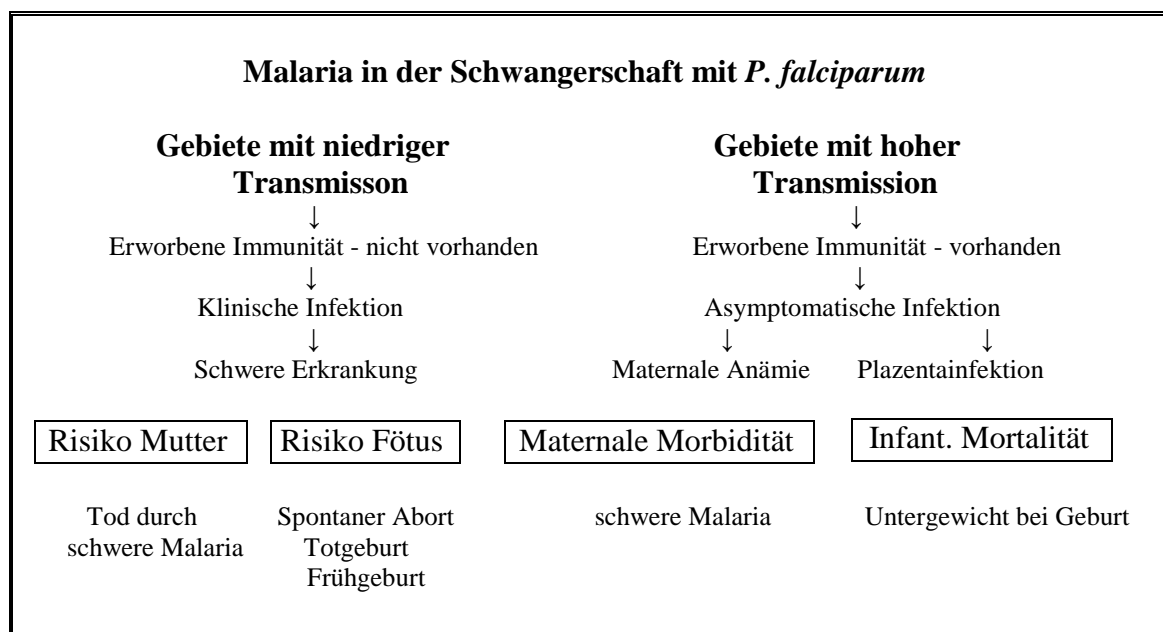
Es gibt noch eine Reihe anderer Medikamente, die in der Malariaphylaxe und bei der Behandlung von multiresistenten *Plasmodium falciparum*-Infektionen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei häufig um sehr teure Präparate, die folglich in den Gebieten der Erde, in denen sie am dringendsten gebraucht würden, von geringer Relevanz sind. Mefloquin aus der Gruppe der 4-Aminoquinoline gehört dazu. Es wirkt auf alle asexuellen Formen der vier humanpathogenen Plasmodienspezies. Malaria-medikamentenresistenzen sind auch in Südostasien ausgeprägt vorhanden. Dort erzielt Mefloquin (Lariam®) nun in Kombination mit Artesunat erneut gute Behandlungsergebnisse. Die prophylaktische Einnahme kann jedoch zu psychischen Veränderungen und Depressionen führen. Eine Alternative stellt Atovaquon-Proguanil (Malarone®) dar. Es handelt sich um ein sicheres und gut tolereables Kombinationspräparat, welches die mitochondriale Atmungskette der Parasiten blockiert (Winstanley et al. 2004).

Zunehmende Multiresistenzen werden in Zukunft die Entwicklung weiterer Kombinationspräparate erforderlich machen, wie zum Beispiel die Kombination Fosmidomycin-Clindamycin. Möglicherweise hat die moderne Malaria-Therapie dadurch eine Chance, bessere Ergebnisse zu erzielen (Kremsner et al. 2004).

## 1.7 Malaria in der Schwangerschaft

In den tropischen und subtropischen Regionen sind neben Kindern vor allem schwangere Frauen der Gefahr einer Malariaerkrankung ausgesetzt. Man geht von jährlich bis zu 50 Millionen Schwangerschaften in den epidemischen Malariagebieten auf der Welt aus (Steketee et al. 2001). Eine Infektion durch die *Malaria tropica* mit klinischen Symptomen wird durch die bereits vor der Schwangerschaft erworbene Semi-Immunität einer Frau bestimmt. Die Immunitätslage ist abhängig von Intensität und Stabilität der Erregertransmission. Schwangere Frauen haben ein höheres Malariarisiko als nicht schwangere Frauen (Okoko et al. 2003). Gleichzeitig resultiert für den heranwachsenden Fötus durch die Infektion der Mutter mit *Plasmodium falciparum* ein ernsthaftes Risiko zu spontanem Abort, Frühgeburt und erniedrigtem Geburtsgewicht, verbunden mit der Gefahr einer erhöhten Mortalität (African Malaria Report 2003). Ein geringerer Stellenwert wird dagegen den benignen Formen der *Malaria quartana* und *tertiana* während der Schwangerschaft zugeschrieben (White 2002).

**Abbildung 4: Malariainfektionen in der Schwangerschaft**



### 1.7.1 Malaria in der Schwangerschaft in Regionen mit niedriger Endemizität

In Regionen mit hypo- und mesoendemischer Transmission von *Plasmodium falciparum* ist der Immunitätsgrad bei Menschen gering. Dadurch tragen Menschen in diesen Regionen ein erhöhtes Malariarisiko. Insbesondere Frauen in der Schwangerschaft haben ein dreimal erhöhtes Risiko an einer schweren Malaria zu erkranken, verglichen mit Nichtschwangeren (Luxemburger et al. 1997).

Malariainfektionen während der Schwangerschaft können zur Prä-Eklampsie führen und das Risiko für Blutungen nach der Entbindung erhöhen (Cot et al. 2003). Die Entwicklung zur symptomatischen Malariaerkrankung mit schwerem Verlauf geschieht gewöhnlich im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft. In kürzester Zeit kann sich eine schwere Anämie mit einem Hämoglobinwert unter  $< 7/dL$  einstellen. Eine zerebrale Malaria tritt zu 50% in Erscheinung, verglichen mit einer Inzidenz von nur 20% bei Frauen ohne Schwangerschaft (White 2002). Ein weiteres Symptom der schweren Malaria in der Schwangerschaft ist die Hypoglykämie. Infizierte Schwangere weisen eine aktivere  $\beta$ -Zellen Funktion im Pankreas auf, weil *Plasmodium falciparum* die Insulinproduktion verstärkt. Es handelt sich hier um einen Regelmechanismus, der sich aus dem hohen Glucosebedarf der Parasiten während der Fieberphasen erklärt. Weitere Symptome können das akute Lungenödem und das Nierenversagen in der Schwangerschaft sein. Kommt es zur Entwicklung einer schweren Malaria, steigt neben dem Risiko einer erhöhten mütterlichen Mortalität auch die Wahrscheinlichkeit eines Abortes (Menendez 1995; Saeed et al. 1990; Singh et al. 1999; White 2002). In etwa 60% der Fälle kommt es zu Früh- oder Totgeburten, verursacht durch Uteruskontraktionen aufgrund plötzlicher Fieberattacken (Shulman et al. 2003). Außerdem wird die fötale Entwicklung beeinträchtigt. Bedingt durch Störungen im plazentaren Nährstofftransfer und einer intrauterinen Hypoxie ist das Wachstum des Fötus verzögert und das Geburtsgewicht des Säuglings erniedrigt (Luxemburger et al. 2001; Kasumba et al. 2000; Nosten et al. 1991).

**Tabelle 2: Symptome der schweren Malaria in der Schwangerschaft**

- Prä-Eklampsie
- Blutungen nach der Entbindung
- Schwere Anämie: Hb < 7/dL
- Zerebrale Malaria
- akutes Lungenödem
- Nierenversagen
- Hypoglykämie
- Früh- oder Totgeburt
- Wachstumsverzögerungen
- Erniedrigung des Geburtsgewichts

### **1.7.2 Malaria in der Schwangerschaft in Regionen mit hoher Endemizität**

In Gebieten mit einer hyper- und holoendemischen Transmission von *Plasmodium falciparum* liegt bei Frauen eine Semi-Immunität vor, die schwangere Mütter vor einer klinischen Malaria schützt. Ausdruck einer milden Malaria bei Primigravidae sind Fieber und andere unspezifische Symptome. Bei Multigravidae treten selten klinische Symptome der Malaria in der Schwangerschaft auf, ungeachtet einer hohen Parasitämie (Menendez 1995). Trotz bestehender Semi-Immunität ist bei einer Infektion während der Schwangerschaft die Plazenta nicht geschützt. Wird sie infiziert, liegt eine plazentare Malaria vor (African Malaria Report 2003). Nach Brabin (1983) wird nach der Entbindung eine Parasitendichte von bis zu 65% aller Erythrozyten in der Plazenta gefunden. Besonders betroffen sind hiervon Frauen in der ersten Schwangerschaft. Verantwortlich für die erhöhte Parasitendichte von *Plasmodium falciparum* in den intervillösen Plazentarräumen ist die Sequestrierung von Trophozoiten, die *pfemp-1* auf der Erythrozytenmembran exprimieren. Dieses adhäriert an Chondroitin-Sulfat-A (CSA), einem Glykoaminoglykan, an die Oberfläche von plazentaren Synzytiotrophoblasten (Reeder et al. 1999). Chondroitin-Sulfat-A vermittelt die Sequestrierung von infizierten Erythrozyten in den intervillösen Räumen der Plazenta

(Agbor-Enoh et al. 2003). Die Bindung durch die Oberflächenantigene erfolgt durch ein 4-Sulfat-Disaccharid innerhalb von Chondroitin-Sulfat-A (Achur et al. 2003). Im Unterschied zum peripheren Gefäßbett besitzen infizierte Erythrozyten keinen Rosetting-Mechanismus, sondern befinden sich frei im mütterlichen Blut der Plazenta (Maubert et al. 1998). Die Parasiten können die Plazentabariere zum fetalen Blutkreislauf nicht überwinden, sie können aber dennoch zu einer lebensbedrohlichen Situation von Mutter und Fötus führen (Galbraith et al. 1980). Im akuten Geschehen der plazentaren Malariainfektion kommt es zu Veränderungen in den intervillösen Räumen der Plazenta. Durch Nekrosen an den Synzytiotrophoblasten wird Fibrin abgelagert, Mikrovilli gehen zu Grunde, massive Pigmenteinlagerungen treten auf und die Trophoblasten der Plazenta verdicken sich. Die Folge ist eine chronische Entzündung der intervillösen Räume. Diese ist charakterisiert durch die Einlagerungen von Makrophagen und Monozyten in den intervillösen Räumen (Fried et al. 1998 a; Ordi et al. 1998; Ismail et al. 2000).

Sowohl die chronische als auch die akute plazentare Malaria hat abhängig vom Zeitpunkt der plazentaren Infektion verschiedene Risiken für das Neugeborene zur Folge. Die akute plazentare Malariainfektion erscheint gegen Ende der Schwangerschaft. Sie geht häufig mit Frühgeburt und einem erniedrigten Geburtsgewicht (definiert als < 2500 Gramm) einher (Sullivan et al. 1999). Die chronische Plazentainfektion manifestiert sich im zweiten und dritten Schwangerschafts-Trimenon. Im Gegensatz zur akuten Infektion entwickelt sich bei der chronischen Infektion häufig eine Plazentainsuffizienz. Auch diese ist gekennzeichnet von Wachstumsverzögerungen des Fötus und dem Risiko eines deutlich reduzierten Geburtsgewichtes (Menendez et al. 2000). Nach Brabin et al. (2004) bringen infizierte Primigravidae in Regionen stabiler Transmission doppelt so häufig untergewichtige Kinder zur Welt wie Multigravidae. Die Bedeutung des Geburtsgewichtes wird durch eine weitere Studie verdeutlicht, aus der hervorgeht, dass afrikanische Neugeborene mit Untergewicht eine dreimal niedrigere Lebenserwartung haben als normalgewichtige Neugeborene (Guyatt et al. 2001 a). Die Risiken einer plazentaren Malaria für die Mutter liegen in der Entwicklung einer schweren maternalen Anämie (Shulman et al. 2001). Es ist bekannt, dass bei Erstgebärenden die Anämie besonders ausgeprägt sein kann. In diesem

Zusammenhang haben Bouyou-Akotet et al. (2003) und Matteelli et al. (1994) auf eine hohe Plasmodiendichte in der Plazenta hingewiesen. Dabei ist nicht nur bei Erstgebärenden die Anämie häufig, sondern stets auch bei Schwangeren, die in Malariagebieten leben (Guyatt et al. 2001 b). Erschwert wird jedoch die Diagnose bei negativer Parasitämie trotz einer Infektion der Plazenta (Matteelli et al. 1997). Die plazentare Malaria kann nämlich in machen Fällen nicht sicher diagnostiziert werden, obwohl eine schwere Anämie (Hämoglobin < 7g/dL) vorliegt, deren Ausmaß noch weiter zunehmen kann. Aus einer plazentaren Infektion kann sich jederzeit eine symptomatische Malaria entwickeln, die mit einer erhöhten mütterlichen Mortalität verbunden ist (Shulman et al. 2003).

### **1.7.3 Immunmodulation in der Schwangerschaft**

Die Kenntnisse über die genauen Mechanismen, welche die Malariainfektion steuern, sind umfangreich, sie lassen aber noch wichtige Fragen unbeantwortet. Es gibt sowohl spezifische als auch unspezifische immunologische Faktoren, die zum Tragen kommen, wenn die Erythrozyten von *Plasmodium falciparum* infiziert werden. Während einer Schwangerschaft muss das Immunsystem einerseits die Aufgabe bewältigen, den fötalen Allograft zu tolerieren, andererseits aber bereit sein, sich mit infektiösen Erregern auseinanderzusetzen. Die schwangerschaftsbedingte Immunmodulation ist mit dem Risiko einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden, welche auch für die Malaria tropica zutrifft. Die erhöhte Empfänglichkeit schwangerer Frauen an Malaria zu erkranken, wird einerseits mit einer lokalen uterinen, andererseits mit einer systemischen zellvermittelten Immunsuppression in Verbindung gebracht. Die Plazenta arbeitet prinzipiell als ein „entzündungshemmendes“ Organ, indem überwiegend TH2-Helferzellen aktiviert werden. Die entscheidenden Mediatoren sind neben Interleukin 10 (IL-10) und Tissue growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) die Hormone Progesteron und Cortisol (Brabin et al. 2004). Vleugels et al. (1989) konnten bei Primigravidae erhöhte Cortisol-Konzentrationen im Serum messen. In Abhängigkeit von der Cortisol-Konzentration ließ sich später eine niedrige Zytotoxizität von NK-Zellen nachweisen (Bouyou-Akotet et al. 2004). Die plazentaren anti-inflammatorischen Zytokine unterdrücken vermutlich

die zellulär vermittelte Immunsuppression. Mit der Ausschüttung der TH-1-Zytokine Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Gammainterferon (INF- $\gamma$ ) wird das vermehrte Auftreten von Spontanaborten in Verbindung gebracht, während die TH-2-Zytokine Tissue growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und Interleukin 10 (IL-10) zum Erhalt der Schwangerschaft beitragen. INF- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  haben eine direkte zytotoxische Wirkung auf intrazelluläre Organismen und villöse Trophoblasten der Plazenta. Malaria stimuliert die pro-inflammatorischen Mediatoren, indem sie das Gleichgewicht der Zytokine zuungunsten der TH-2-Antwort verschiebt. Art und Dauer der Entzündungsreaktion erscheinen als wichtige Verlaufsdeterminanten für die Schwangerschaft während einer Malaria und zwar in höherem Maße als die Parasitendichte (Brabin et al. 2004).

#### **1.7.4 Abhängigkeit des Malariarisikos von der Häufigkeit der Gravidität**

Die Ursachen für ein erhöhtes Auftreten der plazentaren Malaria unter Erstgebärenden lässt sich dadurch erklären, dass sich die Plazenta bisher noch nicht mit den Parasiten immunologisch auseinandersetzen musste. Eine erworbene Teil-Immunität liegt zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Im Plasma von Secundi- und Multigravidae aus der gleichen endemischen Region befinden sich bereits spezifische Antikörper, die eine Bindung von *Plasmodium falciparum* in den intervillösen Räumen der Plazenta verhindern. Diese Antikörper sind spezifisch gegen das auf der Erythrozytenoberfläche exprimierte *pfemp-1* gerichtet. Ist dieses Antigen blockiert, kommt es zu keiner Bindung an plazentaren Synzytiotrophoblasten (Fried et al. 1998 b). Antikörper mit zunehmender Anti-Adhäsions-Aktivität weisen auf eine erniedrigte Parasitendichte in der infizierten Plazenta hin. Im Vergleich zu Frauen in der ersten Schwangerschaft ohne Antikörper zeigen bereits Secundigravidae eine erhöhte Antikörperaktivität, verbunden mit einer Zunahme des Geburtsgewichtes und des Gestationsalters des Säuglings (Duffy et al. 2003). Trotz minimaler Anti-Adhäsions-Antikörpertiter sind bei Primigravidae die Hämoglobinwerte erniedrigt. Bei Multigravidae sind bei deutlich erhöhten Anti-Adhäsions-Antikörpertitern die Hämoglobinwerte normal (Staalsoe et al. 2004). Die Antikörperproduktion erfolgt zwar bereits während der ersten



Schwangerschaft. Sie ist aber unzulänglich im Vergleich zu der Antikörperproduktion bei Multigravidae. Bei letzteren lassen sich im dritten Trimenon hohe Antikörpertiter nachweisen (Ricke et al. 2000). Ein entscheidender Faktor ist der Zeitpunkt der Antikörperproduktion. Multigravidae produzieren Antikörper zu Beginn der zwölften Schwangerschaftswoche, während bei Primigravidae erst in der 20. Schwangerschaftswoche eine Antikörperproduktion einsetzt. Eine durch Exposition erworbene Immunität durch vorausgegangene Schwangerschaften sichert Multigravidae eine potente und schnelle Antikörperproduktion. Damit wird die Sequestrierung von Parasiten in der Plazenta verringert und gleichzeitig das Risiko einer plazentaren Malaria verhindert. Im Vergleich produzieren Primigravidae spezifische Anti-Adhäsions-Antikörper erst ca. acht Wochen später. Das Auftreten einer verzögerten und zugleich unzureichenden Produktion von Antikörpern im zweiten Trimenon und das physiologische Wachstum der Plazenta führen zur Anhäufung von infizierten Erythrozyten in der Plazenta (O'Neil-Dunne et al. 2001).

Die Wahrscheinlichkeit einer Malariainfektion in der Schwangerschaft nimmt mit zunehmenden Entbindungen durch erworbene Antikörper gegenüber den Oberflächen-Antigenen der infizierten Erythrozyten ab. Der Antikörperspiegel bleibt aber bis zur Entbindung erhalten. Erst anschließend, in der Postpartal-Periode, kommt es zu einem Abfall der Antikörpertiter (Staalsoe et al. 2001). Nach der Geburt fällt die Plazenta als Sequestrierungs-Organ aus. Es ist Gegenstand der Debatte, ob dies das Malariarisiko steigert oder senkt. Dieses Phänomen wurde in einer kleinen Teilnehmergruppe von 38 Frauen, über einen Zeitraum von acht Jahren in einem Holoepidemie-Gebiet im Senegal untersucht. In dieser Studie konnte direkt im Anschluss an die Entbindung trotz fehlender Plazenta eine erhöhte Malaria-Empfänglichkeit von Müttern im Puerperium nachgewiesen werden. Die Frage, ob Mütter speziell nach ihrer ersten Schwangerschaft in der Postpartal-Periode ein erhöhtes Malariarisiko haben, konnte in dieser Studie nicht beantwortet werden (Diagne et al. 2000).

## 1.8 Zielsetzung

Besonders Frauen in der ersten Schwangerschaft tragen trotz erworbener Teil-Immunität ein erhöhtes Risiko, an plazentarer Malaria zu erkranken. Eine Malaria tropica kann während der Schwangerschaft zu einer lebensbedrohlichen Situation führen. Es gibt bisher wenige Erkenntnisse über das Malariarisiko in der Postpartal-Periode nach einer erfolgreichen Entbindung. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Malariaempfindlichkeit von Müttern in einem hyperendemischen Gebiet in der Postpartal-Periode. Bisher existiert nur eine Studie, veröffentlicht von Diagne et al. (2000), die über die Fortsetzung eines erhöhten Malariarisikos nach der Entbindung in der frühen Postpartal-Periode berichtet. Aufgabe der vorliegenden Studie ist es, eine größere Anzahl von Müttern im Zeitraum der Postpartal-Periode zu untersuchen. Neben den Schwangeren wurde erstmalig eine Vergleichsgruppe von nicht schwangeren Frauen miteinbezogen, um gezielt das Phänomen eines Malariarisikos zwischen Schwangeren postpartal und Nichtschwangeren zu untersuchen. Außerdem ist bisher noch nicht untersucht worden, ob vorausgegangene Schwangerschaften eine Einflußgröße für das postpartale Malariarisiko darstellen. Auch dieser Punkt ist Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Würde sich tatsächlich ein erhöhtes Infektionsrisiko nachweisen lassen, könnte die Empfehlung für einen gezielten Schutz der Mütter durch Ausweitung der intermittierenden Behandlung und Verwendung imprägnierter Moskitonetze während der Schwangerschaft in Fortsetzung der Postpartal-Periode zum Standard werden (Newman et al. 2003).

## **2 Patientinnen und Methoden**

### **2.1 Studienort**

#### **2.1.1 Geographie des Staates Gabun (République du Gabon)**

Gabun liegt auf Äquatorhöhe im westlichen Zentralafrika, im Norden umgeben von Äquatorialguinea und Kamerun. Südöstlich grenzt Gabun an die Republik Kongo, im Westen auf einer Strecke von 800 km an den Atlantischen Ozean (Abb. 5). Die Landesfläche erstreckt sich auf 267.688 km<sup>2</sup>. Der Küstenstreifen ist mit Savannenvegetation und Mangrovenwäldern bedeckt. Im Landesinneren erhebt sich ein Bergland bis 1000 m Höhe mit einer Vegetation von tropischem Regenwald. Gabun besitzt ein reich verzweigtes Flusssystem in Verbindung mit dem Ogooue-Fluss, der im Kongo-Becken entspringt. Dieser fließt westwärts in die gabunesische Hochebene ein und verbreitert sich in ein Mündungsbecken an der atlantischen Küste bei Port Gentil. Das tropische Klima zeigt nur geringe jahreszeitliche Schwankungen. Es gibt neben den zwei Regenzeiten nur zwei schwach ausgeprägte Trockenzeiten in den Monaten Juni bis August und Dezember bis Januar. Die Durchschnittstemperatur liegt bei 26° C, verbunden mit einer durchschnittlichen Luftfeuchtigkeit von 85% und einer Niederschlagsintensität zwischen 1500 und 2000 mm<sup>3</sup>. Im Vergleich zu anderen afrikanischen Staaten ist Gabun ein schwach besiedeltes Land. Die Landesfläche pro Einwohner beträgt 4,7 km<sup>2</sup>, bei einer Bevölkerung von 1,32 Millionen Menschen. Im Jahre 2003 betrug die Säuglingssterblichkeit 6% und die Kindersterblichkeit 9% (Dtv Lexikon 1999; Fischers Weltalmanach 2005).

### 2.1.2 Lambaréné

Lambaréné ist das Zentrum der Provinz Moyen-Ogoouée. Die Stadt hat ca. 20.000 Einwohner und liegt ungefähr 180 km südöstlich von der Hauptstadt Libreville entfernt im Landesinneren. Außerhalb von Lambaréné, am Ogooué gelegen, befindet sich das Albert-Schweitzer-Hospital. Es besitzt die Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie, Geburtshilfe und Zahnmedizin sowie ein Forschungslabor. Im Jahr 2002 wurden dort insgesamt 32.597 Patienten behandelt. Für die stationäre Versorgung stehen 300 Betten zur Verfügung, zusätzlich umfasst das Gelände des Krankenhauses Wohnungen für Angestellte und deren Angehörige (Schweitzer Aktuell 2003). Das Forschungslabor unter der Leitung von Prof. Dr. P. G. Kremsner befindet sich auf dem Gelände. Es bildet eine eigene Abteilung am Albert-Schweitzer-Hospital und steht in enger Zusammenarbeit mit den anderen Abteilungen. Die Forschungsschwerpunkte des Labors liegen gegenwärtig im Bereich der Malaria und der tropischen Helminthosen. Patienten mit Verdacht auf Malaria werden dort ambulant versorgt und gegebenenfalls im Krankenhaus in den Abteilungen Innere Medizin oder Pädiatrie stationär aufgenommen.

### 2.1.3 Malariaendemizität am Studienort

Die Region um Lambaréné ist ein Malaria-Hyperendemiegebiet. Etwa 90% der Fälle sind auf *Plasmodium falciparum* zurückzuführen, während die restlichen Fälle von *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae* verursacht werden. Die Transmission unterliegt saisonalen und regionalen Schwankungen. In der kurzen Regenzeit von Oktober bis Dezember findet die höchste Übertragungsrate statt, während in der langen Regenzeit zwischen Januar und Mai und in den Trockenzeiten die Raten niedriger ausfallen. Die Hauptvektoren sind *Anopheles gambiae* und *Anopheles funestus*. Menschen ohne Moskitonetz sind einer entomologischen Inokulationsrate von ca. 50 infektiösen Stichen pro Jahr ausgesetzt (Wildling et al. 1995; Sylla et al. 2000).

Abbildung 5: Karte von Gabun



Base: 802461AI (C00370) 8-02

Entnommen aus: <http://www.access-africa.com> (Stand November 2004)

## **2.2 Patientinnen**

### **2.2.1 Die IPTi-Studie**

Die Untersuchung über das postpartale Malariarisiko ist eine Teilstudie der „intermittent preventive treatment in infants“ (IPTi)-Studie. Es handelt um eine multi-zentrische Langzeitstudie zur Malariaprävention bei Säuglingen. In dieser placebokontrollierten Doppelblindstudie wird untersucht, ob die Gabe von Sulphadoxine/Pyrimethamine im dritten, neunten, und 15. Lebensmonat eine prophylaktische Wirkung hat. Erste Erfolge der intermittierenden Behandlung wurden in einer Doppelblindstudie in den Behandlungsmonaten zwei, drei und neun von Schellenberg et al. (2001) veröffentlicht. Es konnte in der Gruppe mit Sulphadoxin/Pyrimethamin ein 60%iger Rückgang der Malariafälle nachgewiesen werden. Mütter, deren Säuglinge an der IPTi-Studie teilnahmen, wurden in unsere Studie gesondert aufgenommen.

### **2.2.2 Studienaufbau und Aufnahmekriterien**

Die vorliegende Arbeit entstand am Forschungslabor des Albert-Schweitzer-Hospitals in Lambaréné/ Gabun zwischen März 2003 und Januar 2004. Das Studiendesign besteht aus einer Kohortenstudie, in der prospektiv durch Bildung einer Studiengruppe mit Müttern nach Entbindung gegenüber einer Kontrollgruppe von nicht schwangeren Frauen das Malariarisiko untersucht wurde. Der Beobachtungszeitraum wurde mit zehn Wochen post partum definiert, mit dem Ziel jeweils 150 Frauen für die beiden Vergleichsgruppen zu rekrutieren. Auf der Entbindungsstation des Albert-Schweitzer-Krankenhauses wurde nach der Geburt die entbindende Mutter mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und um ihre Teilnahme gebeten. Die Aufnahmekriterien sahen eine periphere und plazentare Blutabnahme zur Untersuchung auf Parasiten durch den dicken Tropfen vor. Die Aufnahme in die Studiengruppe erfolgte nach Ausschluß von Malaria und asymptomatischer Parasitämie. Konnten die Studienteilnehmerinnen den zusätzlichen Kriterien gerecht werden (Tab. 3), fand

unmittelbar nach Verlassen der Entbindungsstation in ihrer Nachbarschaft die Aufnahme einer Vergleichsperson für die Kontrollgruppe statt. Dies erfolgte ebenfalls durch mündliche und schriftliche Aufklärung, verbunden mit der Prüfung der Studieneinschlusskriterien (Tab. 4). Neben der Bestimmung von Parasiten im peripheren Blut wurde zugleich ein Schwangerschaftstest zum Ausschluss einer Gravidität durchgeführt. Im Anschluss wurden beide Frauen einmal wöchentlich im festgelegten Zeitraum von 10 Wochen konsultiert und auf Malaria untersucht.

**Tabelle 3: Aufnahmekriterien Studiengruppe der Mütter nach Entbindung**

- Mündliche und schriftliche Aufklärung mit Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Keine periphere Parasitämie im Blut zum Zeitpunkt der Geburt
- Keine akute Malaria mit den damit verbundene Symptomen im zurückliegenden Zeitraum von 7 Tagen, einschließlich des Zeitpunktes der Entbindung
- Mindestalter von 14. Lebensjahren bis einschließlich 36. Lebensjahr bzw. gebärfähiges Alter
- Fester Wohnsitz in der Region von Lambaréné für den Beobachtungszeitraum in einem Umgebungsradius von ca. 15 km vom Krankenhaus

**Tabelle 4: Aufnahmekriterien Kontrollgruppe der nicht schwangeren Frauen**

- Mündliche und schriftliche Aufklärung mit Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Keine periphere Parasitämie im Blut zum Zeitpunkt der Rekrutierung
- Keine akute Malaria mit den damit verbundene Symptomen im zurückliegenden Zeitraum von 7 Tagen, einschließlich des Zeitpunktes der Rekrutierung
- Keine aktuelle Schwangerschaft und keine Schwangerschaft in einem zurückliegenden Zeitraum von 3 Monaten
- Alter höchstens 5 Jahre über oder unter dem der zugehörigen entbundenen Mutter
- Fester Wohnsitz im Beobachtungszeitraum postpartal mit maximal 300 Metern Distanz zum Wohnsitz der entbundenen Mutter

### **2.2.3 Studienablauf und Endpunkt**

Die wöchentlichen Untersuchungen verlangten das Aufsuchen der Studienteilnehmerinnen am Wohnort. Nach einem festen Schema wurde dort eine Anamnese erhoben, die Körpertemperatur (tympanisch) gemessen und eine Blutentnahme zur Präparation des dicken Tropfens vorgenommen. Im Anschluss daran wurde der dicke Tropfen im Labor auf Plasmodien mikroskopisch untersucht. Abhängig vom gesundheitlichen Zustand der Teilnehmerin wurde im Labor auch eine körperliche Untersuchung zum Ausschluss einer Malaria durchgeführt. Von Bedeutung war vor allem der Unterschied zwischen einer asymptomatischen Parasitämie und einer klinisch manifesten Malaria. Die asymptomatische Parasitämie bei Studienteilnehmerinnen wurde als eine im dicken Tropfen diagnostizierte Parasitämie ohne Nachweis klinischer Symptome einer Malaria definiert (Tab. 5). Die Definitionskriterien der Malaria sind in Tabelle 6 aufgeführt. Wies die Teilnehmerin mindestens eines der Symptome für das



Krankheitsbild der Malaria im Verbund mit einer diagnostizierten Parasitämie auf, so war die Falldefinition einer Malaria erfüllt, und es erfolgte eine sofortige Behandlung. Auch im Fall einer auftretenden Malaria wurde die Beobachtung in der Postpartal-Periode fortgesetzt.

**Tabelle 5: Kriterien zur Diagnose der asymptomatischen Parasitämie**

- Diagnostizierte Parasitämie im dicken Tropfen (100 Gesichtsfelder)
- Keine Symptome, die Hinweise auf eine Malariainfektion gaben

**Tabelle 6: Diagnostische Kriterien der Malaria**

- Diagnostizierte Parasitämie im dicken Tropfen (100 Gesichtsfelder)
- Körpertemperatur  $< 38,5^{\circ} \text{C}$
- Kopfschmerzen, Müdigkeit verbunden mit körperlicher Schwäche
- Gastrointestinale Störungen: Durchfall, evtl. mit Übelkeit und Erbrechen
- Splenomegalie
- Hämolytische Anämie
- Hypoglykämie und metabolische Azidose
- Respiratorische Symptome, Dyspnoe und Lungenödem
- Nierenschmerzen
- Bewusstseins Einschränkungen

## **2.3 Methoden und Material**

### **2.3.1 Malariadiagnostik**

Die Diagnose der Malariaparasiten im Blut erfolgte durch den dicken Tropfen nach der Lambaréné-Methode (Planche et al. 2001). Nach Desinfektion der Fingerbeere mit Ethanol und Punktion mit einer Lanzette, wurden 10 µl kapilläres Blut mit einer Pipette aufgenommen. Das Blut wurde auf einen Objektträger durch Orientierung an einer unterliegenden Papierschablone auf einer Fläche von 10×18 mm gleichmäßig verteilt. Der Objektträger musste trocknen und wurde anschließend für 20 Minuten in einer Giemsa-Lösung bei einem pH-Wert von 7.2 gefärbt. Die Färbelösung setzte sich aus Giemsa Stammlösung und einem Phosphatpuffer im Verhältnis 1:5 zusammen. Nach dem Färbevorgang wurde der Objektträger in einem Wasserbad vorsichtig gespült. Nach anschließender Trocknung wurde durch ein Ölimmersions-Lichtmikroskop (Carl Zeiss, Jena) bei 1000-facher Vergrößerung der dicke Tropfen mit 100 Gesichtsfeldern auf vorhandene Plasmodien untersucht. Die erhaltene Anzahl von Parasiten, multipliziert mit dem für das Mikroskop spezifischen Umrechnungsfaktor, entspricht der Anzahl von Parasiten pro Mikroliter (µl) Blut.

### **2.3.2 Schwangerschaftstest**

In der Studie wurden Schwangerschafts-Schnelltests (Gravi Quick®-Duo Biomar Diagnostic System, Marburg) für den qualitativen Nachweis des Hormons hCG (humanes Chorion-Gonadotropin) zur Früherkennung einer Schwangerschaft verwendet. Der Test weist im Urin hCG mit einer Sensitivität von 25 mIU/ml nach und kann eine Schwangerschaft bereits am ersten Tag nach ausbleibender Menstruation anzeigen. Von einer Urinprobe wurde mit Hilfe einer Pipette Urin auf die Testmembran getropft. Die Probe wanderte mittels Kapillarkräften durch eine Zone mit monoklonalen hCG-Antikörpern, welche mit Goldpartikeln konjugiert waren. Wenn hCG in der Probe vorhanden war, bildete sich ein Antikörper-hCG-Komplex. Dieser wanderte nun bis zur

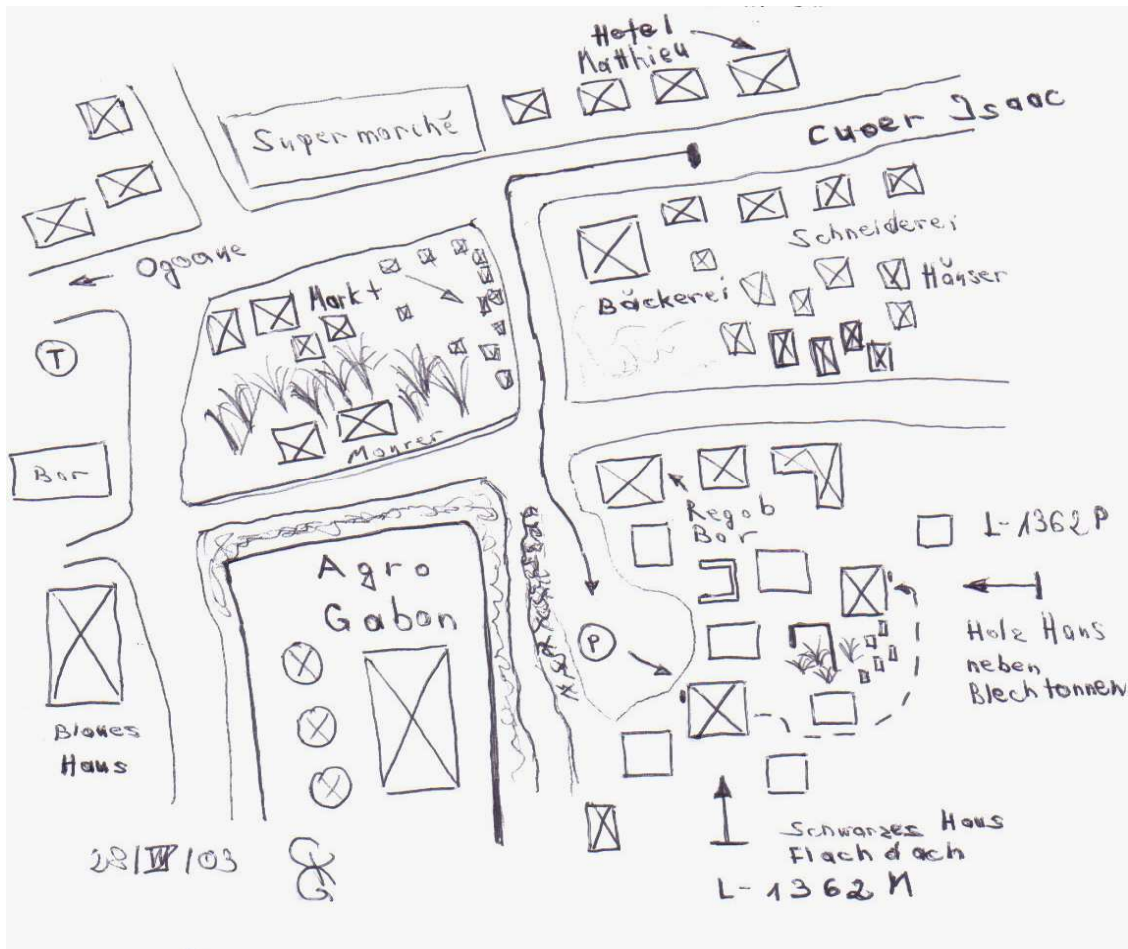
Testbände in ein Ergebnisfeld, wo polyklonale hCG-Antikörper fest an die Membran gebunden waren und hier einen Antikörper-hCG-Komplex bildeten. Wenn hCG ab einer Konzentration von 25 mIU/ ml vorlag, erschien eine rosa bis rot gefärbte Testbände. Fehlte hCG oder war die hCG-Konzentration sehr gering, so erschien in einem anderen Kontrollfeld eine rot gefärbte Kontrollbände, die aussagte, dass der Test richtig durchgeführt wurde.

### **2.3.3 Aufsuche der Studienteilnehmerinnen und Datenerhebung**

Die Studienteilnehmerinnen wurden in Lambaréné und Umgebung tagsüber zu Hause aufgesucht. Zur Auffindung dienten selbst gezeichnete Skizzen, die markante Punkte zur Orientierung beinhalteten (Abb. 6). In Absprache mit den Teilnehmerinnen wurde im wöchentlichen Intervall der Tag und die Uhrzeit zur Konsultation vereinbart. Kam es zu Ausfällen, wurde am gleichen oder am folgenden Tag erneut versucht, die Teilnehmerinnen zu konsultieren. Insgesamt wurden 3 Anläufe pro Wochenintervall unternommen. Konnte die Teilnehmerin beim letzten Versuch ebenfalls nicht aufgefunden werden, wurde dies für die statistische Auswertung und die darauf folgende Woche vermerkt.

Die Untersuchungsbefunde einschließlich der Rekrutierungen wurden zunächst handschriftlich auf erstellten Formularen durch das Programm File Maker Pro. 5.5 dokumentiert (s. Anhang S. 81-86). Jede Studienteilnehmerin erhielt eine Identitätsnummer zur Sicherstellung ihrer Anonymität und Orientierung in der Studie. Alle erfassten Informationen wurden zusätzlich nach Abschluss des Beobachtungszeitraumes in die Datenbank File Maker Pro. 5.5 eingegeben.

Abbildung 6: Skizze des Stadtteils Isaac von Lambaréné



### 2.3.4 Behandlung

Wurde die Diagnose Malaria gestellt, so fand die Behandlung mit Chinin über sieben Tage statt. In Anlehnung an die Krankenhaus-Richtlinien wurden 30 mg Chinin oral pro kg Körpergewicht verabreicht. Bei täglichen Konsultationen wurde die Teilnehmerin zu Hause aufgesucht und fortlaufend der dicke Tropfen durchgeführt, um die engmaschige Kontrolle der Parasitenanzahl und der Symptome zu gewährleisten. Bei Entwicklung einer schweren Malaria bestand die Möglichkeit einer stationären Behandlung im Albert-Schweitzer-Krankenhaus.

## **2.4 Ethische Gesichtspunkte**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Internationalen Stiftung des Albert-Schweitzer-Krankenhauses begutachtet und deren Durchführung genehmigt.

## **2.5 Auswertung und statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde mit Stata Statistical Software (Release 8.0, College Station, TX, USA) durchgeführt. Dabei wurde für die Rate Ratio (Rate der Inzidenz Ratio) und die Differenz der Inzidenz, das exakte Konfidenzintervall, einschließlich des dazu gehörigen p-Wertes ermittelt. Die Proportionen zwischen den beiden Gruppen wurden durch den Chi-Quadrat-Test und den Fischer's Exakt-Test ausgewertet. Die nichtparametrischen Daten wurden ungepaart mit dem Wilcoxon-Rang-Test verglichen. Das Signifikanzniveau aller Ergebnisse wurde auf  $p < 0.05$  definiert. Die Abkürzungen „Ref.“ steht für die Vergleichsgruppe und „95% CI“ für das 95% Konfidenzintervall.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

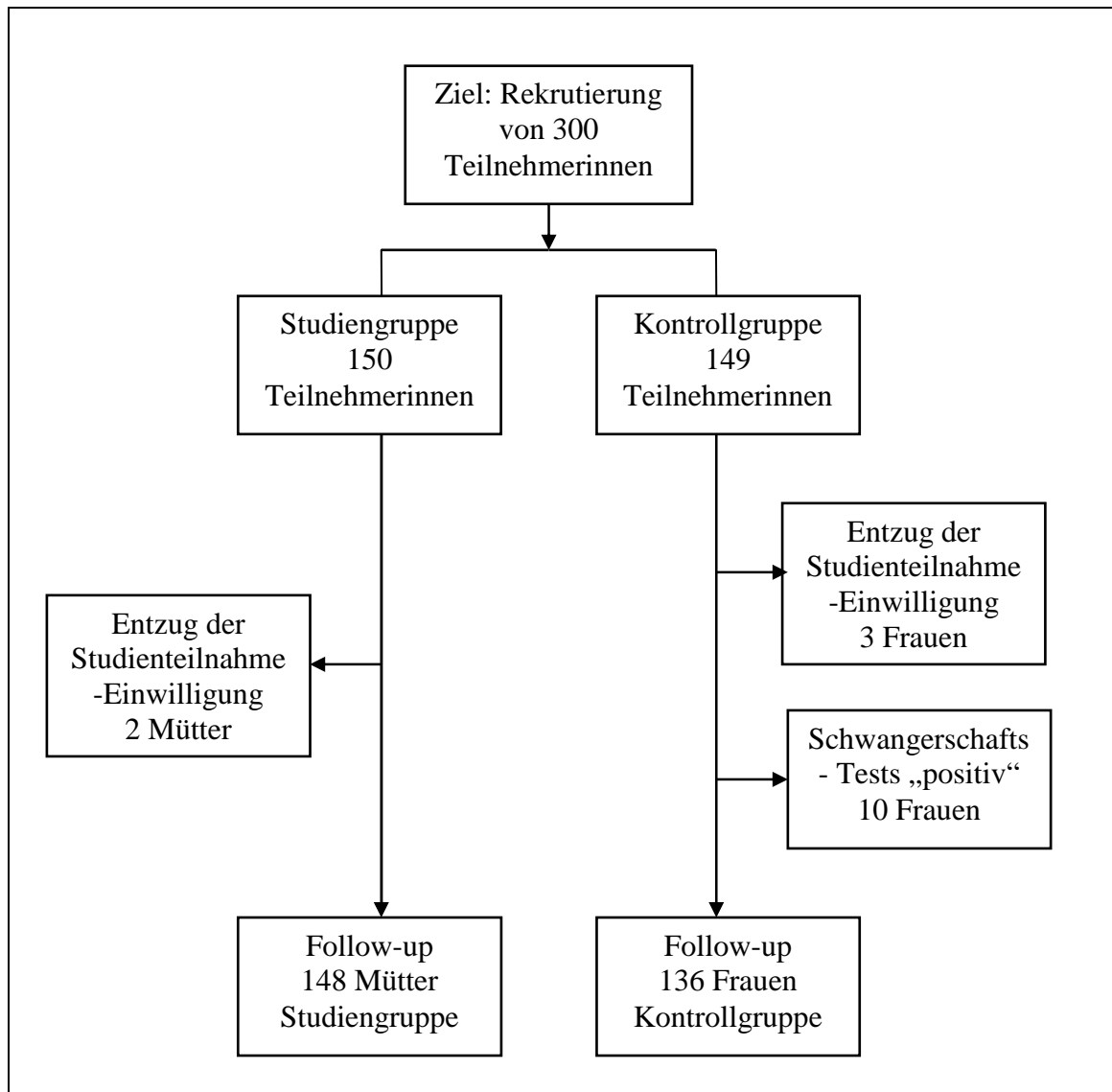
#### 3.1.1 Studienverlauf

Studienaufbau und Aufnahmekriterien wurden bereits ausführlich dargestellt. Ursprünglich sollten 300 Teilnehmerinnen für die Studie rekrutiert werden. Zunächst standen 150 Mütter unmittelbar nach der Entbindung (Studiengruppe) und 149 Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe (nicht schwangere Frauen gleichen Alters und derselben Umgebung) zur Verfügung.

Im Laufe der wöchentlichen Untersuchungen entzogen zwei Teilnehmerinnen aus der Studiengruppe und drei aus der Kontrollgruppe ihre Zusage der Studienbeteiligung. Schließlich mussten weitere 10 Teilnehmerinnen aus der Kontrollgruppe aufgrund eines positiven Schwangerschaftstests am Tag ihrer letzten wöchentlichen Konsultation ausgeschlossen werden. Außerdem war in einem Falle eine Paarbildung nicht möglich. Somit standen für die Statistik noch insgesamt 284 Frauen zur Verfügung: 148 Frauen aus der Studiengruppe und 136 Frauen aus der Kontrollgruppe (Abb. 7).

Frauen mit Malaria tertiana- und Malaria quartana-Erkrankungen wurden von der statistischen Analyse aufgrund geringer Fallzahl nicht mit einbezogen. So fanden sich zum Beispiel in der Studiengruppe 2 Fälle von *Plasmodium ovale*-Infektionen und ein zusätzlicher Fall mit einer Mischinfektion von *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae* ohne klinische Symptome, während in der Kontrollgruppe 2 Fälle mit *Plasmodium ovale*, ebenfalls ohne klinische Symptome, verzeichnet wurden.

**Abbildung 7: Laufdiagramm der Teilnehmerinnen**

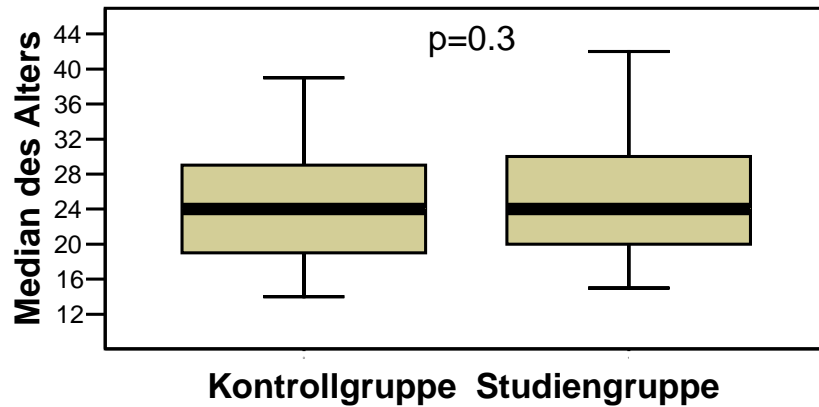


### 3.1.2 Altersverteilung der Untersuchungsgruppen

Sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe haben beide Gruppe einen gleich hohen Median im Lebensalter. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ( $p=0.3$ ) (Abb. 8).

### Abbildung 8: Altersverteilung

Darstellung der Medianwerte. Die zentrale Linie beider Gruppen liegt im Alter von 24 Jahren.

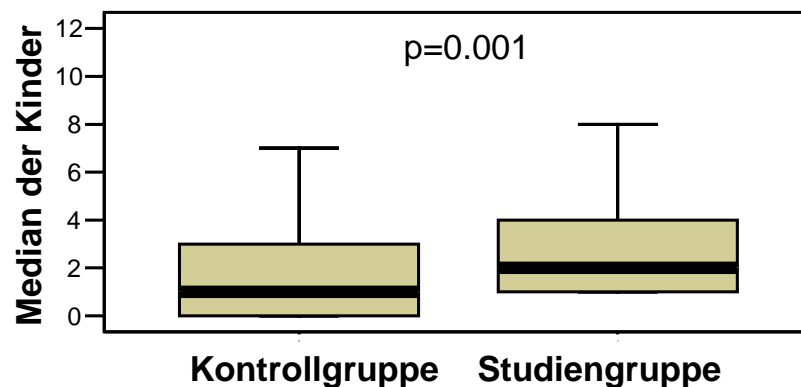


### 3.1.3 Vergleich der Kinderanzahl in den Untersuchungsgruppen

In der Studiengruppe hatten Mütter einen höheren Median in der Anzahl von Kindern. Der Median in der Studiengruppe lag um 2 Kinder höher gegenüber 1 Kind in der Kontrollgruppe. Die Gruppen unterscheiden sich signifikant ( $p=0.001$ ) (Abb. 9).

### Abbildung 9: Vergleich der Kinderanzahl

Darstellung der Medianwerte im Boxplot. Die zentrale Linie in der Kontrollgruppe liegt bei 1 und in der Studiengruppe bei 2.





## 3.2 Postpartale Malariainfektionen

### 3.2.1 Epidemiologische Definitionen

Für alle Studienteilnehmerinnen war die Konsultation einmal pro Woche über zehn Wochen lang vorgesehen. Aus dieser Beobachtungszeit wurde anschließend das Personenjahr (1) ermittelt. Das Personenjahr ist eine Variable dafür, wie häufig in diesem Zeitraum die Teilnehmerinnen tatsächlich angetroffen wurden:

$$(1) \text{ Personenjahr} = \frac{\text{Anzahl aller Beobachtungsintervalle der Teilnehmerinnen}}{52 \text{ Wochen}}$$

Falls eine Teilnehmerin bei einer wöchentlichen Konsultation nicht angetroffen werden konnte, wurde diese Woche von ihrem persönlichen Überwachungszeitraum abgezogen, sofern sie in der darauf folgenden Woche wieder nicht angetroffen wurde. Aus den Personenjahren wurde die Inzidenz (2) und die Rate der Inzidenz Ratio (3) ermittelt, letztere steht für Inzidenzraten-Ratio. Ein weiterer Parameter, der die Inzidenz der Neuerkrankungen erfasst, ist die kumulative Inzidenz (4). Im Vergleich beider Gruppen für eine erhöhte oder erniedrigte Inzidenz wurde die Differenz der Inzidenz (5) errechnet.

$$(2) \text{ Inzidenz} = \frac{\text{Erkrankungsfälle in einem Zeitraum}}{\text{Personenjahr unter Risiko}}$$

$$(3) \text{ Rate der Inzidenzratio} = \frac{\text{Erkrankungsfälle der Studiengruppe/ Personenjahr}}{\text{Erkrankungsfälle der Kontrollgruppe/ Personenjahr}}$$

$$(4) \text{ Kumulative Inzidenz} = \frac{\text{Zahl d. Personen, die innerhalb eines Zeitraumes erkranken}}{\text{Zahl d. gesunden Personen zu Beginn des Zeitraumes}}$$

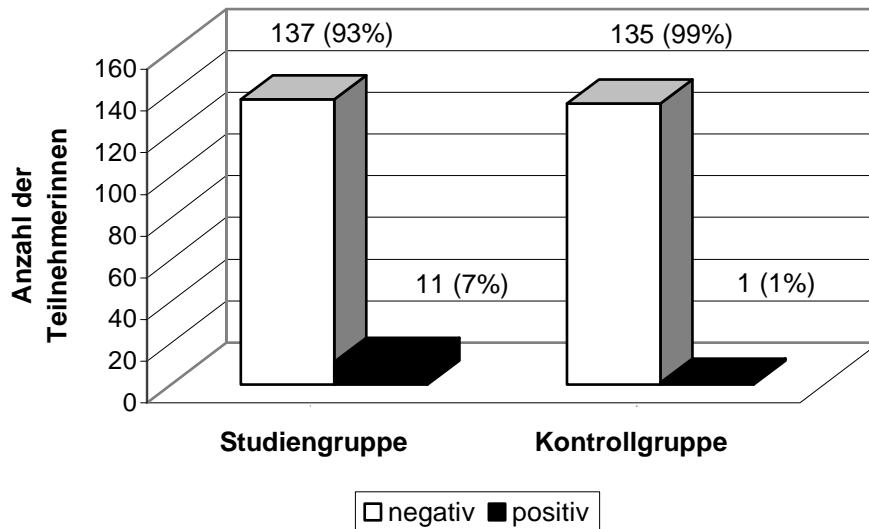
$$(5) \text{ Differenz der Inzidenz} = \text{Inzidenz der Studiengruppe} - \text{Inzidenz der Kontrollgruppe}$$

### 3.2.2 Symptomatische *Plasmodium falciparum*-Infektionen in der Studien- und Kontrollgruppe

In der Studiengruppe wurden 11 Fälle (7%) einer symptomatischen Infektion durch *Plasmodium falciparum* diagnostiziert, während in der Kontrollgruppe nur eine einzige Infektion (1%) auftrat (Abb. 10). Die beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch hochsignifikant (p-Wert=0.006) (Tab. 7).

#### Abbildung 10: Symptomatische Infektionen

Vergleich der Anzahl symptomatischer Infektionen in der Studien- und Kontrollgruppe.



Für eine Mutter aus der Studiengruppe beträgt die kumulative Inzidenz der Malaria-neuerkrankung 0.07 (CI: 95% 0.04 - 0.13) innerhalb der Beobachtungszeit von 24.8 Personenjahren. Das Neuerkrankungsrisiko unterscheidet sich um das 10.1-fache (CI: 95% 1.3 - 77.3) signifikant von der Kontrollgruppe (p=0.006). Die Beobachtungszeit für die symptomatischen Infektionen in der Kontrollgruppe belief sich auf 22.0 Personenjahre. Daraus errechnet sich eine um 0.4 (95% CI: 0.12 - 0.67) höhere Inzidenzrate pro Jahr für Mütter, an einer Malaria zu erkranken, als bei den Kontrollpersonen. Damit wies die Studiengruppe ein annähernd 10 Mal höheres (95% CI: 1.4 - 420) Erkrankungsrisiko auf (p=0.006) (Tab. 7).

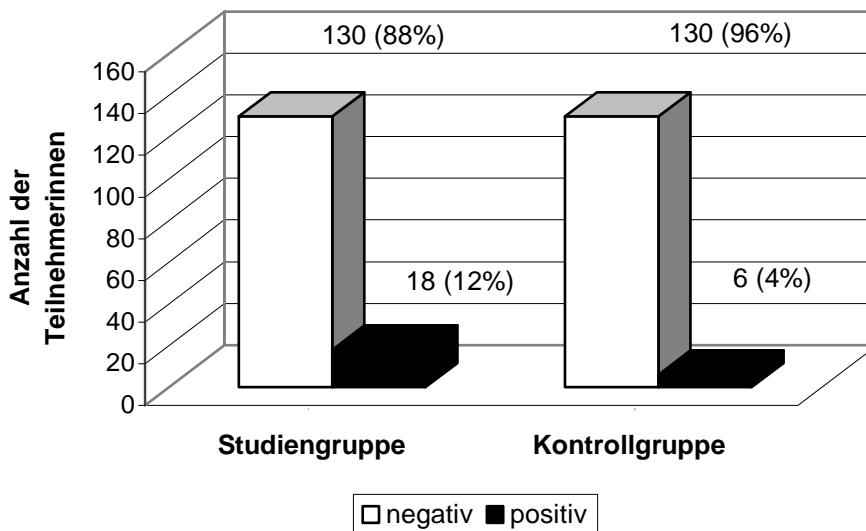
**Tabelle 7: Symptomatische Infektionen in der Studien- und Kontrollgruppe**

	<b>Studiengruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Teilnehmerinnen</b>	148	136	
<b>Fälle</b>	11 (7%)	1 (1%)	0.006
<b>Personenjahr</b>	24.8	22.0	-
<b>Kumulative Inzidenz (95% CI)</b>	0.07 (0.04 - 0.13)	0.007	0.006
<b>Neuerkrankungsrisiko (95% CI)</b>	10.1 (1.3 - 77.3)	Ref.	0.006
<b>Inzidenzrate</b>	0.44	0.05	0.006
<b>Inzidenzraten-Ratio (95% CI)</b>	9.8 (1.4 - 420.0)	Ref.	0.006

### 3.2.3 Auftreten aller Infektionen in Studien- und Kontrollgruppe (*asymptomatische und symptomatische Infektionen*)

In der Studiengruppe traten 18 Fälle (12%) einer *Plasmodium falciparum*-Infektion auf, wohingegen 130 Frauen (88%) nicht infiziert waren. In der Kontrollgruppe wurden 6 Fälle (4%) diagnostiziert, während die restlichen 130 Frauen (96%) nicht erkrankten (Abb. 11). Beide Gruppen unterscheiden sich mit  $p=0.02$  signifikant voneinander (Tab. 8).

Abbildung 11: Vergleich der Anzahl aller Infektionen



Berücksichtigt man alle durch *Plasmodium falciparum* hervorgerufenen Infektionen, d.h. die asymptomatischen und die symptomatischen zusammen, dann beträgt die kumulative Inzidenz der Malaria-Neuinfektionen in der Studiengruppe 0.12 (95% CI: 0.07 - 0.19) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24.3 Personenjahren. Das Neuerkrankungsrisiko unterscheidet sich um das 2.8-fache (95% CI: 1.1 - 6.7) signifikant von der Kontrollgruppe ( $p=0.02$ ). Die Inzidenzrate in der Studiengruppe liegt um 0.46 (95% CI: 0.06 - 0.87) pro Jahr höher. In der Kontrollgruppe beträgt die Inzidenzrate 0.28 pro Jahr bei 21.7 Personenjahren. Die Inzidenzraten-Ratio der

Infektion nach einer Entbindung liegt dann bei 2.7 (95% CI:1,0 - 8,2) pro Jahr, sie unterscheidet sich aber immer noch signifikant von der der Kontrollgruppe (p=0.030). Das relative Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Malaria, ausgehend von einer peripheren Parasitämie in der Postpartal-Periode, ist dann 3.7-fach höher (95% CI: 0.6 - 22.8), ohne jedoch eindeutig signifikant häufiger zu sein (p=0.059) (Tab. 8).

**Tabelle 8: Vergleich aller Infektionen in der Postpartal-Phase**

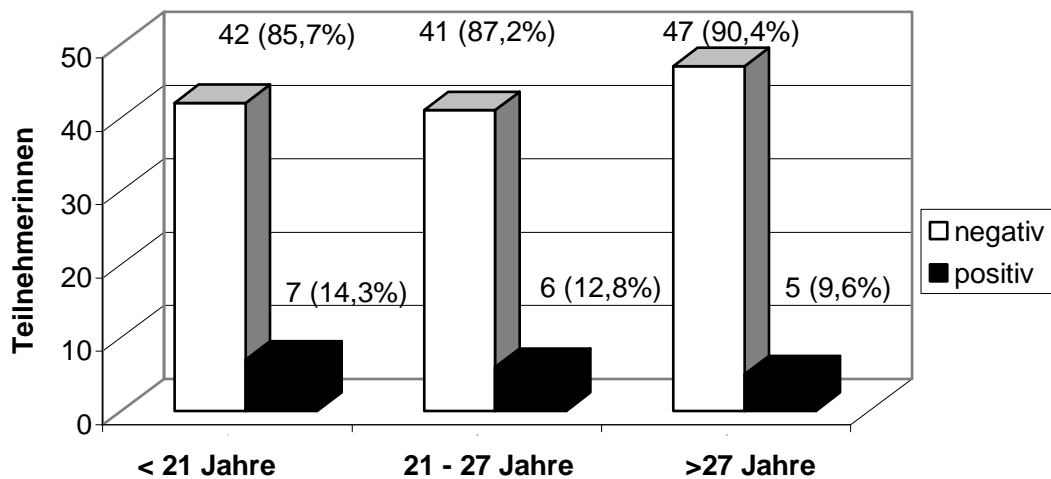
	<b>Studiengruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Teilnehmerinnen</b>	148	136	
<b>Fälle</b>	18 (12%)	6 (4%)	0.02
<b>Personenjahre</b>	24.3	21.7	-
<b>Kumulative Inzidenz</b> <b>(95% CI)</b>	0.12 (0.07 - 0.19)	0.04	-
<b>Neuerkrankungsrisiko</b> <b>(95% CI)</b>	2.8 (1.1 - 6.7)	Ref.	0.02
<b>Inzidenzrate</b>	0.74	0.28	-
<b>Inzidenzraten-Ratio</b> <b>(95% CI)</b>	2.7 (1.0 - 8.2)	Ref.	0.03
<b>Relatives Risiko</b> <b>(95% CI)</b>	3.7 (0.6 - 22.8)	Ref.	0.059

### 3.2.4 Einteilung in die postpartalen Altersgruppen

Zur differenzierteren Analyse der bisherigen Daten wurde die Studiengruppe von 148 postpartal untersuchten Frauen noch in 3 Altersgruppen aufgeteilt (Abb. 12). Diese sind hinsichtlich der Personenzahl nahezu identisch und somit vergleichbar. In der Gruppe 1 wurden bei 49 Frauen im Alter von bis zu 21 Jahren 7 Infektionen (14,3%) erfasst. Die Gruppe 2 mit 47 Frauen im Alter zwischen 21 bis 27 Jahren weist 6 Infektionen (12,8%) auf. In der Gruppe 3 mit 52 Frauen im Alter von über 27 Jahren wurden 5 Infektionen (9,6%) gefunden. Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Infektionsraten nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Auch im Hinblick auf die Inzidenz und die Inzidenzraten-Ratio unterscheiden sich die 3 Altersgruppen nicht voneinander, sodass kein altersabhängiges Infektionsrisiko in der Studiengruppe vorliegt (Tab. 9).

**Abbildung 12: Infektionen und Altersgruppen**

Verteilung von *Plasmodium falciparum*-Infektionen in verschiedenen Altersgruppen



**Tabelle 9: Verteilung der postpartalen Infektionshäufigkeit nach Altersgruppen**

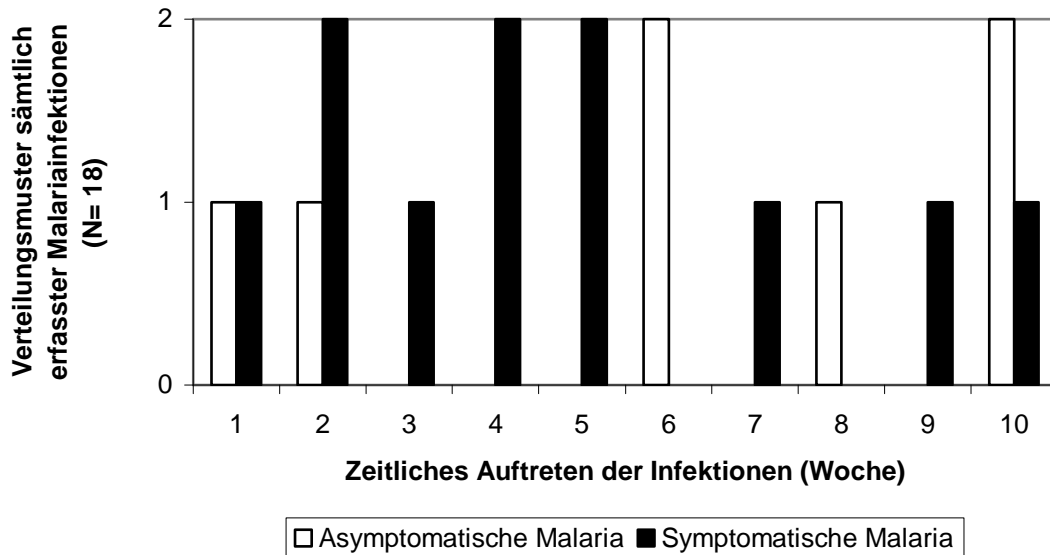
	<b>Gruppe 1 &lt;21 Jahre</b>	<b>Gruppe 2 21 - 27 Jahre</b>	<b>Gruppe 3 &gt;27 Jahre</b>
<b>Teilnehmerinnen</b>	49	47	52
<b>Fälle</b>	7	6	5
<b>Personenjahr</b>	7.7	7.6	9.0
<b>Inzidenz</b>	0.91	0.79	0.55
<b>Inzidenzraten-Ratio (95% CI)</b>	Ref.	0.9 (0.2 – 3.0)	0.6 (0.2 – 2.2)
<b>p-Wert</b>	-	0.81	0.41

### **3.2.5 Häufigkeit der Infektionen im wöchentlichen Follow-up der Studiengruppe**

Das Auftreten der insgesamt 18 Infektionen im Laufe der wöchentlichen Konsultation von Müttern in der Postpartal-Periode lässt kein spezifisches Muster erkennen. Von den 11 symptomatischen Infektionen treten sowohl in der 2. bis 4. Woche und gegen Ende der Postpartal-Periode in den Wochen 7, 9 und 10 Malariafälle auf. Zusätzlich wurden drei zunächst asymptomatische Fälle in den Wochen 1 und 5 in der Entwicklung (gleiche Woche) zu einer symptomatischen Malaria mit klinischen Symptomen gerechnet. Die Analyse der asymptomatischen Fälle in den Wochen 1, 6, 8 und 10 zeigen ebenfalls keine Auffälligkeit im Verteilungsmuster. Die Verteilung des „Infektionsrisikos“ während der 10-wöchigen Beobachtungsphase wurde zusätzlich mit Hilfe eines log-log-Diagrammes analysiert (Daten nicht aufgeführt). Dabei konnte ein weitgehend konstantes Infektionsrisiko während des gesamten Nachverfolgungszeitraums beobachtet werden (Abb. 13).

### Abbildung 13: Infektionsmuster

Bei 18 erfassten Infektionen in der Postpartal-Periode im Zusammenhang mit einem Beobachtungszeitraum von zehn Wochen



### 3.3 Risikofaktoren für Infektionen durch *Plasmodium falciparum* in der Studiengruppe

#### 3.3.1 Moskitonetze in der Studiengruppe

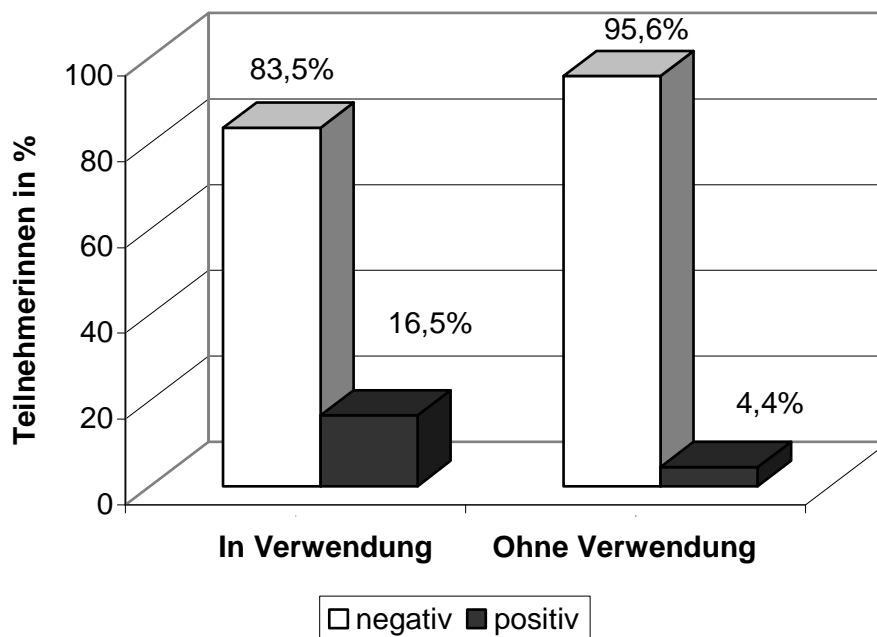
Zur kritischen Beurteilung des Infektionsrisikos stellten wir uns die Frage, ob und in wieweit die Studienteilnehmerinnen Schutzmaßnahmen durchgeführt hatten. Eine solche Schutzmaßnahme ist die Verwendung von Moskitonetzen. Angaben über die Verwendung von Moskitonetzen konnten lediglich von 136 Frauen aus der Studiengruppe eingeholt werden. Von diesen verwendeten 91 Mütter (67%) ein Moskitonetz, während die übrigen 45 Frauen (33%) nachts ohne Moskitonetz schliefen (Abb. 14).



Von den Frauen, die sich mit Moskitonetz schützten, erkrankten 15 an einer *Plasmodium falciparum*-Infektion (16%). In der Gruppe ohne Moskitonetz erkrankten 2 Frauen (4,4%). Die Verwendung von Moskitonetzen führt jedoch zu keinem eindeutigen signifikanten Unterschied im statistischen Vergleich beider Gruppen ( $p=0.056$ ) (Tab. 10).

#### Abbildung 14: Verwendung von Moskitonetzen

Prozentuale Verteilung der Infektionen mit und ohne Verwendung von Moskitonetzen bei 136 Frauen ( $p=0.056$ ).



Frauen mit Moskitonetzen wiesen mit 14.7 Personenjahren eine höhere Inzidenz pro Jahr von 0.74 (95% CI: 0.14 - 1.41) gegenüber Frauen, die keine Moskitonetze verwendeten mit einer Inzidenz von 0.26 bei 7.7 Personenjahren auf. Die Inzidenzraten-Ratio liegt bei 4.0 (95% CI: 0.9 - 17.5). Sie weist zwar auf ein zunehmendes Risiko von Müttern mit Moskitonetzen hin, jedoch ist dieses nicht mit einer statistischen Signifikanz verbunden ( $p=0.07$ ) (Tab. 10).

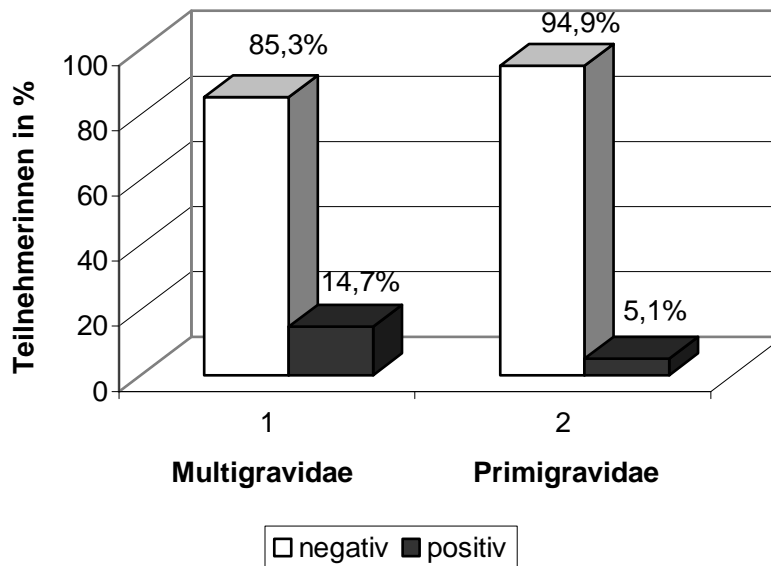
**Tabelle 10: Verwendung von Moskitonetzen in der Studiengruppe**

	<b>Verwendung</b>	<b>Keine Verwendung</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Teilnehmerinnen</b>	91	45	-
<b>Fälle</b>	15 (11%)	2 (1,5%)	0.056
<b>Personenjahr</b>	14.5	7.7	-
<b>Inzidenz</b>	1.0	0.26	-
<b>Inzidenzraten-Ratio (95% CI)</b>	4.0 (0.9 – 17.5)	Ref.	0.07

### 3.3.2 Anzahl der Schwangerschaften als Einflußgröße

Die prozentuale Verteilung der Gravidität in der Studiengruppe von 148 Teilnehmerinnen umfasst 109 Multigravidae (74%) und 39 Primigravidae (26%). In der Gruppe der Primigravidae traten 2 Infektionen (5,1%) mit *Plasmodium falciparum* auf, bei den übrigen 37 Frauen (94,9%) konnte keine Infektion nachgewiesen werden. Unter den Multigravidae kam es zu 16 Infektionen (14,7%), während die übrigen 93 Frauen (85,3%) ohne Infektion blieben (Abb. 15). Auch hier war kein signifikanter Unterschied nachweisbar (p=0.16) (Tab. 11).

**Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Infektionen bei Primi- und Multigravidae**



Primigravidae hatten postpartal mit 6.6 Personenjahren eine erniedrigte Inzidenz von 0.60 (95% CI: -1.2 - 0.0) Episoden, verglichen mit 0.90 bei den Multigravidae mit 17.7 Personenjahren pro Jahr. Die Inzidenzraten-Ratio für Primigravidae liegt bei 0.31 (95% CI 0.0-1.4). Statistisch lässt sie keinen signifikanten Unterschied zu den Multigravidae erkennen (p=0.12) (Tab. 11).

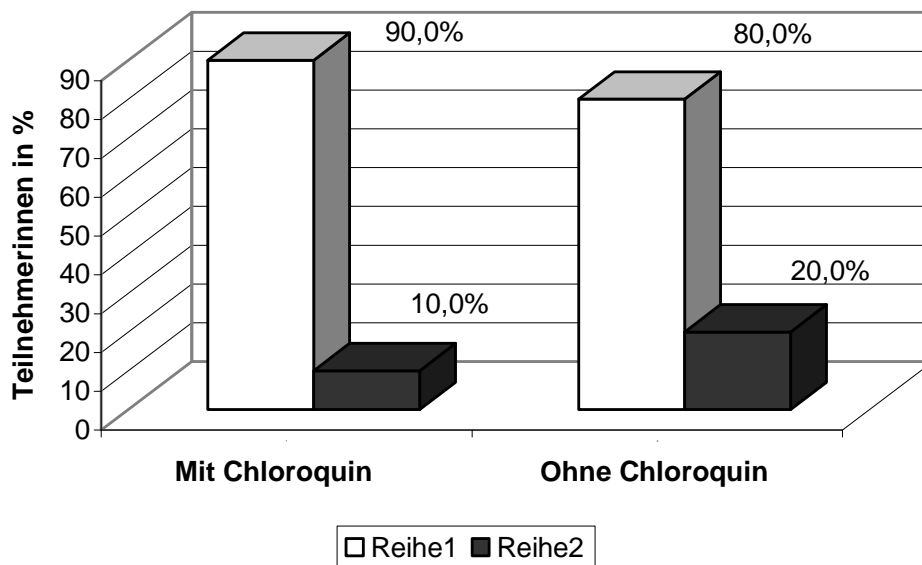
**Tabelle 11: Infektionsrisiko von Primi- und Multigravidae**

	Primigravidae	Multigravidae	p-Wert
<b>Teilnehmerinnen</b>	39	109	-
<b>Fälle</b>	2 (1,4%)	16 (10,8%)	0.16
<b>Personenjahr</b>	6.6	17.7	-
<b>Inzidenz</b>	0.30	0.90	-
<b>Inzidenzraten-Ratio (95% CI)</b>	0.31 (0.0 -1.4)	Ref.	0.12

### 3.3.3 Chloroquin-Prophylaxe in der Studiengruppe

Es konnten 130 Teilnehmerinnen der Studiengruppe Auskunft zu einer Chloroquin-Prophylaxe geben. Davon Gebrauch machten 100 Mütter (77%), während 30 Mütter (23%) keine Prophylaxe durchführten. In der Chloroquin-Gruppe traten bei 10 Müttern (10%) *Plasmodium falciparum*-Infektionen auf (Abb. 16), während die übrigen 90 Frauen (90%) von einer Infektion nicht betroffen waren. In der Gruppe, die keine Prophylaxe durchführte, wurden 6 Frauen (20%) infiziert. Im statistischen Vergleich der beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p=0.2$ ) (Tab. 12).

Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Infektionen unter Chloroquin



Unter Chloroquin-Prophylaxe ist die Inzidenz bei 16.8 Personenjahren 0.74 (95% CI: -1.9 - 0.4) pro Jahr geringer, als in der Gruppe von Frauen ohne Prophylaxe. Letztere zeigten eine Inzidenz von 1.34 bei 4.5 Personenjahren. Das Risiko für eine Infektion liegt bei einer Inzidenzraten-Ratio um 0.4 (95% CI 0.2 - 1.5) niedriger bei Frauen mit einer Prophylaxe, gegenüber Frauen mit fehlender Prophylaxe. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p=0.14$ ) (Tab. 12).

**Tabelle 12: Einnahme von Chloroquin zur Malariaprophylaxe in der Schwangerschaft**

	<b>Mit Chloroquin</b>	<b>Ohne Chloroquin</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Teilnehmerinnen</b>	100	30	0.2
<b>Infektionen</b>	10 (7,7%)	6 (4,6%)	-
<b>Personenjahr</b>	16.8	4.5	-
<b>Inzidenz</b>	0.60	1.34	-
<b>Inzidenzraten-Ratio (95% CI)</b>	0.4 (0.2 – 1.5)	Ref.	0.14

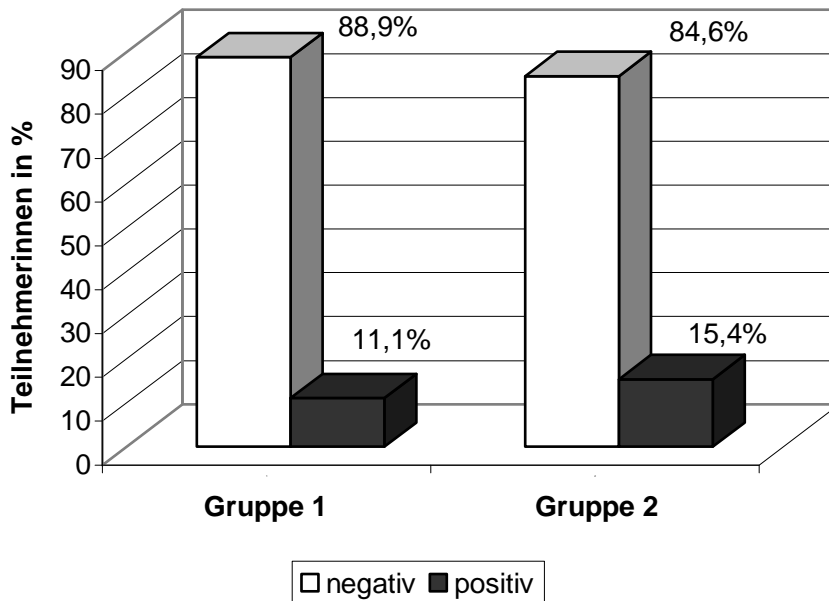
### 3.3.4 Malaria während der Schwangerschaft und in der Postpartal-Periode

Auskünfte über Plasmodien-Infektionen während der Schwangerschaft konnten lediglich von 134 Frauen in der Studiengruppe durch einen vorhandenen Mutterpass eingeholt werden. Davon hatten 108 Frauen (81%) während der Schwangerschaft keine Infektion, während die übrigen 26 Frauen (19%) eine Infektion mit *Plasmodium falciparum* aufwiesen. In der Gruppe 1 der Frauen, die keine Malaria in der Schwangerschaft hatten, konnten 12 Fälle (11,1%) im Beobachtungszeitraum diagnostiziert werden, während die übrigen 96 Frauen (88,9%) gesund blieben. In der Gruppe 2, die während der Schwangerschaft an Malaria erkrankte, trat postpartal in 4 Fällen (15,4%) erneut eine Malaria auf (Abb. 17). Bei kleiner Fallzahl sind die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ( $p=0.51$ ) (Tab. 13). Frauen mit einer vorausgegangen Infektion in der Schwangerschaft zeigten eine erhöhte Inzidenz von 0.32 (95% CI: -0.7 - 1.4) pro Jahr mit 4.0 Personenjahren. Frauen ohne Infektion in der Schwangerschaft haben hingegen eine Inzidenz von 0.67 mit 17.8 Personenjahren. Die Inzidenzraten-Ratio für ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Frauen mit Infektion in der Schwangerschaft ist 1.5-fach höher (95% CI: 0.4 - 4.9). Diese unterscheidet sich

nicht signifikant ( $p=0.55$ ) gegenüber Frauen ohne Infektion in der Schwangerschaft (Tab.13).

**Abbildung 17: Infektionen während und nach der Schwangerschaft**

Gruppe 1: Frauen ohne Malaria in der Schwangerschaft. Gruppe 2: Frauen mit Malaria in der Schwangerschaft.



**Tabelle 13: Infektionen in der Schwangerschaft im Vergleich zur Postpartal-Periode**

	<b>Infektion</b>	<b>Keine Infektion</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Teilnehmerinnen</b>	26	108	-
<b>Infektion</b>	4 (3,0%)	12 (9,0%)	0.51
<b>Personenjahr</b>	4.0	17.8	-
<b>Inzidenz</b>	0.99	0.67	-
<b>Inzidenzraten-Ratio (95% CI)</b>	1.5 (0.4 - 4.9)	Ref.	0.55

## 4 Diskussion

Die Infektion durch *Plasmodium falciparum* während der Schwangerschaft ist eines der größten Probleme in den tropischen und subtropischen Regionen von Afrika. In Gebieten mit stabiler Transmission werden schwangere Frauen trotz einer erworbenen Teilimmunität zur Hauptrisikogruppe für eine Malariainfektion gezählt. Dabei gibt es unterschiedliche Auffassungen bezüglich des postpartalen Malariarisikos. Während Nguyen-Dinh et al. (1988), und Menendez (1995) die Meinung vertreten, dass ein solches Risiko nicht vorliegt, vertreten Diagne et al. (2000) die gegenteilige Ansicht.

### 4.1 Symptomatische Infektionen und Auftreten aller Infektionen in der Postpartal-Periode

#### 4.1.1 Vergleich des postpartalen Malariarisikos mit der Studie von Diagne et al. (2000)

Die grundlegende Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit war es, das Risiko für die postpartale Malariainfektion in einer prospektiven Studie zu untersuchen. Hierzu wurde zum ersten Mal eine Studiengruppe, bestehend aus Frauen unmittelbar nach der Entbindung, rekrutiert und einer Gruppe von nicht schwangeren Frauen gegenübergestellt. Das Ergebnis ist eine nahezu 10-fach höhere Inzidenz für eine klinische Malaria nach der Entbindung. Dieses Ergebnis unterscheidet sich hochsignifikant ( $p=0.006$ ) von dem der Kontrollgruppe. Es repräsentiert eine fortbestehende Gefährdung für Mütter nach der Entbindung und bestätigt die bisher einzige Studie aus dem Senegal von Diagne et al. (2000), die auf ein erhöhtes Malariarisiko in der Postpartal-Periode aufmerksam machte. Allerdings wurde in dieser Studie nur ein viermal höheres Malariarisiko in der Postpartal-Periode gefunden.

Unter Berücksichtigung aller Infektionen, sowohl der symptomatischen als auch der asymptomatischen Fälle, besteht in unserer Studie eine 2.7-fach höhere postpartale

Inzidenz für Mütter, sich mit *Plasmodium falciparum* zu infizieren ( $p=0.03$ ). Wir können damit die Ergebnisse von Diagne et al. (2000) bestätigen. Die differenzierte Analyse unserer Studienergebnisse zeigt, dass Frauen mit einer peripheren Parasitämie in der Postpartal-Periode ein 3.7-fach höheres Risiko haben, an einer klinischen Malaria zu erkranken ( $p=0.059$ ). Die Entwicklung zur symptomatischen Malaria, hervorgehend aus einer asymptomatischen Infektion lässt erkennen, welches erhöhte Risiko für Mütter nach der Entbindung fortbesteht.

Die Kriterien für die Diagnostik und die Definition einer asymptomatischen oder einer symptomatischen Malaria, ebenso der Beobachtungszeitraum von drei Monaten, stimmen in beiden Studien überein. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten ursächlich im jeweiligen Studiendesign und der Auswertung liegen. Diagne et al. (2000) orientierten sich ausschließlich an einer Untersuchungsgruppe von Frauen, die täglich von Studienbetreuern aufgesucht wurden. Die Teilnehmerinnen konnten insgesamt über einen Zeitraum von acht Jahren beobachtet werden. Die Überwachung erstreckte sich auf die Zeit vor, während und nach der Schwangerschaft. Im Laufe der Schwangerschaft stieg die Inzidenz für klinische Malariainfektionen stetig an, um schließlich ihren Höhepunkt in der Postpartal-Periode zu erreichen. Daraus errechnete sich aus einer relativ kleinen Anzahl von 38 Studienteilnehmerinnen, verglichen mit dem vorausgegangenen Jahr, in dem keine der Frauen schwanger war, ein viermal höheres Risiko, an einer klinischen Malaria zu erkranken. In unserer Studie konnte eine wesentlich größere Anzahl von Teilnehmerinnen rekrutiert werden. Verglichen wurden 148 Mütter nach der Entbindung mit einer Kontrollgruppe von 136 Frauen. Dabei beinhaltete unsere Studie nicht tägliche, sondern wöchentliche Visiten in der Postpartal-Periode, sodass Ergebnisse aus der Zeit während und vor der Schwangerschaft leider nicht vorliegen.

Unabhängig vom Studiendesign könnte als Einflussgröße die unterschiedliche Endemizität in den jeweiligen Studienregionen von Lambaréné und Dielmo das ungleiche postpartale Malariarisiko erklären. Es handelt sich in beiden Regionen um holoendemische Gebiete mit einer ganzjährigen Transmission, deren Übertragung von *Plasmodium falciparum* durch die beide Hauptvektoren der *Anopheles gambiae* und



*Anopheles funestus* bestimmt wird. Die auf das Jahr bezogene entomologische Inokulationsrate (EIR) beträgt in Lambaréné 50 infektiöse Stiche pro Person, während in Dielmo eine doppelt so hohe EIR mit 101 Stichen vorliegt (Trape et al. 1994, Sylla et al. 2000). Die EIR wird unserem Ergebnis eines zehnfachen Risikos in Lambaréné, gegenüber einem vierfachen Risiko in Dielmo in der Postpartal-Periode nicht gerecht. Gründe, die dennoch für unser Ergebnis sprechen, könnten in der Abhängigkeit jahreszeitlicher Schwankungen durch die Regenzeit begründet sein, weil letztere die Vermehrung der Moskitos besonders begünstigt. Die hohe EIR könnte aber auch in den Teilnehmerinnen von Dielmo eine viel bessere Immunkompetenz bedingen. Diese würde die Frauen vor dem Auftreten einer klinischen Malaria effektiver schützen. Dagegen wären die Frauen aus Lambaréné durch eine schwächere EIR und einer daraus resultierenden mäßig entwickelten Immunkompetenz für die klinische Malaria stärker anfällig. Außerdem wäre es durchaus vorstellbar, dass die Teilnehmerinnen der Dielmo-Gruppe nicht nur eine, sondern schon mehrere Schwangerschaften hinter sich hatten. In der Dielmo-Studie wurden insgesamt 71 Geburten registriert. Somit haben im Durchschnitt diese Frauen im Beobachtungszeitraum fast zweimal entbunden. Dadurch wäre eine bessere Immunkompetenz vorstellbar. Aufgrund der Untersuchungen von Duffy et al. (2003) ist bekannt, dass Primigravidae für eine Malariainfektion empfänglicher sind. Möglicherweise umfasste die Dielmo-Gruppe mehr Multigravidae, so dass dadurch zusätzlich ein niedrigeres Infektionsrisiko bestünde. Diese Aspekte würden erklären, weshalb das postpartale Malariarisiko in Abhängigkeit von der hohen EIR und der daraus resultierenden Immunkompetenz der Frauen in Dielmo mit einem nur vierfachen Infektionsrisiko verbunden wäre, verglichen mit den Müttern in Lambaréné, bei denen ein zehnfach höheres Risiko vorliegt.

#### **4.1.2 Adaptation des Immunsystems während der Schwangerschaft**

Aus den bisherigen Daten ergibt sich nun die Frage, welche Ursachen dem erhöhten Malariarisiko in der Postpartal-Periode zu Grunde liegen. Während der Schwangerschaft verändert sich die Immunitätslage. In enger Beziehung dazu steht die endokrinologische Modulation des Immunsystems, von dessen Steuerung es abhängt, ob

ein ungestörter Schwangerschaftsverlauf zu erwarten ist. Spezifische und unspezifische sowie hormonelle Einflüsse spielen dabei die entscheidende Rolle, unabhängig davon, ob es während dieser Zeit zu einer Infektion kommt (Roberts et al. 2001). Ein wichtiger endokrinologischer Immunmodulator während der Schwangerschaft ist das Progesteron, da es an der Steuerung der CD4+-Helferzellen beteiligt ist. Im Verlauf zum dritten Trimenon steigt der Progesteronspiegel im Vergleich zum Peak im Menstruationszyklus um das Zehnfache an. Progesteron induziert über TH-2 Zellen die Freisetzung von Zytokinen. Diese anti-inflammatorischen Zytokine forcieren die Antikörperproduktion und die Verschiebung des Gleichwichts zwischen TH-1-Zellen und TH-2-Zellen (Miyaura et al. 2002). Induzierte TH-1 Zellen zerstören durch die Freisetzung inflammatorischer Zytokine nicht nur intrazelluläre Erreger, sondern auch körpereigenes Gewebe. Im Fall der maternalen Malaria kann dies zur Schädigung der Plazenta führen, verbunden mit einer Frühgeburt oder Abstoßung des Fötus (Piccinni 2002). Die Herausforderung für das Immunsystem der Mutter besteht darin, einerseits die Parasiten zu eliminieren und andererseits den Fötus zu schützen (Reid 1998). Wie lange die immunologische Unterdrückung bis zur Regeneration von TH-1 Zellen durch den Einfluss von Progesteron in der Postpartal-Periode anhält, bleibt jedoch ungeklärt. Bloch et al. (2003) berichten, dass eine Woche nach der Entbindung noch erhöhte Progesteronwerte messbar sind, bevor sie wieder auf normale Werte abfallen. Dieses Phänomen könnte unter anderem für die Genese der sogenannten „Wochenbettdepression“ von Bedeutung sein.

Was die zellulär vermittelte Immunität betrifft, so konnten auch hier Veränderungen bis in die postpartale Periode hinein nachgewiesen werden. Dies trifft speziell zu für spezifische CD25+- und CD4+-T-Regulator Zellen, welche die T-Zell-Antwort supprimieren. Wie diese Suppression erfolgt, ist noch nicht bekannt. Es besteht die Theorie, dass eine Wechselwirkung zwischen Tryptophan-Katabolismus, dem Enzym Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO) und den CD25+- und CD4+-T-Regulatorzellen besteht. Wird IDO im Mäusemodell gehemmt, dann führt dies zu einer erhöhten Abortrate von Mäuseföten. Da in humanen Plazentaprobe IDO nachgewiesen werden konnte, liegt die Vermutung nahe, dass auch hier eine Suppression der T-Zell-Antwort

stattfindet. Daraus eine Bedeutung für ein erhöhtes Infektionsrisiko der Mutter abzuleiten, wäre denkbar (Somerset et al. 2004).

#### **4.1.3 Der Einfluss von HIV-1 auf die postpartale Malaria**

Die erste Mitteilung über einen Zusammenhang zwischen Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infektion und Malaria machten Steketee et al. (1996). Sie fanden in Malawi, dass schwangere HIV-positive Mütter häufiger an Malaria erkrankt waren. Spätere Studien aus Uganda konnten diese zunächst in Frage gestellte Wechselbeziehung bestätigen (French et al. 2001). Heute wird davon ausgegangen, dass über die Hälfte der Frauen in Afrika HIV-positiv und dadurch einem zunehmenden Infektionsrisiko durch *Plasmodium falciparum* während der Schwangerschaft ausgesetzt sind (Dabis et al. 2002). HIV-positive Primigravidae unterliegen demselben Malariarisiko wie HIV-positive Multigravidae (Corbett et al. 2002; Verhoeff et al. 1999). Dabei verlagert sich das Risiko für die klinische Malaria verstärkt auf Seite der HIV-positiven Multigravidae, die aufgrund der HIV-Infektion keinen ausreichenden Schutz mehr gegen das Auftreten einer maternalen Malaria aufbringen können (Ter Kuile et al. 2004). Die Beeinträchtigung des Immunsystems durch die Infektion mit *Plasmodium falciparum* ist bisher nicht eindeutig geklärt. Auf der Ebene der zellulären Immunantwort besteht bei HIV-positiven Erwachsenen eine Immunsuppression, die durch erniedrigte CD4+-Helferzellen zum Ausdruck kommt. Gleichzeitig weisen diese Patienten ungewöhnlich hohe Parasitenzahlen auf und erkranken weitaus häufiger an klinischer Malaria als HIV-negative Personen (Whitworth et al. 2000). Eine Veröffentlichung von Mount et al. (2004) konnte im Hinblick auf die spezifische humorale Immunantwort auf eine Veränderung bei HIV-positiven Frauen in der Schwangerschaft aufmerksam machen. Anti-Adhäsions-Antikörper gegenüber Chondroitin-Sulfat-A in der Plazenta waren in der Studie signifikant niedriger, als bei HIV-negativen Frauen. Dies wäre ein Gesichtspunkt, der das höhere Malariarisiko bei HIV-positiven Schwangeren erklärt. Außerdem ist vorstellbar, dass Schwangere im fortgeschrittenen Stadium einer HIV-Infektion nicht mehr ausreichend Antikörper produzieren können. Dies würde dann auch die Antikörperproduktion gegen

*Plasmodium falciparum* betreffen. Welchen Einfluss HIV-Infektionen auf das Malariarisiko in der Postpartal-Periode ausüben, ist im Augenblick noch unbekannt. Eine Studie aus Ruanda konnte unter HIV-positiven Frauen ein erhöhtes Risiko in der Postpartal-Periode für Malariainfektionen nachweisen. Die Studie beinhaltet jedoch keine differenzierten Angaben über die symptomatischen und asymptomatischen Malariafälle. Die Ergebnisse scheinen jedoch eindeutig darauf hinzuweisen, dass das Malariarisiko in der Postpartal-Periode noch höher liegt als im dritten Trimenon (Ladner et al. 2002). In der bereits zitierten Studie von Stetekee et al. (1996) wurden ebenfalls nach der Entbindung die Frauen regelmäßig nachuntersucht. Dabei konnte kein Unterschied im Malariarisiko zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Frauen beobachtet werden. Diesen Befund zu akzeptieren fällt schwer, solange nicht klar ist, welche Faktoren sich in dem Beobachtungszeitraum verändert haben. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten im Allgemeinzustand der HIV-positiven Teilnehmerinnen liegen. Beide Studien dokumentieren keine klinischen Informationen über den HIV-Status, ebenso wurden immunologische Parameter, wie zum Beispiel die Suppression der CD4+-Helferzellen nicht berücksichtigt. Darüberhinaus ist der Zeitpunkt der Serokonversion unklar. Leider wissen wir nicht, ob das in unserer Studie angetroffene, erhöhte postpartale Malariarisiko mit HIV-Infektionen zusammenhängt, denn innerhalb der Studie war eine HIV-Diagnostik nicht vorgesehen. Zukünftige Studien werden diesen Gesichtspunkt berücksichtigen müssen, da von Interesse ist, wie das postpartale Malariarisiko sich in Ländern unterschiedlicher HIV-Prävalenz manifestiert. Der Staat Gabun gehört zu den Ländern Afrikas, die bisher keine genauen Angaben zur Verbreitung von HIV-Infektionen/Aids gemacht haben (UNAIDS/ WHO 2002).

## 4.2 Verlaufsmuster und mögliche Entstehungsmechanismen der postpartalen Malaria

Die Verteilung der Malariafälle in der vorliegenden Studie lässt im Zeitraum der postpartalen Überwachung keine Aussage über ein spezielles Muster oder das Erscheinungsbild der *Plasmodium falciparum*-Infektion zu. Weder die symptomatischen Fälle zu Beginn und Ende der Postpartal-Periode, noch die asymptomatischen Fälle zur zweiten Beobachtungshälfte, lassen einen Zusammenhang erkennen. Keine spezielle Beobachtungswoche deutete auf ein besonderes Malariarisiko hin.

Für das Malariarisiko nach der Entbindung gibt es unterschiedliche Erklärungsmodelle. Im Mittelpunkt des pathophysiologischen Geschehens steht zunächst die Plazenta bzw. die plazentare Infektion durch *Plasmodium falciparum* (Fried et al. 1998 a). Bestimmte parasitäre Subpopulationen von infizierten Erythrozyten sequestrieren durch spezifische Oberflächenantigene an Chondroitin-Sulfat-A auf der Oberfläche von plazentaren Synzytiotrophoblasten. Das Immunsystem versucht nun durch gezielte Produktion von Anti-Adhäsions-Antikörpern die Ankopplung der Parasiten zu verhindern (Staalsoe et al. 2001). Dies stellt das Immunsystem vor eine enorme Herausforderung, da es innerhalb der Vermehrung von Parasitenstämmen in der nächsten Generation im Phänotyp zu einem Wechsel der Oberflächenantigene kommt. Schätzungsweise exprimieren ca. 2% einer Population in klonierten Laborstämmen neue Varianten von *pfemp-1* (Roberts et al. 1992). Frauen in der Postpartal-Periode könnten eine erhöhte Anfälligkeit durch den Wechsel im Phänotyp des Parasitenstammes aufweisen, der sich von Chondroitin-Sulfat-A abwendet und sich auf andere mikrovaskuläre Adhäsionsrezeptoren von Endothelzellen am Gefäßbett orientiert. Gelingt es dem Parasiten während der Entbindung, aus der Plazenta in den peripheren Blutkreislauf der Mutter zu gelangen, würde dieser Mechanismus das Wiedererscheinen von plazentaren Parasiten nach der Entbindung und damit das postpartale Malariarisiko erklären.

Nguyen-Dinh et al. (1988) untersuchten Frauen, die nach der Entbindung eine Parasitämie aufwiesen und fanden, dass nach 48 Stunden keine Parasiten mehr vorhanden waren und eine klinische Malaria nicht zum Ausbruch kam. Sie folgerten

daraus, dass kein Risiko für eine postpartale Malaria vorliegt. Unsere Studie beinhaltete als Aufnahmekriterium, dass bei den Müttern keine periphere Parasitämie zum Zeitpunkt der Entbindung vorliegen durfte. In unserer Untersuchung während der Postpartal-Periode berücksichtigten wir zusätzlich die Frage, in wieweit eine durch *Plasmodium falciparum* infizierte Plazenta das Infektionsrisiko bestimmen könnte. Von 18 Teilnehmerinnen mit einer *Plasmodium falciparum*-Infektion in der Postpartal-Periode konnten 16 genotypisiert werden. In acht Fällen (50%) war die Plazenta *Plasmodium falciparum*-positiv. Die positiven Plazentaprobe wurden mit dem zugehörigen Paar der Parasitämien genotypisiert, mit dem Ergebnis, dass fünf Paare die identischen Parasitenstämme aufwiesen, während die anderen drei Paare unterschiedliche Genotypen von Parasiten zeigten (Ramharter et al. 2005). Dies macht den Mechanismus besser verständlich, weshalb Mütter nach der Entbindung durch eine infizierte Plazenta eine größere Anfälligkeit für eine Postpartal-Malaria haben. Außerdem verdeutlicht die Genotypisierung, dass es plazenta-unabhängige Neuinfektionen durch *Plasmodium falciparum* gibt und diese diagnostiziert werden können. Dies würde erklären, weshalb Frauen mit Parasiten in der Plazenta keinem höheren Risiko für eine Malaria ausgesetzt sind als Frauen mit einer nichtinfizierten Plazenta.

Ein weiterer Grund für das Neuinfektionsrisiko in der Postpartal-Periode könnte die fortbestehende Affinität der *Anopheles gambiae* zu den Müttern sein. Lindsay et al. (2000) konnten eine doppelt so hohe Affinität von *Anopheles gambiae* gegenüber schwangeren im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen nachweisen. Physiologische Besonderheiten der Schwangerschaft, wie zum Beispiel die bessere Durchblutung oder eine vermehrte Schweißabsonderung könnten bis in die Postpartal-Periode hinein andauern und vielleicht dadurch die Moskitos anlocken. Da *Anopheles gambiae* in Lambaréné zu den häufigsten *Anopheles*-Subspezies gehört, könnte so eine Neuinfektion mit *Plasmodium falciparum* begünstigt werden (Wildling et al. 1995).

### **4.3 Das Infektionsrisiko durch *Plasmodium falciparum* bei Primi- und Multigravidae**

Es konnten drei gleichmäßig verteilte Altersgruppen unter den Müttern in der Studiengruppe gebildet werden. Zwischen diesen Altersgruppen war das Malariarisiko in der Postpartal-Periode identisch. Beim Vergleich des Infektionsrisikos von Primigravidae gegenüber Multigravidae ließ sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied finden ( $p=0.12$ ). Unsere Annahme, dass jüngere Frauen bei ihrer ersten Schwangerschaft in der Postpartal-Periode einem erhöhten Risiko ausgesetzt sein würden, fand somit keine Bestätigung. Es bestand sogar eine gewisse Tendenz für ein erhöhtes Infektionsrisiko der Multigravidae, wofür wir im Augenblick keine Erklärung finden können. Ursprünglich waren wir davon ausgegangen, dass gerade Multigravidae eine spezifische Immunität entwickelt hätten. Es wäre von Bedeutung, eine noch größere Personenanzahl zu rekrutieren und die Studie um einen HIV-Test zu ergänzen. In einer retrospektiven Untersuchung mit Hilfe des Mutterpasses wollten wir herausfinden, ob sich in unserem Kollektiv Frauen befanden, die während der Schwangerschaft an einer Malariainfektion erkrankt waren. Obwohl wir bei 134 Frauen darüber Auskünfte erhalten konnten, ergab die Datenlage, dass Frauen, selbst wenn sie in der Schwangerschaft an Malaria erkrankten, kein erhöhtes postpartales Reinfektionsrisiko aufwiesen.

### **4.4 Anwendung von Malariaprophylaxemaßnahmen innerhalb der Studiengruppe**

Bei der Malariaprophylaxe spielen die Moskitonetze eine große Rolle. In unserer Studie konnten wir eine auffallend starke Tendenz des Infektionsrisikos erkennen, obwohl die Frauen von Moskitonetzen Gebrauch machten ( $p=0.07$ ). Aufgrund unserer Daten ließ sich sogar ein vierfach höheres Risiko (95% CI: 0.9 - 17.5) errechnen. Hier werden wir mit einem Widerspruch konfrontiert, der weiterer Erörterung bedarf. Bekanntlich wird den Moskitonetzen erst dann ein Schutzeffekt zugeschrieben, wenn sie regelmäßig mit Permethrin oder vergleichbaren Pyrethroiden behandelt werden (Gimnig et al. 2003). Ob dies in unserer Studie ein Co-Faktor für das erhöhte Infektionsrisiko ist, wissen wir

leider nicht. Bisherige Studien belegen jedoch eindeutig die Effektivität imprägnierter Moskitonetze und zwar in der Weise, dass nicht nur Malariainfektionen durch *Plasmodium falciparum*, sondern auch Anämien in geringerem Ausmaß auftreten (D'Alessandro et al. 1996; Dolan et al. 1993).

Auf der anderen Seite könnten Moskitonetze theoretisch auch kontraproduktive Einflüsse haben, wenn sie die Entwicklung der Semi-Immunität negativ beeinflussen würden. Durch fehlende Re-Exposition würde eine spezifische Teilimmunität nicht aufrechterhalten werden. Kariuki et al. (2003) wiesen auf eine nur mäßige Antikörperantwort durch die Verwendung von Moskitonetzen in schwangeren Frauen hin.

Eine weitere Säule der Malariaphylaxe ist die medikamentöse Behandlung mit Chloroquin. In unserer Studie lässt sich während der Postpartal-Periode kein Unterschied im Infektionsrisiko in Abhängigkeit von dieser Prophylaxe nachweisen. Unmittelbar nach der Entbindung beendeten alle Teilnehmerinnen die Prophylaxe mit Chloroquin. Von Interesse wäre es gewesen, den prophylaktischen Schutz von Chloroquin, aufgrund seiner langen Halbwertszeit und seiner endgültigen Eliminierung nach erst ein bis zwei Monaten, trotz bekannter Resistenzproblematik bis in die Postpartal-Periode hinein weiterzuverfolgen. Dabei stellt sich die Frage, wie effektiv Chloroquin Frauen in der Postpartal-Periode vor einer *Plasmodium falciparum*-Infektion geschützt hätte. Allein während der letzten Jahre konnten verstärkte Chloroquin-Resistenzen in verschiedenen Provinzen von Gabon nachgewiesen werden. In vitro-Studien zeigten eine nahezu 100%-ige Chloroquin-Resistenz in Lambaréné (Ramharter et al. 2004). Eine weitere klinische Studie in Lambaréné von Borrmann et al. (2002) bestätigt, dass in einem Kollektiv von Kindern im Alter von 4-15 Jahren, die Chloroquintherapie unkomplizierter *Plasmodium falciparum*-Infektionen ebenfalls eine Versagerquote von 100% aufweist. Ungeachtet der Resistenz bleibt Chloroquin in vielen afrikanischen Ländern die Standardtherapieempfehlung zur Behandlung einer unkomplizierten Malaria. Die Gründe dafür sind der niedrige Preis und die damit verbundene breite Verfügbarkeit, ferner die leichte Handhabung der Therapie, die mit wenigen Nebenwirkungen verbunden ist (Trape 2001).



#### **4.5 Schlussfolgerungen aus der Arbeit**

Mütter in Lambaréné (Gabon) sind in der Postpartal-Periode einem hochsignifikanten Risiko ausgesetzt, an einer Malaria zu erkranken oder zumindest eine asymptomatische Parasitämie zu entwickeln. Es konnte kein spezifisches Verlaufsmuster der Infektionen in der Beobachtungsphase festgestellt werden. Zwischen dem Malariarisiko von Primigravidae und Multigravidae sowie zurückliegenden Infektionen in der Schwangerschaft konnte kein Unterschied nachgewiesen werden. Ein überzeugender Zusammenhang zwischen Infektionsrisiko und der Verwendung von Moskitonetzen sowie der Chloroquin-Prophylaxe wurde nicht gefunden. Das Phänomen der postpartalen Malaria bedarf weiterführender Studien. Es wäre sinnvoll, Frauen bereits zu Beginn des ersten Schwangerschafts-Trimenons unter Berücksichtigung des HIV-Serostatus zu rekrutieren. Als Fazit gilt, dass bei der Betrachtung der postpartalen Malaria neben der Mutter auch der Säugling mit einzubeziehen ist. Dieser ist auf die Fürsorge seiner Mutter angewiesen. Beide müssen in eine erfolgreiche Malaria-prävention sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Postpartal-Periode einbezogen werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Malaria tropica, verursacht durch *Plasmodium falciparum*, gehört zu den wichtigsten Tropenerkrankungen der Erde. Schätzungsweise 40% der Weltbevölkerung leben in Endemiegebieten. Zur Hauptrisikogruppe für schwere Erkrankungsverläufe gehören neben den Kindern vor allem schwangere Frauen.

Studien über ein anhaltendes Malariarisiko unmittelbar nach der Schwangerschaft lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Bisher wurde in der Literatur überwiegend die Auffassung vertreten, dass in der Postpartal-Periode kein erhöhtes Malariarisiko besteht. Dagegen berichtet eine kürzlich publizierte Studie aus dem Senegal von gegenteiligen Daten.

Angesichts dieser konträren Meinungen war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, das postpartale Infektionsrisiko der Malaria tropica in einer prospektiven Studie erneut zu untersuchen. Hierzu wurde zum ersten Mal eine Studiengruppe, bestehend aus 148 Frauen unmittelbar nach der Entbindung, überwacht und einer Gruppe von 136 nicht schwangeren Frauen gegenübergestellt. Diese Frauen wurden über einen postpartalen Beobachtungszeitraum von drei Monaten wöchentlich untersucht.

Die Studiengruppe weist ein 10-fach hohes Erkrankungsrisiko (95% CI 1.4 - 420) für eine symptomatische Malaria bei einer Beobachtungszeit von 24.8 Personenjahren auf. Dieses Ergebnis unterscheidet sich hochsignifikant ( $p=0.006$ ) von der Kontrollgruppe mit 22.0 Personenjahren. Unter Berücksichtigung aller Infektionen, einschließlich der asymptomatischen Fälle, hat die Studiengruppe ein 2.7-fach erhöhtes Infektionsrisiko (95% CI: 1.0 - 8.2) bei einer Beobachtungszeit von 24.3 Personenjahren. Auch hier ist das Infektionsrisiko verglichen mit der Kontrollgruppe mit 21.7 Personenjahren signifikant höher ( $p=0.03$ ). Bei Müttern mit peripherer Parasitämie ist das relative Erkrankungsrisiko für eine klinische Malaria um das 3.7-fache (95% CI: 0.6 - 22.8) erhöht und mit einer ebenfalls hohen Erwartungswahrscheinlichkeit ( $p=0.059$ ) verbunden. Es konnte im Auftreten der Infektionen kein spezifisches Muster im Verlauf der Überwachungsphase festgestellt werden. Zwischen dem Malariarisiko von Primigravidae und Multigravidae sowie zurückliegenden Infektionen in der

Schwangerschaft konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ein überzeugender Zusammenhang zwischen Infektionsrisiko und der Verwendung von Moskitonetzen sowie einer Chloroquin-Prophylaxe wurde nicht gefunden.

Das Phänomen der postpartalen Malaria bedarf weiterführender Untersuchungen. Es fehlen noch wichtige Informationen darüber, inwieweit das zelluläre und humorale Immunsystem einschließlich der Hormone Progesteron und Cortisol Einfluss auf das Malariarisiko in dieser Periode nehmen. Unbedingt sollte in solche Untersuchungen der HIV-Status mit einbezogen werden. Als Präventivmaßnahme wird die Ausweitung der intermittierenden prophylaktischen Behandlung in die Postpartal-Periode sowie die Verwendung von imprägnierten Moskitonetzen empfohlen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abbott A.  
Earliest malaria DNA found in Roman baby graveyard.  
Nature. 2001 Aug 30;412(6850):847.
2. Achur R.N., Valiyaveetil M., Gowda D.C.  
The low sulfated chondroitin sulfate proteoglycans of human placenta have sulfate group-clustered domains that can efficiently bind Plasmodium falciparum-infected erythrocytes.  
J Biol Chem. 2003 Mar 28;278(13):11705-13. Epub 2003 Jan 06.
3. African Malaria Report  
EdsWHO/ UNICEF Malaria during pregnancy 2003;38.-43.  
[www.afro.who.int/amd\\_2003/mainreport.pdf](http://www.afro.who.int/amd_2003/mainreport.pdf).
4. Agbor-Enoh S.T., Achur R.N., Valiyaveetil M., Leke R., Taylor D.W., Gowda D.C.  
Chondroitin sulfate proteoglycan expression and binding of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes in the human placenta during pregnancy.  
Infect Immun. 2003 May;71(5):2455-61.
5. Beeson J.G., Brown G.V.  
Pathogenesis of Plasmodium falciparum malaria: the roles of parasite adhesion and antigenic variation.  
Cell Mol Life Sci. 2002 Feb;59(2):258-71. Review.
6. Beier J.C., Killeen G.F., Githure J.I.  
Short report: entomologic inoculation rates and Plasmodium falciparum malaria prevalence in Africa.  
Am J Trop Med Hyg. 1999 Jul;61(1):109-13.
7. Bloch M., Daly R.C., Rubinow D.R.  
Endocrine factors in the etiology of postpartum depression.  
Compr Psychiatry. 2003 May-Jun;44(3):234-46. Review.
8. Borrmann S., Binder R.K., Adegnika A.A., Missinou M.A., Issifou S., Ramharter M., Wernsdorfer W.H., Kremsner P.G.  
Reassessment of the resistance of Plasmodium falciparum to chloroquine in Gabon: implications for the validity of tests in vitro vs. in vivo.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 Nov-Dec;96(6):660-3.
9. Bouyou-Akotet M.K., Ionete-Collard D.E., Mabika-Manfoumbi M., Kendjo E., Matsiegui P.B., Mavoungou E., Kombila M.  
Prevalence of Plasmodium falciparum infection in pregnant women in Gabon.  
Malar J. 2003 Jun 25;2(1):18.

10. Bouyou-Akotet M.K., Issifou S., Meye J.F., Kombila M., Ngou-Milama E., Luty A.J., Kremsner P.G., Mavoungou E.  
Depressed natural killer cell cytotoxicity against Plasmodium falciparum-infected erythrocytes during first pregnancies.  
Clin Infect Dis. 2004 Feb 1;38(3):342-7. Epub 2004 Jan 13.
11. Brabin B.J.  
An analysis of malaria in pregnancy in Africa.  
Bull World Health Organ. 1983;61(6):1005-16.
12. Brabin B.J., Romagosa C., Abdelgalil S., Menendez C., Verhoeff F.H., McGready R., Fletcher K.A., Owens S., D'Alessandro U., Nosten F., Fischer P.R., Ordi J.  
The sick placenta-the role of malaria.  
Placenta. 2004 May;25(5):359-78.
13. Breman J.G.  
The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden.  
Am J Trop Med Hyg. 2001 Jan-Feb;64(1-2 Suppl):1-11. Review.
14. Bull P.C., Lowe B.S., Kortok M., Molyneux C.S., Newbold C.I., Marsh K.  
Parasite antigens on the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria.  
Nat Med. 1998 Mar;4(3):358-60.
15. Chen Q., Schlichtherle M., Wahlgren M.  
Molecular aspects of severe malaria.  
Clin Microbiol Rev. 2000 Jul;13(3):439-50. Review.
16. Clark I.A., Rockett K.A., Cowden W.B.  
Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria.  
Lancet. 1992 Oct 10;340(8824):894-6.
17. Corbett E.L., Steketee R.W., ter Kuile F.O., Latif A.S., Kamali A., Hayes R.J.  
HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa.  
Lancet. 2002 Jun 22;359(9324):2177-87. Review. Erratum in: Lancet 2002 Oct 12;360(9340):1178.
18. Cot M., Deloron P.  
Malaria prevention strategies.  
Br Med Bull. 2003;67:137-48. Review.

19. Dabis F., Ekpini E.R.  
HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa.  
Lancet. 2002 Jun 15;359(9323):2097-104. Review.
20. D'Alessandro U., Langerock P., Bennett S., Francis N., Cham K., Greenwood B.M.  
The impact of a national impregnated bed net programme on the outcome of pregnancy in primigravidae in The Gambia.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1996 Sep-Oct;90(5):487-92.
21. Diagne N., Rogier C., Sokhna C.S., Tall A., Fontenille D., Roussilhon C., Spiegel A., Trape J.F.  
Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period.  
N Engl J Med. 2000 Aug 31;343(9):598-603.
22. Dolan G., ter Kuile F.O., Jacoutot V., White N.J., Luxemburger C., Malankirri L., Chongsuphajaisiddhi T., Nosten F.  
Bed nets for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1993 Nov-Dec;87(6):620-6.
23. Dondorp A.M., Angus B.J., Hardeman M.R., Chotivanich K.T., Silamut K., Ruangveerayuth R., Kager P.A., White N.J., Vreeken J.  
Prognostic significance of reduced red blood cell deformability in severe falciparum malaria.  
Am J Trop Med Hyg. 1997 Nov;57(5):507-11.
24. Dtv Lexikon  
4. Auflage, Deutscher Taschenbuch Verlag München.  
1999 Band (6):177.
25. Duffy P.E., Fried M.  
Antibodies that inhibit Plasmodium falciparum adhesion to chondroitin sulfate A are associated with increased birth weight and the gestational age of newborns.  
Infect Immun. 2003 Nov;71(11):6620-3.
26. Eddleston M., Pierini S.  
In: Oxford Handbook of tropical medicine Eds: Eddleston M., Pierini S.  
Second Edition Oxford University Press, Inc., New York; 2002: 22-30.
27. Ekvall H.  
Malaria and anemia.  
Curr Opin Hematol. 2003 Mar;10(2):108-14. Review.
28. Fischers Weltalmanach  
Fischer Taschenbuch Verlag Frankfurt am Main.  
2005: 172.

29. Flick K., Chen Q.  
Var genes, PfEMP1 and the human host.  
*Mol Biochem Parasitol.* 2004 Mar;134(1):3-9. Review.
30. Florens L., Washburn M.P., Raine J.D., Anthony R.M., Grainger M., Haynes J.D., Moch J.K., Muster N., Sacci J.B., Tabb D.L., Witney A.A., Wolters D., Wu Y., Gardner M.J., Holder A.A., Sinden R.E., Yates J.R., Carucci D.J.  
A proteomic view of the *Plasmodium falciparum* life cycle.  
*Nature.* 2002 Oct 3;419(6906):520-6.
31. French N., Nakiyingi J., Lugada E., Watera C., Whitworth J.A., Gilks C.F.  
Increasing rates of malarial fever with deteriorating immune status in HIV-1-infected Ugandan adults.  
*AIDS.* 2001 May 4;15(7):899-906.
32. Fried M., Duffy P.E.  
Maternal malaria and parasite adhesion.  
*J Mol Med.* 1998 a Mar;76(3-4):162-71.
33. Fried M., Nosten F., Brockman A., Brabin B.J., Duffy P.E.  
Maternal antibodies block malaria.  
*Nature.* 1998 b Oct 29;395(6705):851-2.
34. Galbraith R.M., Fox H., Hsi B., Galbraith G.M., Bray R.S., Faulk W.P.  
The human materno-foetal relationship in malaria. II. Histological, ultrastructural and immunopathological studies of the placenta.  
*Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1980;74(1):61-72.
35. Gimnig J.E., Vulule J.M., Lo T.Q., Kamau L., Kolczak M.S., Phillips-Howard P.A., Mathenge E.M., ter Kuile F.O., Nahlen B.L., Hightower A.W., Hawley W.A.  
Impact of permethrin-treated bed nets on entomologic indices in an area of intense year-round malaria transmission.  
*Am J Trop Med Hyg.* 2003 Apr;68(4 Suppl):16-22.
36. Greve B., Lehman L.G., Lell B., Luckner D., Schmidt-Ott R., Kremsner P.G.  
High oxygen radical production is associated with fast parasite clearance in children with *Plasmodium falciparum* malaria.  
*J Infect Dis.* 1999 Jun;179(6):1584-6.
37. Guyatt H.L., Snow R.W.  
Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa.  
*Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001 a Nov-Dec;95(6):569-76.

38. Guyatt H.L., Snow R.W.  
The epidemiology and burden of Plasmodium falciparum-related anemia among pregnant women in sub-Saharan Africa.  
Am J Trop Med Hyg. 2001 b Jan-Feb;64(1-2 Suppl):36-44.
39. Hof H.  
In: Duale Reihe Mikrobiologie Hrsg.: Hof H., Müller R.L., Dörries R.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2000: 491-99.
40. Ismail M.R., Ordi J., Menendez C., Ventura P.J., Aponte J.J., Kahigwa E., Hirt R., Cardesa A., Alonso P.L.  
Placental pathology in malaria: a histological, immunohistochemical, and quantitative study.  
Hum Pathol. 2000 Jan;31(1):85-93.
41. Kariuki S.K., ter Kuile F.O., Wannemuehler K., Terlouw D.J., Kolczak M.S., Hawley W.A., Phillips-Howard P.A., Orago A.S., Nahlen B.L., Lal A.A., Shi Y.P.  
Effects of permethrin-treated bed nets on immunity to malaria in western Kenya I. Antibody responses in pregnant women and cord blood in an area of intense malaria transmission.  
Am J Trop Med Hyg. 2003 Apr;68(4 Suppl):61-7.
42. Kasumba I.N., Nalunkuma A.J., Mujuzi G., Kitaka F.S., Byaruhanga R., Okong P., Egwang T.G.  
Low birthweight associated with maternal anaemia and Plasmodium falciparum infection during pregnancy, in a peri-urban/urban area of low endemicity in Uganda.  
Ann Trop Med Parasitol. 2000 Jan;94(1):7-13.
43. Kitua A.Y., Smith T., Alonso P.L., Masanja H., Urassa H., Menendez C., Kimario J., Tanner M.  
Plasmodium falciparum malaria in the first year of life in an area of intense and perennial transmission.  
Trop Med Int Health. 1996 Aug;1(4):475-84.
44. Kremsner P.G., Greve B., Lell B., Luckner D., Schmid D.  
Malarial anaemia in African children associated with high oxygen-radical production.  
Lancet. 2000 Jan 1;355(9197):40-1. Erratum in: Lancet 2000 Feb 26;355(9205):758.
45. Kremsner P.G., Krishna S.  
Antimalarial combinations.  
Lancet. 2004 Jul 17;364(9430):285-94.



46. Kretschmer H., Bienzle U., Kreamsner P.G., Leichsenring M., Knobloch J.  
In: Tropen- und Reisemedizin. Hrsg.: Knobloch J.  
Gustav Fischer Verlag. 1996: 142-47.
47. Kurtzhals J.A., Adabayeri V., Goka B.Q., Akanmori B.D., Oliver-Commey J.O.,  
Nkrumah F.K., Behr C., Hviid L.  
Low plasma concentrations of interleukin 10 in severe malarial anaemia  
compared with cerebral and uncomplicated malaria.  
Lancet. 1998 Jun 13;351(9118):1768-72.
48. Ladner J., Leroy V., Simonon A., Karita E., Bogaerts J., De Clercq A., Van De  
Perre P., Dabis F., Pregnancy and HIV Study Group (EGE).  
HIV infection, malaria, and pregnancy: a prospective cohort study in Kigali,  
Rwanda.  
Am J Trop Med Hyg. 2002 Jan;66(1):56-60.
49. Lang W.  
In: Tropenmedizin in Klinik und Praxis. Hrsg.: Lang W., Löscher T.  
3. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2000:10-33.
50. Lindsay S., Ansell J., Selman C., Cox V., Hamilton K., Walraven G.  
Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes.  
Lancet. 2000 Jun 3;355(9219):1972.
51. Luxemburger C., McGready R., Kham A., Morison L., Cho T.,  
Chongsuphajaisiddhi T., White N.J., Nosten F.  
Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria  
transmission.  
Am J Epidemiol. 2001 Sep 1;154(5):459-65.
52. Luxemburger C., Ricci F., Nosten F., Raimond D., Bathet S., White N.J.  
The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997 May-Jun;91(3):256-62.
53. Marsh K., Forster D., Waruiru C., Mwangi I., Winstanley M., Marsh V., Newton  
C., Winstanley P., Warn P., Peshu N.  
Indicators of life-threatening malaria in African children.  
N Engl J Med. 1995 May 25;332(21):1399-404.
54. Matteelli A., Caligaris S., Castelli F., Carosi G.  
The placenta and malaria.  
Ann Trop Med Parasitol. 1997 Oct;91(7):803-10. Review.
55. Matteelli A., Donato F., Shein A., Muchi J.A., Leopardi O., Astori L., Carosi G.  
Malaria and anaemia in pregnant women in urban Zanzibar, Tanzania.  
Ann Trop Med Parasitol. 1994 Oct;88(5):475-83.

56. Maubert B., Fievet N., Tami G., Boudin C., Deloron P.  
Plasmodium falciparum-isolates from Cameroonian pregnant women do not rosette.  
Parasite. 1998 Sep;5(3):281-3.
57. Menendez C.  
Malaria during pregnancy: A priority area of malaria research and control.  
Parasitol Today. 1995 May;11(5):178-83.
58. Menendez C., Ordi J., Ismail M.R., Ventura P.J., Aponte J.J., Kahigwa E., Font F., Alonso P.L.  
The impact of placental malaria on gestational age and birth weight.  
J Infect Dis. 2000 May;181(5):1740-5. Epub 2000 May 15.
59. Missinou M.A., Lell B., Kremsner P.G.  
Uncommon asymptomatic Plasmodium falciparum infections in Gabonese children.  
Clin Infect Dis. 2003 May 1;36(9):1198-202. Epub 2003 Apr 21.
60. Miyaura H., Iwata M.  
Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids.  
J Immunol. 2002 Feb 1;168(3):1087-94.
61. Mount A.M., Mwapasa V., Elliott S.R., Beeson J.G., Tadesse E., Lema V.M., Molyneux M.E., Meshnick S.R., Rogerson S.J.  
Impairment of humoral immunity to Plasmodium falciparum malaria in pregnancy by HIV infection.  
Lancet. 2004 Jun 5;363(9424):1860-7.
62. Newman R.D., Parise M.E., Slutsker L., Nahlen B., Steketee R.W.  
Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa.  
Trop Med Int Health. 2003 Jun;8(6):488-506. Review.
63. Newton C.R., Hien T.T., White N.  
Cerebral malaria.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Oct;69(4):433-41. Review.
64. Nguyen-Dinh P., Steketee R.W., Greenberg A.E., Wirima J.J., Mulenda O., Williams S.B.  
Rapid spontaneous postpartum clearance of Plasmodium falciparum parasitaemia in African women.  
Lancet. 1988 Sep 24;2(8613):751-2.

65. Nosten F., ter Kuile F., Maelankirri L., Decludt B., White N.J.  
Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity.  
*Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991 Jul-Aug;85(4):424-9.
66. Ofori M.F., Doodoo D., Staalsoe T., Kurtzhals J.A., Koram K., Theander T.G.,  
Akanmori B.D., Hviid L.  
Malaria-induced acquisition of antibodies to *Plasmodium falciparum* variant  
surface antigens.  
*Infect Immun.* 2002 Jun;70(6):2982-8.
67. Okoko B.J., Enwere G., Ota M.O.  
The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of  
immunological basis.  
*Acta Trop.* 2003 Jul;87(2):193-205. Review.
68. O'Neil-Dunne I., Achur R.N., Agbor-Enoh S.T., Valiyaveetil M., Naik R.S.,  
Ockenhouse C.F., Zhou A., Megnekou R., Leke R., Taylor D.W., Gowda D.C.  
Gravidity-dependent production of antibodies that inhibit binding of  
*Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to placental chondroitin sulfate  
proteoglycan during pregnancy.  
*Infect Immun.* 2001 Dec;69(12):7487-92.
69. Ordi J., Ismail M.R., Ventura P.J., Kahigwa E., Hirt R., Cardesa A., Alonso  
P.L., Menendez C.  
Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection.  
*Am J Surg Pathol.* 1998 Aug;22(8):1006-11.
70. Pasvol G.  
Cell-cell interaction in the pathogenesis of severe *falciparum* malaria.  
*Clin Med.* 2001 Nov-Dec;1(6):495-500.
71. Piccinni M.P.  
T-cell cytokines in pregnancy.  
*Am J Reprod Immunol.* 2002 May;47(5):289-94. Review.
72. Planche T., Krishna S., Kombila M., Engel K., Faucher J.F., Ngou-Milama E.,  
Kremsner P.G.  
Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with  
malaria.  
*Am J Trop Med Hyg.* 2001 Nov;65(5):599-602.
73. Ramharter M., Wernsdorfer W.H., Kremsner P.G.  
In vitro activity of quinolines against *Plasmodium falciparum* in Gabon.  
*Acta Trop.* 2004 Mar;90(1):55-60.

74. Ramharter M., Grobusch M.P., Kießling G., Adegnika A.A., Möller U., Agnandji S.T.M., Kramer M. Schwarz N., Kun F., Issifou S., Borrmann S., Lell B., Mordmüller B., Kremsner P.G.  
Clinical and Parasitological Characteristics of Puerperal Malaria.  
In press J Infect Dis 2005.
75. Reeder J.C., Cowman A.F., Davern K.M., Beeson J.G., Thompson J.K., Rogerson S.J., Brown G.V.  
The adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by P. falciparum erythrocyte membrane protein 1.  
Proc Natl Acad Sci USA. 1999 Apr 27;96(9):5198-202.
76. Reid T.M.  
Striking a balance in maternal immune response to infection.  
Lancet. 1998 Jun 6;351(9117):1670-2.
77. Ricke C.H., Staalsoe T., Koram K., Akanmori B.D., Riley E.M., Theander T.G., Hviid L.  
Plasma antibodies from malaria-exposed pregnant women recognize variant surface antigens on Plasmodium falciparum-infected erythrocytes in a parity-dependent manner and block parasite adhesion to chondroitin sulfate A.  
J Immunol. 2000 Sep 15;165(6):3309-16.
78. Roberts C.W., Walker W., Alexander J.  
Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites.  
Clin Microbiol Rev. 2001 Jul;14(3):476-88. Review.
79. Roberts D.J., Craig A.G., Berendt A.R., Pinches R., Nash G., Marsh K., Newbold C.I.  
Rapid switching to multiple antigenic and adhesive phenotypes in malaria.  
Nature. 1992 Jun 25;357(6380):689-92.
80. Rowe J.A., Obiero J., Marsh K., Raza A.  
Short report: Positive correlation between rosetting and parasitemia in Plasmodium falciparum clinical isolates.  
Am J Trop Med Hyg. 2002 May;66(5):458-60.
81. Saeed B.O., Atabani G.S., Nawwaf A., Nasr A.M., Abdulhadi N.H., Abu-Zeid Y.A., Alrasoul M.A., Bayoumi R.A.  
Hypoglycaemia in pregnant women with malaria.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1990 May-Jun;84(3):349-50.
82. Schellenberg D., Menendez C., Kahigwa E., Aponte J., Vidal J., Tanner M., Mshinda H., Alonso P.  
Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial.  
Lancet. 2001 May 12;357(9267):1471-7.

83. Schweitzer Aktuell (2003)  
Schweitzer Rundbrief Deutsches Albert-Schweitzer- Zentrum  
Frankfurt am Main. Ausgabe November 2003: 2-4.
84. Shulman C.E., Marshall T., Dorman E.K., Bulmer J.N., Cutts F., Peshu N., Marsh K.  
Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae.  
*Trop Med Int Health*. 2001 Oct;6(10):770-8.
85. Shulman C.E., Dorman E.K.  
Importance and prevention of malaria in pregnancy.  
*Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003 Jan-Feb;97(1):30-5.
86. Singh N., Shukla M.M., Sharma V.P.  
Epidemiology of malaria in pregnancy in central India.  
*Bull World Health Organ*. 1999;77(7):567-72.
87. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D., Sansom D.M., Drayson M.T.  
Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset.  
*Immunology*. 2004 May;112(1):38-43.
88. Staalsoe T., Shulman C.E., Bulmer J.N., Kawuondo K., Marsh K., Hviid L.  
Variant surface antigen-specific IgG and protection against clinical consequences of pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria.  
*Lancet*. 2004 Jan 24;363(9405):283-9.
89. Staalsoe T., Megnekou R., Fievet N., Ricke C.H., Zornig H.D., Leke R., Taylor D.W., Deloron P., Hviid L.  
Acquisition and decay of antibodies to pregnancy-associated variant antigens on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes that protect against placental parasitemia.  
*J Infect Dis*. 2001 Sep 1;184(5):618-26. Epub 2001 Aug 09.
90. Stahlmann R., Lode H.  
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
Hrsg.: Forth W., Henschler D., Rummel W., Försterman U., Starke K .  
8. Auflage. Urban und Fischer Verlag München Jena. 2001: 917-18.
91. Steketee R.W., Wirima J.J., Bloland P.B., Chilima B., Mermin J.H., Chitsulo L., Breman J.G.  
Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type-1.  
*Am J Trop Med Hyg*. 1996;55(1 Suppl):42-9.

92. Steketee R.W., Nahlen B.L., Parise M.E., Menendez C.  
The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas.  
Am J Trop Med Hyg. 2001 Jan-Feb;64(1-2 Suppl):28-35. Review.
93. Sullivan A.D., Nyirenda T., Cullinan T., Taylor T., Harlow S.D., James S.A., Meshnick S.R.  
Malaria infection during pregnancy: intrauterine growth retardation and preterm delivery in Malawi.  
J Infect Dis. 1999 Jun;179(6):1580-3.
94. Sylla E.H., Kun J.F., Kremsner P.G.  
Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000 Nov-Dec;94(6):652-6.
95. Ter Kuile F.O., Parise M.E., Verhoeff F.H., Udhayakumar V., Newman R.D., van Eijk A.M., Rogerson S.J., Steketee R.W.  
The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Africa.  
Am J Trop Med Hyg. 2004 Aug;71(2 Suppl):41-54. Review.
96. Toellner R.  
In: *Illustrierte Geschichte der Medizin*  
Hrsg.: Toellner R., Sournia J., Poulet J., Martiny M.  
Verlag Andreas und Andreas Salzburg Band 7. 1983: 2622-37.
97. Trape J.F., Rogier C., Konate L., Diagne N., Bouganali H., Canque B., Legros F., Badji A., Ndiaye G., Ndiaye P. et al.  
The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal.  
Am J Trop Med Hyg. 1994 Aug;51(2):123-37.
98. Trape J.F.  
The public health impact of chloroquine resistance in Africa.  
Am J Trop Med Hyg. 2001 Jan-Feb;64(1-2 Suppl):12-7. Review.
99. Verhoeff F.H., Brabin B.J., Hart C.A., Chimsuku L., Kazembe P., Broadhead R.L.  
Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control.  
Trop Med Int Health. 1999 Jan;4(1):5-12.
100. Vijaykumar M., Naik R.S., Gowda D.C.  
Plasmodium falciparum glycosylphosphatidylinositol-induced TNF-alpha secretion by macrophages is mediated without membrane insertion or endocytosis.  
J Biol Chem. 2001 Mar 9;276(10):6909-12. Epub 2001 Jan 10.

101. Vleugels M.P., Brabin B., Eling W.M., de Graaf R.  
Cortisol and Plasmodium falciparum infection in pregnant women in Kenya.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1989 Mar-Apr;83(2):173-7.
102. WHO/ TDR Strategic Direction for Research: Malaria (2002)  
<http://www.who.int/tdr/diseases/malaria/diseaseinfo.htm> accessed May 2004.
103. UNAIDS/ WHO Epidemiological Fact Sheets by Country (2002)  
[http://www.who.int/emc-hiv/fact\\_sheets/All\\_countries.html](http://www.who.int/emc-hiv/fact_sheets/All_countries.html) accessed Okt 2004.
104. White N.J.  
In: Manson´s Tropical Diseases Eds.:Cook G., Zumla A.  
21th Edition Verlag Elsevier; 2002: 1205-1295
105. White N.J., Krishna S.  
Treatment of malaria: some considerations and limitations of the current  
methods of assessment.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1989 Nov-Dec;83(6):767-77. Review.
106. Whitworth J., Morgan D., Quigley M., Smith A., Mayanja B., Eotu H., Omoding  
N., Okongo M., Malamba S., Ojwiya A.  
Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and  
clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study.  
Lancet. 2000 Sep 23;356(9235):1051-6.
107. Wildling E., Winkler S., Kremsner P.G., Brandts C., Jenne L., Wernsdorfer  
W.H.  
Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogooue, Gabon.  
Trop Med Parasitol. 1995 Jun;46(2):77-82.
108. Winstanley P., Ward S., Snow R., Breckenridge A.  
Therapy of falciparum malaria in sub-saharan Africa: from molecule to policy.  
Clin Microbiol Rev. 2004 Jul;17(3):612-37, Review.

## 7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

### Abbildungen

Abbildung 1: Weltweite Malaria-Verbreitung .....	3
Abbildung 2: Malariazyklus .....	6
Abbildung 3: Zytoadhärenz und Rosetting.....	11
Abbildung 4: Malariainfektionen in der Schwangerschaft.....	17
Abbildung 5: Karte von Gabun .....	27
Abbildung 6: Skizze des Stadtteils Isaac von Lambaréné.....	34
Abbildung 7: Laufdiagramm der Teilnehmerinnen.....	37
Abbildung 8: Altersverteilung .....	38
Abbildung 9: Vergleich der Kinderanzahl.....	38
Abbildung 10: Symptomatische Infektionen.....	40
Abbildung 11: Vergleich der Anzahl aller Infektionen.....	42
Abbildung 12: Infektionen und Altersgruppen.....	44
Abbildung 13: Infektionsmuster.....	46
Abbildung 14: Verwendung von Moskitonetzen.....	47
Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Infektionen bei Primi- und Multigravidae..	49
Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Infektionen unter Chloroquin .....	50
Abbildung 17: Infektionen während und nach der Schwangerschaft.....	52
Abbildung 18: Rekrutierungsformular Studiengruppe .....	81
Abbildung 19: Follow-up-Formular Woche 1-5 der Studiengruppe .....	82
Abbildung 20: Follow-up-Formular Woche 6-10 der Studiengruppe .....	83
Abbildung 21: Rekrutierungsformular der Kontrollgruppe.....	84
Abbildung 22: Follow-up-Formular Woche 1-5 der Kontrollgruppe.....	85
Abbildung 23: Follow-up-Formular Woche 6-10 der Kontrollgruppe.....	86



## **Tabellen**

Tabelle 1: WHO Kriterien für die schwere Malaria .....	13
Tabelle 2: Symptome der schweren Malaria in der Schwangerschaft.....	19
Tabelle 3: Aufnahmekriterien Studiengruppe der Mütter nach Entbindung .....	29
Tabelle 4: Aufnahmekriterien Kontrollgruppe der nicht schwangeren Frauen.....	30
Tabelle 5: Kriterien zur Diagnose der asymptomatischen Parasitämie .....	31
Tabelle 6: Diagnostische Kriterien der Malaria .....	31
Tabelle 7: Symptomatische Infektionen in der Studien- und Kontrollgruppe.....	41
Tabelle 8: Vergleich aller Infektionen in der Postpartal-Phase.....	43
Tabelle 9: Verteilung der postpartalen Infektionshäufigkeit nach Altersgruppen .....	45
Tabelle 10: Verwendung von Moskitonetzen in der Studiengruppe .....	48
Tabelle 11: Infektionsrisiko von Primi- und Multigravidae .....	49
Tabelle 12: Einnahme von Chloroquin zur Malariaphylaxe in der Schwangerschaft	51
Tabelle 13: Infektionen in der Schwangerschaft im Vergleich zur Postpartal-Periode .	52

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CSA:	Chondroitin-Sulfat-A
CD:	Cluster of differentiation
CR1:	Komplement-Rezeptor1
EIR:	Entomologische Inokulationsrate
GPI:	Glycosylphosphatidylinositol
Hb:	Hämoglobin
hCG:	humanes Chorion-Gonadotropin
HIV:	Human Immune Deficiency Virus
ICAM:	Intercellular adhesion molecule
IDO:	Indolamin-2,3-dioxygenase
IL:	Interleukine
IFN- $\gamma$ :	Gammainterferon
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
Pfemp-1:	<i>Plasmodium falciparum</i> infected erythrocyte membrane protein 1
TGF- $\beta$ :	Tissue growth factor- $\beta$
TH:	T-Helferzellen
TNF- $\alpha$ :	Tumor necrosis factor $\alpha$
VCAM-1:	vascular cell adhesion molecule
WHO:	Weltgesundheits-Organisation

## 9 Anhang

Abbildung 18: Rekrutierungsformular Studiengruppe

Recruitment Data Study- Group Post- Partum Study			
for mother	<input type="checkbox"/>	y = YES; n = NO	Date <input type="text"/>
Recruitment site	<input type="text"/>		ID <input type="text"/>
Interviewer	<input type="text"/>		
Gender	<input type="checkbox"/>	last menstrual bleeding	<input type="text"/>
			<b>CHILD'S DATA</b>
child's birthday	<input type="text"/>		<input type="text"/> .week of pregnancy
birth weight	<input type="text"/>	g	length <input type="text"/> cm
			head circumference <input type="text"/> cm
obvious disease or abnormality	<input type="checkbox"/>	y = YES, n = NO	
diagnosed disease	<input type="text"/>		
Ethnic group	<input type="text"/>		<b>MOTHER'S DATA</b>
mother's birthday	<input type="text"/>	mother's age	<input type="text"/>
Number of pregnancies (incl.)	<input type="text"/>	Number of births incl.	<input type="text"/>
		Abortions	<input type="text"/>
Number of children (incl.)	<input type="text"/>	Mother's education	<input type="text"/>
Village	<input type="text"/>		Distance to recruitment site <input type="text"/> km
permanent residency	<input type="checkbox"/>	y = YES, n = NO	GPS <input type="text"/>
history of pregnancy	<input type="text"/>		
Number of proven malaria episodes during pregnancy	<input type="text"/>	time(s) of episode(s)	<input type="text"/> .week of pregnancy
Parasitemia in mother blood	<input type="text"/>	/ $\mu$ l	species <input type="text"/>
Parasitemia placenta	<input type="text"/>	/ $\mu$ l	species <input type="text"/>
			P.f. = P. falciparum P.m = P. malariae P.o. = P. ovale
Mother participating in CB Study	<input type="checkbox"/>	y = YES, n = NO	
No in CB Study	<input type="checkbox"/>	Bednet	<input type="checkbox"/>
		Nivaquine in use	<input type="checkbox"/>
			y = YES, n = NO

Abbildung 19: Follow-up-Formular Woche 1-5 der Studiengruppe

<b>Follow- Up Study- Group Post- Partum Study</b>						
Name	<input style="width: 100%;" type="text"/>			ID	<input style="width: 40%;" type="text"/> <input style="width: 40%; text-align: center;" type="button" value="M"/>	
Birthday	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Age	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Village	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
<b>Week 1</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>				
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>			Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>/ul</b>				
<b>Week 2</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>				
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>			Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>/ul</b>				
<b>Week 3</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>				
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>			Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>/ul</b>				
<b>Week 4</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>				
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>			Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>/ul</b>				
<b>Week 5</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>				
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>			Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/>
		<b>/ul</b>				

Abbildung 20: Follow-up-Formular Woche 6-10 der Studiengruppe

<b>Follow- Up Study- Group Post- Partum Study</b>					
Name	<input style="width: 100%;" type="text"/>			ID <input style="width: 50%;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> M
Birthday	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Age	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Village	<input style="width: 100%;" type="text"/>
<b>Week 5</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		Time <input style="width: 50%;" type="text"/>			
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Filter paper <input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>			
Species	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>/u/</b>			
<b>Week 6</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		Time <input style="width: 50%;" type="text"/>			
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Filter paper <input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>			
Species	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>/u/</b>			
<b>Week 7</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		Time <input style="width: 50%;" type="text"/>			
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Filter paper <input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>			
Species	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>/u/</b>			
<b>Week 9</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		Time <input style="width: 50%;" type="text"/>			
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Filter paper <input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>			
Species	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>/u/</b>			
<b>Week 10</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		Time <input style="width: 50%;" type="text"/>			
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>C</b>	Finger prick	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Filter paper <input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>n=no y=yes</b>			
Species	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 50%;" type="text"/>
		<b>/u/</b>			

Abbildung 21: Rekrutierungsformular der Kontrollgruppe

Recruitment Data Control- Group Post- Partum Study	
Name <input style="width: 100%;" type="text"/> Birthday <input style="width: 15%;" type="text"/> Age <input style="width: 10%;" type="text"/> Village <input style="width: 15%;" type="text"/>	<b>Study Group</b> ID <input style="width: 40px;" type="text"/> M <input style="width: 20px;" type="text"/>
Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/> Date <input style="width: 15%;" type="text"/> Time <input style="width: 10%;" type="text"/> Consent <input style="width: 10%;" type="text"/> y=yes; n=no	<b>Control Group</b> ID <input style="width: 40px;" type="text"/> P <input style="width: 20px;" type="text"/>
Name <input style="width: 40%;" type="text"/> Birthday <input style="width: 15%;" type="text"/> Age <input style="width: 10%;" type="text"/> Ethnic <input style="width: 20%;" type="text"/> Education <input style="width: 20%;" type="text"/> Village <input style="width: 15%;" type="text"/> Permanent residentship <input style="width: 10%;" type="text"/> y=yes; n=no Distance of the houses in meter <input style="width: 10%;" type="text"/> m Number of Children (incl.) <input style="width: 10%;" type="text"/> Number of pregnancies (incl.) <input style="width: 10%;" type="text"/> Abortions <input style="width: 10%;" type="text"/> Number of births (incl.) <input style="width: 10%;" type="text"/> Mosquito in use <input style="width: 10%;" type="text"/> y=yes; n=no	
Pregnancies test <input style="width: 10%;" type="text"/> p=positive; n=negative <b>Entrance Date Control Group</b> Malaria since the last week <input style="width: 10%;" type="text"/> y=yes; n=no Body temperature <input style="width: 10%;" type="text"/> °C Filter paper <input style="width: 10%;" type="text"/> y=yes; n=no Finger prick <input style="width: 10%;" type="text"/> p=positiv; n=negative Status <input style="width: 100%;" type="text"/> Species <input style="width: 10%;" type="text"/> <u>P.f.= P.falciparum P.m.=malaria P.o.=ovale</u> Parasites <input style="width: 10%;" type="text"/> /µl	
Pregnancies test <input style="width: 10%;" type="text"/> p=positive; n=negative <b>Exite Data Control Group</b> Removal <input style="width: 10%;" type="text"/> y=yes; n=no Date <input style="width: 15%;" type="text"/> Removal Week: <input style="width: 10%;" type="text"/> Final Report <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>	
<b>Exite Data Study Group</b> Removal <input style="width: 10%;" type="text"/> y=yes; n=no Date <input style="width: 15%;" type="text"/> Removal Week: <input style="width: 10%;" type="text"/> Final Report <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>	

Abbildung 22: Follow-up-Formular Woche 1-5 der Kontrollgruppe

<b>Follow- Up Control- Group Post- Partum Study</b>						
Name	<input style="width: 100%;" type="text"/>			ID	<input style="width: 40%;" type="text"/> <input style="width: 40%; text-align: center;" type="button" value="P"/>	
Birthday	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Age	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Village	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
<b>Week 1</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>	
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/> <u>/u/</u>	
<b>Week 2</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>	
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/> <u>/u/</u>	
<b>Week 3</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>	
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/> <u>/u/</u>	
<b>Week 4</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>	
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/> <u>/u/</u>	
<b>Week 5</b>						
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>				
Obvious malaria since last visit		<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	Date	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Time <input style="width: 20%;" type="text"/>	
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>						
Temperature	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> Finger prick	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Filter paper	<input style="width: 20%;" type="text"/> <b>n=no y=yes</b>	
Species	<input style="width: 20%;" type="text"/>	<b>P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale</b>		Parasites	<input style="width: 20%;" type="text"/> <u>/u/</u>	

Abbildung 23: Follow-up-Formular Woche 6-10 der Kontrollgruppe

<b>Follow- Up Control- Group Post- Partum Study</b>					
Name	<input style="width: 100%;" type="text"/>			ID <input style="width: 40%;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> P
Birthday	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Age	<input style="width: 20%;" type="text"/>	Village	<input style="width: 100%;" type="text"/>
<b>Week 5</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input type="checkbox"/> n=no y=yes	Date	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Time <input style="width: 40%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> C	Finger prick	<input type="checkbox"/>	Filter paper <input type="checkbox"/> n=no y=yes
Species	<input type="checkbox"/>	P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale		Parasites	<input type="checkbox"/> /u/
<b>Week 6</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input type="checkbox"/> n=no y=yes	Date	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Time <input style="width: 40%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> C	Finger prick	<input type="checkbox"/>	Filter paper <input type="checkbox"/> n=no y=yes
Species	<input type="checkbox"/>	P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale		Parasites	<input type="checkbox"/> /u/
<b>Week 7</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input type="checkbox"/> n=no y=yes	Date	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Time <input style="width: 40%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> C	Finger prick	<input type="checkbox"/>	Filter paper <input type="checkbox"/> n=no y=yes
Species	<input type="checkbox"/>	P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale		Parasites	<input type="checkbox"/> /u/
<b>Week 9</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input type="checkbox"/> n=no y=yes	Date	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Time <input style="width: 40%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> C	Finger prick	<input type="checkbox"/>	Filter paper <input type="checkbox"/> n=no y=yes
Species	<input type="checkbox"/>	P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale		Parasites	<input type="checkbox"/> /u/
<b>Week 10</b>					
		Interviewer <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Obvious malaria since last visit		<input type="checkbox"/> n=no y=yes	Date	<input style="width: 40%;" type="text"/>	Time <input style="width: 40%;" type="text"/>
Status <input style="width: 100%;" type="text"/>					
Temperature	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> C	Finger prick	<input type="checkbox"/>	Filter paper <input type="checkbox"/> n=no y=yes
Species	<input type="checkbox"/>	P.f. = P. falciparum P.m.=P. malariae P.o. = P. ovale		Parasites	<input type="checkbox"/> /u/



## 10 Danksagung

Herrn Professor Dr. Peter G. Kremsner danke ich für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung meines Aufenthaltes in Lambaréné zur Durchführung der Arbeit am Albert-Schweitzer-Hospital.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Grobusch für die wissenschaftliche Betreuung, die zahlreichen anregenden Diskussionen, die Geduld und die fürsorgliche Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit.

Herzlich danke ich all den Frauen in Lambaréné für ihre Teilnahme an der Studie. Ohne ihr Interesse wäre dieses Projekt nicht durchführbar gewesen.

Ebenso danken möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Gelingen der Studie beigetragen haben. Dank schulde ich Herrn Dr. Michael Ramharter für die Mitarbeit an der Studie, sowie Herrn Dr. Bertrand Lell für die statistische Auswertung der erfassten Daten. Ebenso zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. Saadou Issifou und Herrn Dr. Norbert Schwarz, die vor allem zu Beginn der Studie eine wichtige Hilfe waren.

Herzlich verbunden bin ich meinen lieben Eltern und Geschwistern, die mein Vorhaben bis zum Schluß unterstützten und meiner lieben Frau, die mir viel Geduld und Kraft für meine Arbeit schenkte. Auch den Freunden, die meine Tätigkeit mit Interesse unterstützt und verfolgt haben, bin ich zu großem Dank verpflichtet.

## 11 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Georg-Christoph Kießling  
Geburtsdatum: 16.01.1976  
Geburtsort: Würzburg  
Familienstand: verheiratet, ein Kind

### Schulbildung

1983-1987 Grundsule Schönmünzach  
1987-1989 Johann-Gaiser Realschule Baiersbronn  
1989-1994 Wechsel und Abschluß der Falkenrealschule Freudenstadt  
1994-1997 Gymnasium der Luise-Büchner Schule Freudenstadt  
Jun. 1997 Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst

Sep.1997- Aug.1998 Deutsches Institut für Ärztliche Mission/  
Tropenlinik Paul-Lechler Krankenhaus Tübingen

### Studium

Okt.1998- Jun. 2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig  
Apr. 2001 Physikum  
Apr. 2002 1. Staatsexamen  
Okt. 2002 Studienortswechsel an die Universität Tübingen  
Nov. 2002- Okt. 2003 Forschungsaufenthalt in Lambaréné am Albert-Schweitzer-  
Hospital für das Institut für Tropenmedizin der Universität  
Tübingen unter Prof. Dr. P.G. Kremsner  
Nov. 2005 2. Staatsexamen  
Nov. 2006 3. Staatsexamen