

3 Ergebnisse

3.1 Studiengruppe

Im Zeitraum vom 24. Januar 2000 bis zum 24. Januar 2001 wurden insgesamt 893 Frauen und ihre Neugeborenen in diese Studie aufgenommen. Nicht berücksichtigt wurden Frauen, die ein totes Kind zur Welt brachten und Frauen mit Zwillingsgeburten, da diese bezüglich des Auftretens von Anämie, Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht (engl. Low birth weight: LBW) erheblich von der Gruppe der Einlingsgeburten abwichen. Eine Hb-Typisierung wurde nur für die ersten 756 Studienteilnehmerinnen vorgenommen. Einige Werte konnten wegen den erschwerten Bedingungen vor Ort nicht vollständig von allen Probandinnen erhoben werden. Dadurch kommt es in den Berechnungen z.T. zu voneinander abweichenden Grundgesamtheiten. Um der besonderen Vulnerabilität Erstgebärender gerecht zu werden, betreffend der Ausprägung klinischer und infektiologischer Parameter, werden die Frauen im Folgenden stets gesondert in zwei Gruppen untersucht, die der Erstgebärenden (n=277) und die der Mehrgebärenden (n=474). Bei fünf Frauen fehlen Angaben zur Parität. Eine Übersicht der Kenndaten der Studiengruppe und der klinischen Parameter ist in Tabelle 1 dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 26 Jahren. Die jüngste Frau war 15, die älteste 46 Jahre alt. Aus Agogo kamen rund die Hälfte der Mütter; eine weitere Hälfte stammte aus Hwidiem, Konongo und anderen umliegenden Dörfern. Der größte Anteil der Frauen hatte die Grundschule besucht (72,5%), einen höheren Schulabschluss absolvierten 12,5% in der Mittelschule, 1,5% machten die Hochschulreife und ganz ohne Schulbildung waren 13,5%. Rund ein Fünftel der Frauen wurden per Kaiserschnitt entbunden. Fieber (Temperatur $\geq 37,5$ °C), wiesen um den Zeitpunkt der Geburt nur 19 Frauen auf. Die Hb-Konzentration wurde für 754 Frauen ermittelt. Der niedrigste gemessene Wert war 4,6 g/dl, der höchste 16,4 g/dl. Eine Anämie, definiert als Hb-Wert unter 11 g/dl, hatten ein Drittel aller Frauen. Nur 10 Frauen wiesen eine schwere Anämie auf, gekennzeichnet durch einen Hb-Wert < 7 g/dl. Es kamen 17,8 % der Kinder zu früh auf die Welt; definiert nach WHO-Richtlinien als Gestationsalter von weniger als 37 Schwangerschaftswochen. Das leichteste Kind wog 1280 g, das schwerste 4500 g. Untergewichtig waren insgesamt 19,5 % der Kinder (WHO-Definition für „Low birth weight“: < 2500 g). Die Prävalenz von Anämie, niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit unterschied sich signifikant zwischen den Paritätsgruppen. Die stetigen Werte verdeutlichen dies: In der Gruppe der Primiparae waren die mittleren Hämoglobinspiegel rund 0,3 g/dl niedriger als bei den Multiparae. Das Geburtsgewicht war in der Gruppe der Primiparae um 301 g geringer. Auch das mittlere

Plazentagewicht (netto, d.h. ohne Nabelschnur und Eihäute) unterschied sich signifikant um 33 g.

Tabelle 1: Kenndaten der Studiengruppe

	<i>Gesamtgruppe</i>	<i>Primiparae</i>	<i>Multiparae</i>
N	756	277	474
Alter (Jahre); Mtw. ± St. [n]	26,1 ± 6,2 [748]	21,4 ± 3,6 [275] *	28,8 ± 5,7 [468]
Wohnort in Agogo (%); [n]	48,8 [369]	49,5 [137]	48,5 [244]
Kaiserschnitttrate (%); [n]	21,8 [164]	22,0 [61]	21,7 [102]
Anzahl Schwangerschafts- vorsorgebesuche; Median [n]	4,0 [735]	3,0 [268]	4,0 [462]
Fieber (%), [n]	2,6 [19]	3,6 [10]	1,9 [9]
Hämoglobinwert (g/dl); Mtw. ± St. [n]	11,4 ± 1,7 [754]	11,2 ± 1,9 [277] *	11,5 ± 1,5 [472]
Anämie (%), [n]	34,4 [259]	39,7 [110] *	31,4 [148]
Schwere Anämie (%), [n]	1,3 [10]	2,5 [7] *	0,6 [3]
Gestationsalter (Wochen), Median [n]	39,0 [747]	38,3 [276] *	39,0 [466]
Frühgeburtslichkeit (%), [n]	17,8 [133]	26,1 [72] *	12,9 [60]
Geburtsgewicht (g); Mtw. ± St. [n]	2920 ± 493 [752]	2730 ± 486 [276] *	3031 ± 471 [471]
„LBW“ (%), [n]	19,5 [147]	31,2 [86] *	12,7 [60]
Plazentagewicht, netto, (g); Median [n]	440 [746]	423 [273] *	453 [468]

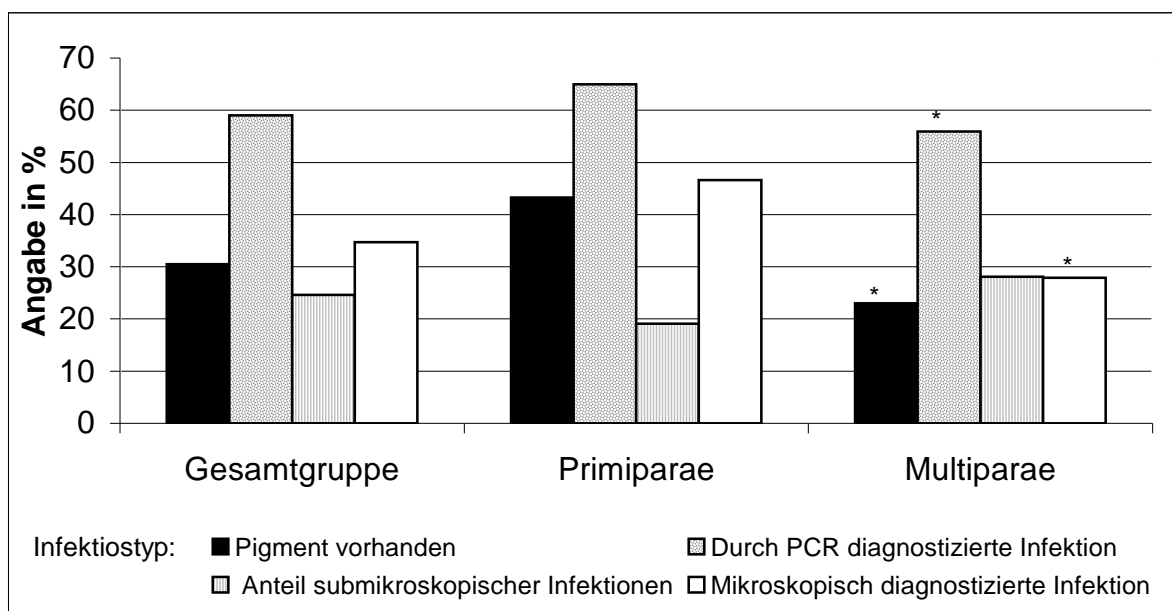
Mtw.: Mittelwert; St.: Standardabweichung. Mit „*“ markierte Parameter weichen zwischen der Gruppen der Primi- und Multiparae signifikant ($p < 0,02$) voneinander ab (Chi-Quadrat-Test, Chi-Quadrat-Trend-Test, Mann-Whitney-U-Test). „LBW“: Low birth weight

3.2 Prävalenz der Infektion mit *Plasmodium falciparum*

3.2.1 Prävalenz der Infektion mit *Plasmodium falciparum* im plazentaren Blut

Eine plazentare Infektion mit *P. falciparum* wurde mittels PCR bei 59 % (466/756), und mittels Mikroskopie bei 34,5 % (262/755) der Frauen festgestellt. Eine submikroskopische Infektion lag demnach bei 24,5 % vor. Pigment in der Plazenta, als Hinweis auf eine chronische Infektion während der Schwangerschaft, fand sich bei 230 von 755 Proben (30,5%). In Abbildung 1 sind die Prävalenzen der Infektion in den verschiedenen Gruppen, aufgetrennt nach Nachweismethode, dargestellt. Die Erstgebärenden waren (Nachweis durch PCR) mit 65 % (180/277) signifikant häufiger ($p=0,02$) infiziert als die Mehrgebärenden mit 55,9 % (256/474). Für die Mikroskopie waren die Unterschiede noch deutlicher. Bei 46,6% (129/277) der Erstgebärenden und 27,9 % (132/473) der Mehrgebärenden wurde *P. falciparum* im dicken Tropfen gefunden ($p<0,001$). Pigment in der Plazenta fand sich bei 43,3 % (120/277) der Erst- und bei 23,0 % (109/473) der Mehrgebärenden ($p<0,001$). Der Anteil submikroskopischer Infektionen (mit PCR aber nicht mikroskopisch nachweisbar) war bei den Multiparae höher.

Abbildung 1: Prävalenz der plazentaren *P. falciparum*-Infektion



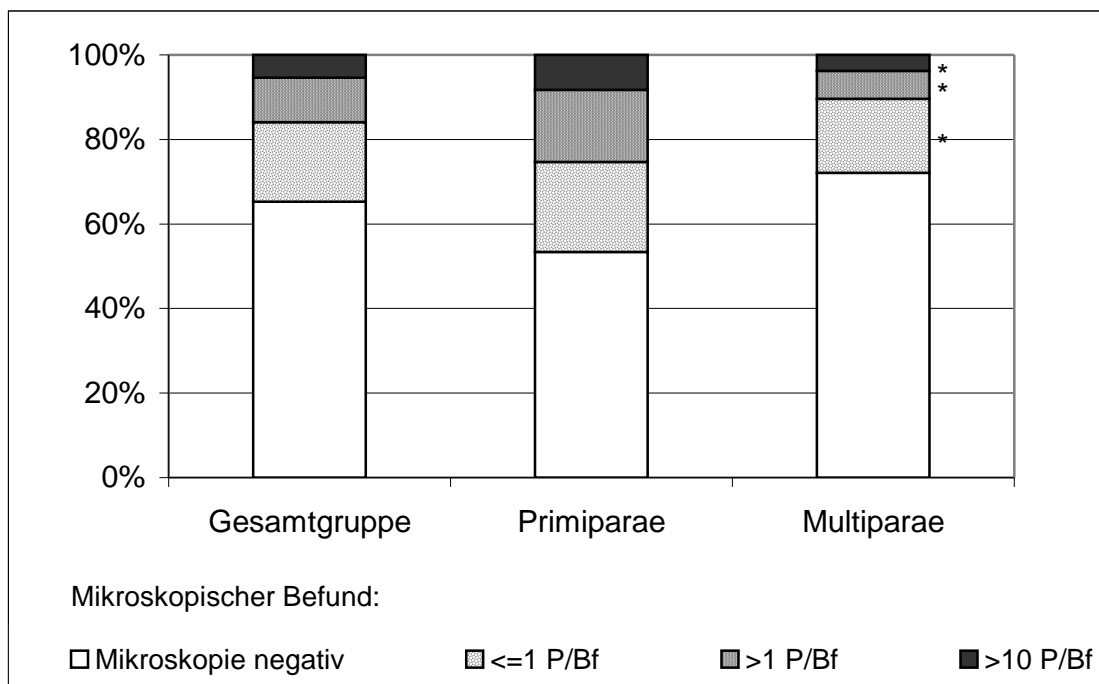
„*“: Signifikanter Unterschied zur Gruppe der Erstgebärenden ($p < 0,02$)

3.2.2 Plazentare Parasitendichten

Die Parasitendichten werden in folgenden Analysen entweder als GM (Geometrisches Mittel) der Anzahl der Parasiten pro 100 Blickfelder angegeben, oder aber in kategorisierter Form

wie im Folgenden beschrieben. Berücksichtigt werden jeweils nur die mikroskopisch positiven Präparate. Das GM der Parasitendichte betrug in der Gesamtgruppe 85 Parasiten pro 100 Blickfelder (BF) (95%-Konfidenzintervall: 62-117). Die Erstgebärenden hatten signifikant höhere Dichten als die Mehrgebärenden (GM und 95%-KI: 132 (84-208) vs. 54 (35-84); $p=0,009$). Die Parasitendichte wurde in drei Kategorien unterteilt: Niedrige Dichten (≤ 1 Parasit pro 1 BF) wiesen 142 der 755 Präparate auf (Gruppe A). In die Gruppe B ($>1-10$ P/BF) fielen 79, in Gruppe C (>10 P/BF) nur noch 41 Präparate. Die prozentualen Werte sind in Abbildung 2 dargestellt. Mehrgebärende zeigten signifikant seltener hohe und mittlere Parasitendichten.

Abbildung 2: Prävalenz kategorisierter Parasitendichten



„*“: Signifikanter Unterschied zu Gruppe der Erstgebärenden ($p < 0,02$). „P“=Parasit, „Bf“=Blickfeld..

3.3 Einflussfaktoren auf die Prävalenz der plazentaren Infektion

Als Einflussfaktoren auf die Prävalenz der plazentaren Infektion mit *P. falciparum* wurden neben der Parität (s. Kapitel 3.2.1.) der Wohnort, das Alter, die Schulbildung und die Anzahl der Vorsorgebesuche untersucht.

Der Anteil der mikroskopisch nachweisbar infizierten Mütter aus Agogo war mit 35,5% (131/369) annähernd gleich groß wie bei den Müttern aus dörflicher Umgebung (33,9% [131/386]). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich auch bei mittels PCR

diagnostizierter Infektion (60,4% [223/369] vs. 57,6% [223/387]). Auch die Prävalenz von Pigment in der Plazenta war mit 28,5% (105/369) bei den Frauen aus Agogo und 32,4% (125/386) bei Frauen aus ländlicher Umgebung ungefähr gleich groß.

Die Schulbildung hatte keinen Einfluss auf die Infektionshäufigkeit. Mittels PCR wurde bei 58,2% (n= 57/98) der Frauen ohne Schulbildung eine Infektion nachgewiesen; bei Besuch der „Primary school“ waren es 58,6% (309/527), der „Secondary school“ 56,0% (51/91) und der „Tertiary school“ 63,6% (7/11). Auch die mikroskopischen Ergebnisse (Parasiten und Pigment in plazentaren Proben) unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Schulbildung.

Das Alter der Probandinnen erwies sich univariat als starke Einflussgröße auf eine Infektion. Pro zusätzlichem Lebensjahr verringerte sich das Risiko einer mikroskopisch nachweisbaren Infektion um 8% (OR: 0,92 [0,89-0,94]; $p < 0,001$). Das Risiko für Pigment in der Plazenta oder eine positive PCR sank mit jedem Lebensjahr um 8 % beziehungsweise 5 % (OR: 0,92 [0,89-0,95] bzw. 0,95 [0,92-0,97]; jeweils $p < 0,001$).

Mütter die häufiger zur Vorsorgeuntersuchung kamen, hatten ein signifikant niedrigeres Risiko einer Infektion. Mit jedem Besuch verringerte sich das Risiko einer mikroskopischen diagnostizierten Infektion um 8% (OR: 0,92 [0,85-0,98]; $p = 0,02$), einer durch PCR nachgewiesenen Infektion um 9% (OR: 0,91 [0,85-0,97]; $p = 0,004$) und einer chronischen Infektion um 7% (OR: 0,93 [0,86-0,99]; $p = 0,04$).

3.4 Klinik der plazentaren Infektion mit *Plasmodium falciparum*

3.4.1 Fieber

Mikroskopisch nachweisbar infizierte Mütter waren mit 4,6% (12/247) signifikant häufiger von Fieber betroffen als Mütter mit negativem Befund (1,4% (7/478), $p = 0,009$). Bei Anwendung der PCR als Untersuchungsmethode war der Unterschied zwischen den infizierten und nicht-infizierten Mütter zwar vorhanden, jedoch nicht signifikant (3,4% (15/425) vs. 1,3% (4/301), $p = 0,07$). Ebenfalls nur gering erwies sich der Unterschied, wenn das Vorhandensein von Pigment in der Plazenta als Infektionskriterium gewertet wurde (3,9% (9/219) vs. 1,9% (10/506), $p = 0,1$). Aufgrund der in dieser Studienpopulation geringen Prävalenz von Fieber wird dessen Vorhandensein in die folgenden Analysen zwar als Einflussfaktor einbezogen, nicht aber gesondert als klinisch bedeutsame Manifestation der Infektion untersucht.

3.4.2 Anämie

Eine Infektion war unabhängig von der Nachweismethode und der Parität signifikant mit einer Erniedrigung der mittleren Hämoglobinwerte und einer erhöhten Prävalenz der Anämie assoziiert (Übersicht in Tabelle 2 und Abbildung 3). Am stärksten wirkte sich die chronische Infektion auf die mittleren Hämoglobinwerte aus (-1 g/dl; $p < 0,001$), gefolgt von mikroskopisch und schließlich mittels PCR nachgewiesener Infektion (-0,9 g/dl und -0,8 g/dl; jeweils $p < 0,001$). Der Effekt der Infektion auf die Prävalenz der Anämie unterschied sich zwischen den Primi- und Multiparae. Bei den nicht infizierten Frauen war die Prävalenz der Anämie in beiden Gruppen annähernd gleich groß. Bei den infizierten Müttern stieg die Prävalenz in der Gruppe der Primiparae stärker an als bei den Multiparae. Dieser Effekt war für alle Nachweismethoden erkennbar, am deutlichsten jedoch bei den chronisch infizierten Müttern. Hier verdoppelte sich der Anteil anämischer Erstgebärender bei Infektion; bei den Mehrgebärenden war nur ein Anstieg von rund 15% zu verzeichnen.

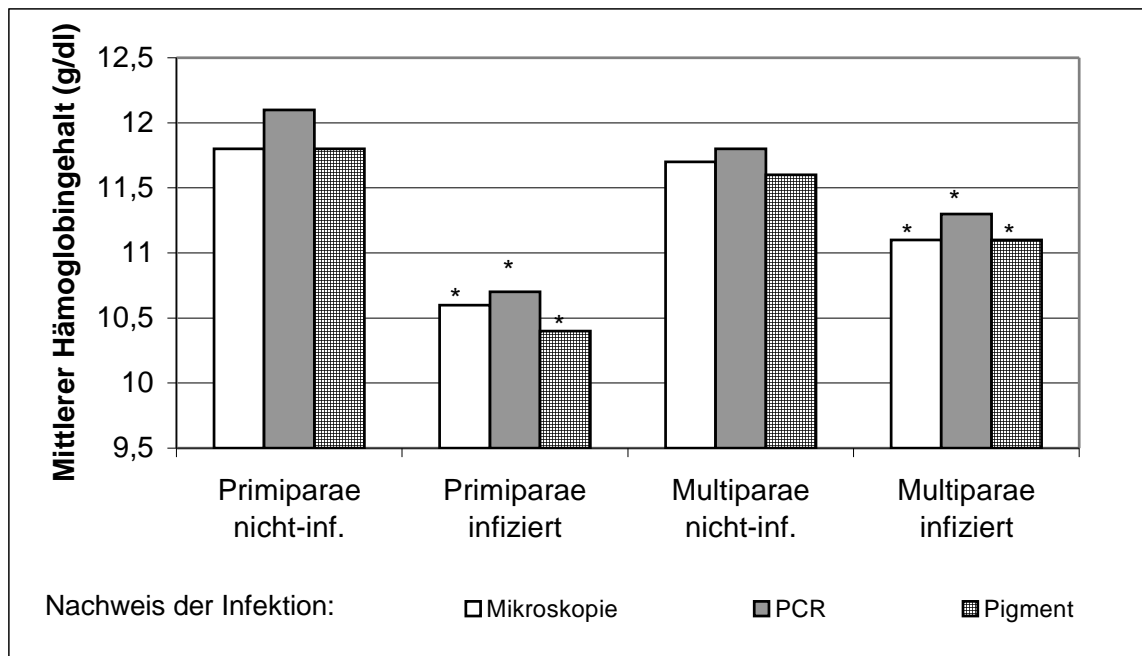
Tabelle 2: Prävalenz von Anämie in Abhängigkeit von einer Infektion

<i>Plazentabefund:</i>		<i>Anämie (%), [n]</i>		
		<i>Gesamtgruppe</i>	<i>Primiparae</i>	<i>Multiparae</i>
<u>Mikroskopie</u>	negativ	27,8 [137/492]	28,4 [42/148]	27,9 [95/340]
	positiv	46,7* [122/261]	52,7* [68/129]	40,5* [53/131]
<u>PCR</u>	negativ	22,9 [71/310]	22,7 [22/97]	23,4 [49/209]
	positiv	42,3* [188/444]	48,9* [88/180]	37,6* [99/263]
<u>Pigment</u>	negativ	27,2 [142/523]	26,1 [41/157]	27,9 [101/362]
	positiv	50,9* [117/230]	57,5* [69/120]	43,1* [47/109]

Mit „*“ markierte Werte weichen signifikant ($p < 0,01$) von der jeweils nicht-infizierten Vergleichsgruppe ab. Für fünf Frauen fehlen Angaben zur Parität.

Für die mittleren Hämoglobinwerte zeigte sich sogar ein spiegelbildliches Verhalten zwischen Erst- und Mehrgebärenden. Infizierte Primiparae hatten einen deutlich niedrigeren Hämoglobingehalt als infizierte Multiparae. Bei Probandinnen ohne Infektion sank hingegen der mittlere Hämoglobingehalt bei Multiparität leicht ab. In Abbildung 3 sind die mittleren Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von Parität und Infektion dargestellt. Die durchgeführte Varianzanalyse zeigte, dass sich der Einfluss der Infektion auf den Hämoglobingehalt bei Primi- und Multiparae signifikant unterschied. Dies konnte für alle Testmethoden bestätigt werden (PCR: $p = 0,001$; Mikroskopie: $p = 0,015$; Pigment: $p < 0,001$).

Abbildung 3: Mittlere Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von Parität und Infektion



Dargestellt sind die mittleren Hämoglobinwerte in den vier Gruppen der infizierten und nicht-infizierten Erst- und Mehrgebärenden. Die einzelnen Balken markieren die verschiedenen Nachweismethoden. „*“: Signifikante Abweichung des Hb-Wertes von der jeweiligen nicht-infizierten Vergleichsgruppe ($p < 0,01$).

3.4.3 Geburtsgewicht

In der Gesamtgruppe war eine mikroskopisch nachweisbare Infektion mit einer Erniedrigung des mittleren Geburtsgewichtes um 87 g assoziiert ($p = 0,02$). Eine hohe Parasitendichte mit mehr als 10 Parasiten pro Blickfeld ging mit einer Senkung des Geburtsgewichtes um durchschnittlich 284 g einher ($p = 0,001$). Bei einer mittels PCR diagnostizierten Infektion war eine Erniedrigung um 72 g feststellbar (n.s.). Frauen mit Pigment in der Plazenta brachten im Mittel 164 g leichtere Kinder zur Welt als Frauen ohne Hinweis auf eine chronische Infektion ($p < 0,001$).

In Tabelle 3 sind mittleres Geburtsgewicht sowie die Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht in Abhängigkeit von einer Infektion dargestellt. Eine chronische placentare Infektion (Pigment) sowie hohe Parasitendichten stellten sich als Risikofaktoren für ein erniedrigtes Geburtsgewicht dar. Die mikroskopisch nachweisbare Infektion erwies sich als grenzwertig signifikant assoziiert ($p = 0,06$). Bei den Primiparae war eine Infektion tendenziell auf allen Ebenen der Diagnostik mit einer Erniedrigung der Geburtsgewichtes vergesellschaftet. Signifikant korrelierten aber nur eine chronische Infektion (-150 g; $p = 0,005$) und hohe Parasitendichten (-281 g; $p = 0,02$) mit einer Geburtsgewichtsenkung. In der Gruppe

der Mehrgebärenden hatte eine plazentare Infektion keine Auswirkungen auf das Geburtsgewicht der Kinder.

Tabelle 3: Mittleres Geburtsgewicht und Prävalenz von erniedrigtem Geburtsgewicht in Abhängigkeit von einer Infektion

	<i>Gesamtgruppe</i>		<i>Primiparae</i>		<i>Multiparae</i>	
	<i>GG (g)</i>	<i>LBW (%)</i>	<i>GG (g)</i>	<i>LBW (%)</i>	<i>GG (g)</i>	<i>LBW(%)</i>
<i>Plazentabefund: (Mtw.+St.)</i>	<i>[n]</i>	<i>(Mtw.+St.)</i>	<i>[n]</i>	<i>(Mtw.+St.)</i>	<i>[n]</i>	<i>[n]</i>
<u>Mikroskopie:</u>						
negativ	2950 ± 487	17,6	2752 ± 747	29,9	3034 ± 469	12,4
		[86/490]		[44/147]		[42/339]
positiv	2863 ± 499*	23,4	2704 ± 500	32,6	3025 ± 444	13,7
		[61/261]		[42/129]		[18/131]
<u>PCR:</u>						
negativ	2962 ± 467	16,6	2811 ± 445	26,8	3031 ± 464	12,1
		[51/308]		[26/97]		[25/207]
positiv	2890 ± 507	21,6	2686 ± 502	33,5	3031 ± 461	13,3
		[96/444]		[60/179]		[335/264]
<u>Parasiten-</u>						
<u>dichte:</u>						
<=1 P/BF	2868 ± 490	23,9	2691 ± 531	35,6	2994 ± 418	15,7
		[34/142]		[21/59]		[13/83]
>1-10 P/BF	2959 ± 474	16,7	2834 ± 420	23,4	3180 ± 472	3,3
		[13/78]		[11/47]		[1/30]
>10 P/BF	2666 ± 532*	34,1*	2471 ± 499*	43,5	2915 ± 477	22,2
		[14/41]		[10/23]		[4/18]
<u>Pigment:</u>						
negativ	2970 ± 488	16,5	2795 ± 484	25,6	3044 ± 472	12,7
		[86/522]		[40/156]		[46/362]
positiv	2806 ± 484*	26,6*	264 ± 476*	38,3* ²	2990 ± 424	13,0
		[61/229]		[46/120]		[14/108]

„*“= p< 0,02; „*2“= p< 0,05. Die drei Stufen der Parasitendichte werden in Bezug gesetzt zur mikroskopisch negativen Vergleichsgruppe. Mtw.+St.: Mittelwert und Standardabweichung. Für fünf Frauen fehlen Angaben zur Parität. GG=Geburtsgewicht, g=Gramm, LBW=Low birth weight (niedriges Geburtsgewicht < 2500 g).

3.4.4 Frühgeburtlichkeit

Eine Infektion ging in der Gesamtgruppe mit einer erhöhten Prävalenz der Frühgeburtlichkeit einher (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gestationsalter und Frühgeburtlichkeit in Abhängigkeit von einer Infektion

	<i>Gesamtgruppe</i>		<i>Primiparae</i>		<i>Multiparae</i>	
	<i>GA (w)</i>	<i>FG (%)</i>	<i>GA (w)</i>	<i>FG (%)</i>	<i>GA (w)</i>	<i>FG (%)</i>
<i>Plazentabefund: (Median)</i>		<i>[n]</i>	<i>(Median)</i>	<i>[n]</i>	<i>(Median)</i>	<i>[n]</i>
<u>Mikroskopie</u>						
negativ	38,3	16,6	38,3	25,2	39,0	13,1
		[81/488]		[37/147]		[44/337]
positiv	39,0	20,2	38,3	27,1	39,3	12,5
		[52/258]		[35/127]		[16/128]
<u>PCR</u>						
negativ	38,3	15,7	38,3	22,9	39,0	12,7
		[48/305]		[22/96]		[26/205]
positiv	39,0	19,2	38,3	27,8	39,0	13,0
		[85/442]		[50/180]		[34/261]
<u>Parasitendichte</u>						
<=1 P/BF	39,3	16,5	38,3	22,0	39,3	12,5
		[23/139]		[13/59]		[10/80]
>1-10 P/BF	39,0	19,0	39,0	25,5	39,3	6,5
		[15/79]		[12/47]		[2/31]
>10 P/BF	37,4*	35,0*	37,4* ²	43,5	38,3	23,5
		[14/40]		[10/23]		[4/17]
<u>Pigment</u>						
negativ	39,0	15,8	38,3	22,4	39,3	13,1
		[82/519]		[35/156]		[47/359]
positiv	38,3* ³	22,5* ²	38,3	30,8	39,0	12,3
		[51/227]		[37/120]		[13/106]

Mit „*“ markierte Werte weichen signifikant ($p < 0,01$) von der jeweils nicht-infizierten Vergleichsgruppe ab („²“: $p < 0,03$; „³“: $p < 0,05$). Die drei Stufen der Parasitendichte werden in Bezug gesetzt zur mikroskopisch negativen Vergleichsgruppe. Mtw.+St.: Mittelwert und Standardabweichung. Für fünf Frauen fehlen Angaben zur Parität. FG=Frühgeburtlichkeit, GA=Gestationsalter, w=Wochen.

Für die diagnostischen Methoden PCR und Mikroskopie bestand ein Unterschied nur tendenziell. Pigment in der Plazenta war signifikant ($p=0,03$) mit einer Erhöhung der Prävalenz von Frühgeburtlichkeit um 6,7% assoziiert. Bei sehr hohen plazentaren Parasitendichten verdoppelte sich die Prävalenz im Vergleich mit der mikroskopisch negativen Referenzgruppe ($p=0,004$). In dieser Gruppe war die Schwangerschaftsdauer durchschnittlich um eine Woche verkürzt.

Neugeborene von Erstgebärenden mit sehr hohen Parasitendichten kamen am häufigsten zu früh auf die Welt. Statistisch signifikant war die Differenz zur Gruppe mit negativem mikroskopischen Befund jedoch nur bei Analyse der Mediane ($p=0,03$).

Bei den Multiparae wirkte sich eine Infektion kaum auf die Dauer der Schwangerschaft aus. Bei hohen Parasitendichten konnte ein leichter Anstieg der Frühgeburtlichkeit registriert werden (n.s.).

3.5 Einflussfaktoren auf Anämie, erniedrigtes Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit

Abgesehen von der Parität und der plazentaren Infektion (Kapitel 3.1. und 3.4.2.) wurden der Wohnort, Fieber, Alter, die Schulbildung und die Anzahl der Vorsorgebesuche als Einflussgrößen auf alle klinischen Parameter untersucht. Als Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit wurde außerdem die Anämie, und als Risikofaktoren für ein erniedrigtes Geburtsgewicht Anämie und Frühgeburtlichkeit untersucht.

3.5.1 Anämie

Keine Auswirkungen auf die Prävalenz der Anämie hatten die Schulbildung sowie der Wohnort der Probandinnen. Fiebernde Mütter waren signifikant häufiger anämisch als fieberfreie Frauen (63,2% [12/19] vs. 33,4% [242/724], $p=0,007$). Je häufiger eine Probandin die Schwangerenvorsorge aufgesucht hatte, desto niedriger war die Wahrscheinlichkeit einer Anämie (OR: 0,83 [0,77-0,9], $p<0,001$). Das Alter der Mutter war nicht mit Anämie assoziiert (OR: 0,98 [0,96-1,01], $p=0,15$).

3.5.2 Erniedrigtes Geburtsgewicht

Weder der Wohnort noch die Schulbildung waren signifikant mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert. Auch Fieber wirkte sich nicht auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen aus. Siebzig von 257 anämischen Müttern (27,2%) brachten ihr Kind mit einem Gewicht unter 2500 Gramm auf die Welt. Bei Frauen mit normalem Hämoglobingehalt traf dies nur für

15,4% zu (76/493) ($p < 0,001$). Wie erwartet, war die Frühgeburtlichkeit der stärkste Risikofaktor für ein niedriges Geburtsgewicht. Nur 10,9% (67/612) der termingerecht geborenen Kinder kamen „zu leicht“ zur Welt, während dies für 58,6% (78/133) der Frühgeborenen zutraf ($p < 0,001$). Das Risiko, ein untergewichtiges Kind zu gebären, verringerte sich, je älter die Probandin war (OR: 0,95 [0,92-0,98], $p < 0,001$). Suchte die Mutter häufiger die Vorsorgeeinrichtungen auf, nahm das Risiko eines verminderten Geburtsgewichtes des Neugeborenen ab (OR: 0,89 [0,81-0,97], $p = 0,009$).

3.5.3 Frühgeburtlichkeit

Anämie wurde als wichtiger Einflussfaktor für Frühgeburtlichkeit identifiziert. So kamen 23,1% (59/255) der Kinder anämischer Mütter zu früh auf die Welt; für nicht anämische Mütter lag der Anteil bei 15,1% (74/490) ($p = 0,007$). Die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit sank signifikant bei häufigeren Besuchen der Vorsorge (OR: 0,90 [0,82-0,99], $p = 0,03$). Das Alter der Mütter dagegen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit von Frühgeburtlichkeit ($p = 0,19$, OR: 0,98 [0,95-1,01]). Wohnort, Schulbildung und Fieber der Mutter stellten keine signifikanten Einflussgrößen dar.

3.6 Häufigkeiten von HbS und HbC und Assoziation mit klinischen Parametern

In der gesamten Studienpopulation von 756 Probandinnen waren 12,7% [$n = 96$] heterozygote Trägerinnen des HbS-Genes. Für die Primiparae betrug der Anteil 12,6 % [35/277], für die Multiparae 12,4% [59/474]. Insgesamt 54 Frauen (7,1%) waren heterozygote Trägerinnen des HbC-Genes. Der Anteil bei den Mehrgebärenden war mit 9,5% (45/474) fast dreimal so groß wie bei den Erstgebärenden mit nur 3,2% (9/277). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$). Frauen mit HbAC brachten zum Studienzeitpunkt ihr drittes Kind zur Welt, während Mütter mit HbAA das zweite Kind gebären (Median der Schwangerschaftszahl: 3,0 vs. 2,0; $p < 0,01$ (Mann-Whitney-Test)). Die Anzahl der Besuche der Schwangerenvorsorge unterschied sich nicht zwischen den Müttern (Median der Anzahl Besuche: HbAA = 4,0; HbAS = 4,0; HbAC = 3,0; n.s.). Das Durchschnittsalter der Mütter mit HbAS und HbAA unterschied sich nicht. Frauen mit HbAC waren signifikant älter als diejenigen mit HbAA. (Alter in Jahren (Mtw. \pm St.): HbAA: $25,8 \pm 6,2$; HbAS: $26,8 \pm 6,0$; $p > 0,1$; HbAC: $27,9 \pm 5,6$; $p = 0,02$).

Sichelzellanämie (HbSS) wiesen nur 10 Frauen (1,3%) auf. Jeweils fünf Frauen (1,8 bei den Primiparae vs. 1,1%) waren den beiden Paritätsgruppen zuzuordnen. In die weiteren Analysen werden die homozygoten Trägerinnen nicht mit einbezogen.

Die Prävalenz von Anämie, niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburtslichkeit unterschied sich nicht hinsichtlich des Hb-Typs. Bei Untersuchung der stetigen Parameter ist allerdings ein signifikanter ($p=0,01$) Unterschied des mittleren Geburtsgewichtes der Erstgebärenden feststellbar: So brachten in dieser Gruppe Frauen mit HbAS ein im Mittel 245 Gramm schwereres Kind zur Welt als diejenigen mit HbAA. Für die Multiparae traf dies nicht zu (Tabelle 5). Eine Varianzanalyse zeigte, dass sich der Einfluss von HbAS auf das Geburtsgewicht bei Primiparae und Multiparae signifikant unterschied ($p=0,003$).

Tabelle 5: Mittleres Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Hämoglobin-Typ

	<i>Hb-Typ</i>		
	<i>AA</i>	<i>AS</i>	<i>AC</i>
G:	2908 ± 493 [592]	2964 ± 468 [96]	2981 ± 517 [54]
P:	2696 ± 481 [227]	2941 ± 482* [35]	2711 ± 883 [9]
M:	3042 ± 453 [362]	2968 ± 470 [59]	3035 ± 512 [45]

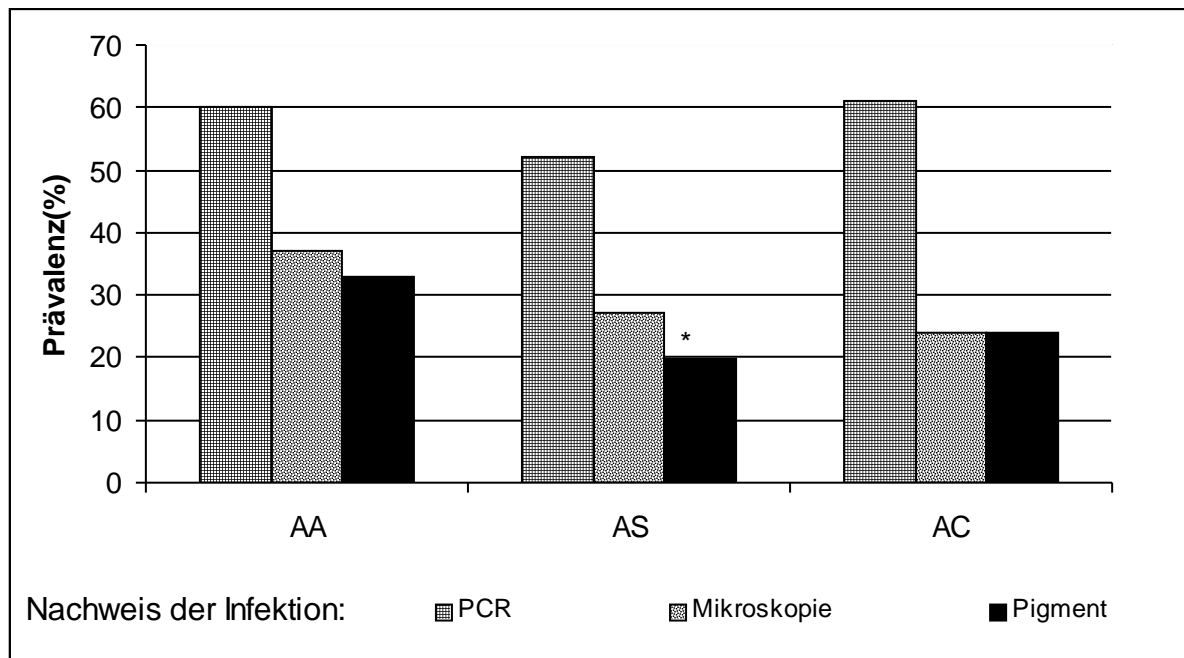
*: Signifikante Abweichung ($p=0,01$) von der Bezugsgruppe mit HbAA. G=Gesamtgruppe, P=Primiparae, M=Multiparae. Angegeben ist jeweils der Mittelwert in Gramm und die Standardabweichung. In Klammern angegeben ist die Anzahl der Probandinnen.

3.7 Assoziation von HbS und HbC mit der Prävalenz der Infektion

3.7.1 Assoziation von HbAS mit der Prävalenz der Infektion in der Gesamtgruppe

Frauen mit HbAS waren zu 10% weniger häufig mikroskopisch nachweisbar infiziert als Probandinnen mit HbAA (27,1% (26/96) vs. 37,1% (221/595); $p=0,056$) (Abbildung 4). Bei den mittels PCR diagnostizierten Infektionen war ein Unterschied nur tendenziell vorhanden (52,1% (50/96) vs. 60,1% (358/595)). Frauen mit HbAS waren um rund ein Drittel seltener von einer chronischen Infektion betroffen als diejenigen mit HbAA (19,8% (19/96) vs. 32,8% (195/595); $p=0,01$). Ebenfalls konnte bei Müttern mit HbAS eine Tendenz zu niedrigeren Parasitendichten beobachtet werden (Tabelle 6).

Abbildung 4: Prävalenz der Infektion in Abhängigkeit vom Hb-Typ



„*“: Wert weicht signifikant (p= 0,01) von der Gruppe mit HbAA ab.

Tabelle 6: Parasitendichten in Abhängigkeit vom Hb-Typ

	AA	AS	AC
N (total)	595	96	54
PD, GM (95%-KI)	96 (68-135)	64 (24-168)	17 (5-60)*
<u>Parasitendichte kategorisiert:</u>			
<=1 P/BF [n]	19,2 [114]	17,7 [17]	18,5 [10]
>1-10 P/BF [n]	12,1 [72]	5,2 [5]* ²	3,7 [2]* ³
>10 P/BF [n]	5,9 [35]	4,2 [4]	1,9 [1]

„*“: p= 0,02; „*²“: p= 0,03; „*³“: p= 0,045. Die markierten Werte weichen signifikant von der Gruppe mit HbAA ab. GM= Geometrisches Mittel; 95%.KI= Konfidenzintervall. PD: Parasitendichte, Angabe als GM der gezählten Parasiten pro hundert Blickfelder. Die kategorisierten Parasitendichten werden in Prozent angegeben, in Klammern die reelle Zahl.

3.7.2 Assoziation von HbAS mit der Prävalenz der Infektion bei Primiparae und Multiparae

Sowohl die mikroskopisch als auch die mittels PCR diagnostizierte Infektion war bei Primiparae mit HbAA etwas häufiger als bei denjenigen mit HbAS (Übersicht s. Tabelle 7). Annähernd statistisch signifikant war der Unterschied nur für die mittels PCR nachgewiesenen Infektionen (p=0,055). Auch konnte eine Tendenz zu niedrigeren

Parasitendichten bei den erstgebärenden Müttern mit HbAS beobachtet werden (n.s.). Deutlich wurde der Zusammenhang zwischen Genstatus und chronischer Infektion: Primiparae mit HbAS hatten ein nur halb so großes Risiko eines pigmentpositiven Befundes der Plazenta wie ihre Altersgenossinnen mit HbAA ($p=0,008$). Für Multiparae zeigte sich kein signifikanter Effekt von HbAS auf eine Infektion.

Tabelle 7: Prävalenz der Infektion und Parasitendichten in Abhängigkeit vom Hb-Typ bei Primiparae und Multiparae

	<i>Primiparae</i>			<i>Multiparae</i>		
	AA	AS	AC	AA	AS	AC
N (total):	228	35	9	364	59	45
<u>Plazentabefund:</u>						
Mikroskopie positiv (%),	49,1	34,3	44,4	29,7	23,7	20,0
[n]	[112]	[12]	[4]	[108]	[14]	[9]
PCR positiv (%),	68,0	51,4	44,4	55,3	54,2	64,4
[n]	[155]	[18]	[4]	[202]	[32]	[29]
PD (P/100BF), GM und	153	75	4	57	55	31
95%-KI	(95-248)	(21-262)	(1-24)*	(35-93)	(13-244)	(7-146)
<u>PD kategorisiert:</u>						
<=1 P/BF	21,1	20,0	44,4	18,1	16,9	13,3
[n]	[48]	[7]	[4]	[66]	[10]	[6]
>1-10 P/BF	18,9	11,4	-	7,7	1,7	4,4
[n]	[43]	[4]		[28]	[1]	[2]
>10 P/BF	9,2	2,9	-	3,8	5,1	2,2
[n]	[21]	[1]		[14]	[3]	[1]
<u>Pigment vorhanden</u> (%),	46,9	22,9*	33,3	23,9	18,6	22,2
[n]	[107]	[8]	[3]	[87]	[11]	[10]

Mit „**“ markierte Werte weichen signifikant ($p<0,01$) von der Gruppe mit HbAA ab. GM= Geometrisches Mittel; 95%.KI= Konfidenzintervall. PD: Parasitendichte, Angabe als GM der gezählten Parasiten pro hundert Blickfelder. Die kategorisierten Parasitendichten werden in Prozent angegeben, in Klammern die reelle Zahl. Es fehlen bei fünf Frauen Angaben zur Parität.

3.7.3 Assoziation von HbAC mit der Prävalenz der Infektion in der Gesamtgruppe sowie bei Primiparae und Multiparae

Mütter mit HbAC hatten eine geringere Prävalenz mikroskopisch nachweisbarer Infektionen als Mütter mit HbAA; dieser Unterschied erwies sich als annähernd statistisch signifikant ($p=0,055$) (s. Abbildung 4). Bei den mittels PCR diagnostizierten Infektionen zeigte sich kein Unterschied. Der Anteil der Mütter mit chronischer plazentarer Infektion war in dieser Gruppe etwas geringer als in der Gruppe mit HbAA, jedoch nicht signifikant ($p=0,19$).

Die Tendenz zu niedrigeren Parasitendichten war deutlicher als bei Frauen mit HbAS. Ein signifikanter Unterschied der Prävalenz bei den Probandinnen mit HbAC war in der Gruppe mit mittleren Dichten zu beobachten (Fisher-exact-Test: $p=0,045$). Das Geometrische Mittel der Parasitendichte in der Plazenta war bei Frauen mit HbAC um durchschnittlich 79 Parasiten niedriger ($p=0,02$).

Die Gruppe der erstgebärenden Frauen mit HbAC, die nur neun Frauen umfasste, zeigte im Vergleich mit Frauen mit HbAA keine signifikanten Unterschiede der Infektionsprävalenz. Nur hinsichtlich der Parasitendichte (GM) unterschieden sich Primiparae mit HbAC signifikant von Frauen mit HbAA (Tabelle 7). Keine Auswirkungen hatte HbAC bei den Mehrgebärenden.

3.8 Multivariate Analyse der Assoziation von Hb-Typ und chronischer Infektion

In Kapitel 3.7. konnte gezeigt werden, dass der Hb-Typ in der Gesamtgruppe mit der Prävalenz einer chronischen Infektion assoziiert ist. Frauen mit HbAS waren weniger häufig chronisch infiziert als diejenigen mit HbAA. Dieser Zusammenhang soll nun multivariat bestätigt werden. Obwohl HbAC keinen protektiven Effekt hinsichtlich Pigment in der Plazenta aufwies wurden die 54 Mütter in die Analyse mit einbezogen. Als Einflussgrößen wurden die univariat assoziierten Faktoren Parität, Alter und Anzahl der Vorsorgebesuche in das multivariate Modell eingegeben. Die Ergebnisse sind dargestellt in Tabelle 11. Multivariat assoziiert waren Parität, Alter und HbAS. Multiparae hatten ein rund 40% niedrigeres Risiko einer chronischen Infektion als Primiparae. Auch ein höheres Alter erwies sich als unabhängige Einflussgröße und war mit einer Abnahme des Infektionsrisikos vergesellschaftet. Der protektive Effekt von HbAS konnte multivariat bestätigt werden: Das Risiko einer chronischen Infektion war um rund 43% niedriger als bei Frauen mit HbAA.

Tabelle 11: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine chronische Infektion

	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Univariate Odds Ratio [95%KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Multivariate Odds Ratio [95%KI]</i>	<i>p-Wert</i>
		<i>Pigment vorhanden</i>				
<i>Parität:</i>						
P=1	277	43,3	1		1	
P>1	473	23,0	0,39 [0,29-0,54]	<0,001	0,58 [0,09-0,87]	0,009
<i>Alter</i>	748	n.a.	0,92 [0,89-0,95]	<0,001	0,95 [0,91-0,98]	0,002
<i>ANC</i>	735	n.a.	0,93 [0,86-0,99]	0,041		
<i>Hb-Typ:</i>						
AA	595	32,8	1		1	
AS	96	19,8	0,51 [0,29-0,86]	0,012	0,57 [0,33-0,97]	0,045
AC	54	24,1	0,65 [0,34-1,24]	0,192	0,85 [0,44-1,66]	0,636

„P=1“=Primiparae; „P>1“=Multiparae; ANC=Anzahl der Vorsorgebesuche, n.a.= nicht anwendbar. In die multivariate Analyse wurden 713 Frauen einbezogen.

3.9 Einfluss von HbS und HbC auf die Assoziation der plazentaren Infektion mit niedrigen Hämoglobinspiegeln, niedrigem Geburtsgewicht und einem geringen Gestationsalter

In den vorhergehenden Kapiteln wurde gezeigt, dass eine plazentare *P. falciparum*-Infektion, und vor allem die chronische Infektion, mit niedrigen Hämoglobinspiegeln der Mutter (Kapitel 3.4.2.), einem verminderten Geburtsgewichtes des Kindes (3.4.3.) und geringerem Gestationsalter (3.4.4.) assoziiert sind. Auch wurde dargestellt, dass der Hb-Typ der Mutter Prävalenz und Ausmaß der Infektion beeinflusst (3.7.). Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern die Manifestation der Infektion durch HbAS oder HbAC beeinflusst wird. Dafür wurden die jeweiligen Messwerte der infizierten und nicht-infizierten Mütter getrennt untersucht. Da sich die Anwesenheit von Pigment in der Plazenta als die am stärksten mit Hb-Gehalt, Geburtsgewicht und Gestationsalter assoziierte Nachweismethode der Infektion erwies, wurde diese in den folgenden Analysen zur Aufteilung der Gruppe in Infizierte und Nicht-Infizierte verwendet. Durch Varianzanalysen wurde geprüft, ob sich das Ausmaß der durch die Infektion verursachten Klinik zwischen den Hb-Typen unterschied.

3.9.1 Anämie

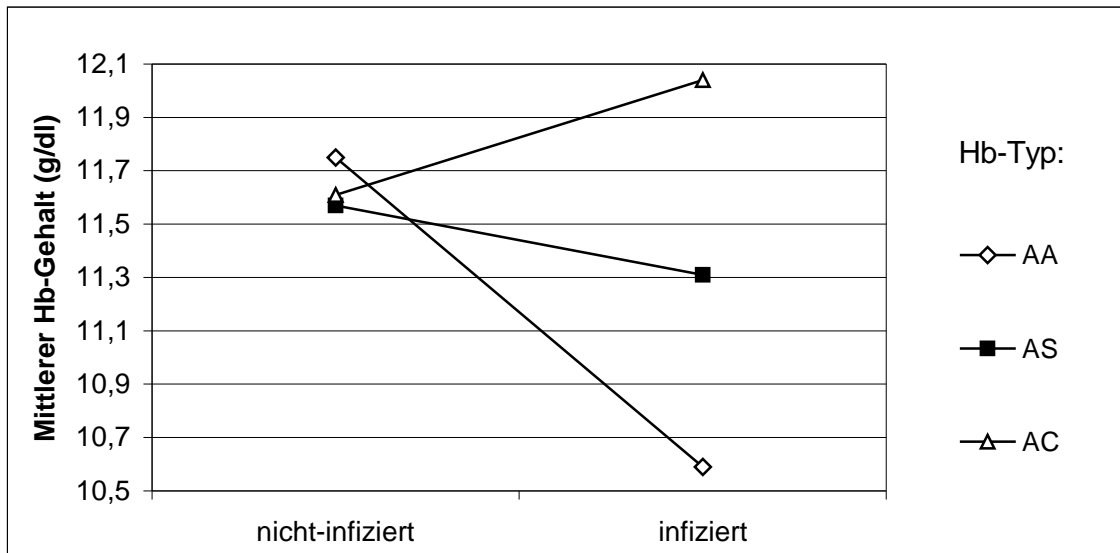
Die Unterschiede der mittleren Hb-Spiegel in Abhängigkeit von einer Infektion werden – aufgetrennt nach Hb-Typ und Parität – in Tabelle 8 dargestellt. Bei Frauen mit HbAA war der mittlere Hb-Gehalt bei einer Infektion signifikant um 1,16 g/dl reduziert. Bei den Müttern mit HbAS bestand nur eine leichte Verringerung um 0,26 g/dl. Der Hb-Gehalt der Frauen mit HbAC stieg um 0,57 g/dl an. Die Varianzanalyse zeigte, dass sich der Einfluss der Infektion auf die Hb-Spiegel bei Müttern mit HbAS oder HbAC signifikant von der Auswirkung der Infektion bei den Frauen mit HbAA unterschied ($p=0,039$ für die Wechselwirkung mit HbAS; $p=0,002$ für HbAC). Abbildung 4 veranschaulicht diese Unterschiede.

Tabelle 8: Einfluss von Hb-Typ auf mittlere Hämoglobinspiegel

		<i>Hämoglobingehalt (g/dl), Mtw. ± St., N</i>				
		<i>Pigment vorhanden</i>		<i>p</i>	<i>Kein Pigment</i>	
Gesamt:	AA	10,6 ± 1,8	195	<0,001	11,8 ± 1,4	398
	AS	11,3 ± 1,6	19	n.s.	11,6 ± 1,9	77
	AC	12,0 ± 1,2*	13	n.s.	11,6 ± 1,5	41
Primiparae:	AA	10,4 ± 1,9	107	<0,001	11,9 ± 1,5	121
	AS	10,4 ± 1,5	8	n.s.	11,8 ± 2,1	27
	AC	11,8 ± 1,1	3	n.s.	11,2 ± 1,7	6
Multiparae:	AA	10,9 ± 1,6	87	<0,001	11,7 ± 1,4	275
	AS	12,0 ± 1,3*	11	n.s.	11,4 ± 1,7	48
	AC	12,1 ± 1,2*	10	n.s.	11,7 ± 1,5	35

Mit „*“ sind die Werte markiert, die innerhalb ihrer Gruppe, zum Beispiel „infizierte Multiparae“, signifikant von den Werten des Hb-Typ AA abweichen ($p<0,03$). Die in der Tabelle angegebenen p-Werte ergeben sich bei Berechnung des Unterschiedes zwischen infizierten und nicht-infizierten Müttern derselben Zeile.

Abbildung 4: Veränderungen des mittleren Hämoglobingehaltes durch eine Infektion in Abhängigkeit vom Hb-Typ



3.9.1.1 Primiparae

Die Erstgebärenden mit HbAA zeigten bei Infektion eine Verminderung der Hämoglobingehaltes um 1,56 g/dl ($p < 0,001$). Die Veränderungen bei Primiparae mit HbAS (-0,4 g/dl) und HbAC (+0,6 g/dl) waren nicht signifikant. Die Varianzanalyse zeigte in der Gruppe der Erstgebärenden keine signifikanten Wechselwirkungen.

3.9.1.2 Multiparae

Die Mehrgebärenden mit HbAA hatten bei Infektion um 0,8 g/dl niedrigere Hämoglobinspiegel als die Multiparae ohne Infektion. Bei den Mehrgebärenden mit HbAS und HbAC hingegen waren die mittleren Hämoglobinwerte tendenziell bei den nicht-infizierten Müttern niedriger (n.s.). In der Varianzanalyse konnte bestätigt werden, dass eine Infektion sich bei Mehrgebärenden mit HbAS und HbAC im Vergleich zu HbAA unterschiedlich auf die Hb-Spiegel auswirkte ($p = 0,009$ für die Wechselwirkung mit HbAS; $p = 0,031$ für HbAC).

3.9.2 Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen in Abhängigkeit vom Hb-Typ der Mutter und chronischer Infektion der Plazenta ist in Tabelle 9 dargestellt. Bei Infektion verringerte sich das Geburtsgewicht in der Gruppe mit HbAA um 165 g ($p < 0,001$). Für die Kinder von Müttern mit HbAS und auch HbAC bestand eine Verminderung in geringerem Ausmaß (n.s.);

in der Varianzanalyse ergab sich diesbezüglich jedoch kein signifikanter Wechselwirkungseffekt. Das Geburtsgewicht der Kinder nicht-infizierter Frauen unterschied sich nicht hinsichtlich des Hb-Typs.

Tabelle 9: Einfluss von Hb-Typ auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen

		<i>Geburtsgewicht (g), Mtw. ± St., N</i>				
		<i>Pigment vorhanden</i>		<i>p</i>	<i>Kein Pigment</i>	
Gesamt:	AA	2797 ± 492	194	<0,001	2962 ± 468	397
	AS	2888 ± 361	19	n.s.	2983 ± 492	77
	AC	2879 ± 496	13	n.s.	3013 ± 526	41
Primiparae:	AA	2648 ± 480	107	n.s.	2738 ± 480	120
	AS	2631 ± 349	8	0,037	3033 ± 482*	27
	AC	2566 ± 700	3	n.s.	2783 ± 399	6
Multiparae:	AA	2990 ± 438	86	n.s.	3059 ± 457	275
	AS	3075 ± 241	11	n.s.	2944 ± 507	48
	AC	2973 ± 421	10	n.s.	3052 ± 539	35

Mit „*“ sind die Werte markiert, die innerhalb ihrer Gruppe, zum Beispiel „infizierte Multiparae“, signifikant von den Werten des Hb-Typ AA abweichen ($p < 0,03$). Die in der Tabelle angegebenen p-Werte ergeben sich bei Berechnung des Unterschiedes zwischen infizierten und nicht-infizierten Müttern derselben Zeile.

3.9.2.1 Primiparae

Bei den erstgebärenden Frauen mit HbAA war eine chronische Infektion mit einer Abnahme des Geburtsgewichtes um 90 g assoziiert. Um mehr als das Vierfache (402 g) war das Geburtsgewicht bei infizierten Müttern mit HbAS vermindert. Bei den Probandinnen mit HbAC bestand keine signifikante Verringerung. Bemerkenswert in der Gruppe der nicht-infizierten Frauen war ein signifikanter Unterschied des Geburtsgewichtes zwischen Frauen mit HbAS und HbAA (+295 g in der HbAS-Gruppe, $p = 0,005$).

3.9.2.2 Multiparae

Bei den Multiparae glichen sich die Werte annähernd. Weder zwischen infizierten und nicht-infizierten Müttern, noch zwischen den Gruppen aufgeteilt nach Hb-Typ konnten bedeutende Unterschiede beobachtet werden. In der für Gesamtgruppe, Primiparae und Multiparae jeweils gesondert durchgeführten Varianzanalyse konnte statistisch nicht bestätigt werden, dass für HbAS und HbAC im Vergleich mit HbAA ein unterschiedlicher Effekt der Infektion auf das Geburtsgewicht bestand.

3.9.3 Gestationsalter

In der Gesamtgruppe war eine Infektion bei Hämoglobin-Typ AA mit einer signifikanten Erniedrigung des Gestationsalters assoziiert ($p=0,03$) (s. Tabelle 10). Bei gesonderter Analyse der Primiparae und Multiparae konnte kein signifikanter Effekt der Infektion mehr festgestellt werden. Auch für HbAS und HbAC war in allen drei Gruppen kein deutlicher Unterschied erkennbar. Die Varianzanalyse, durchgeführt nach Logarithmisierung der Werte um eine Normalverteilung zu erreichen, zeigte keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 10: Einfluss von Hb-Typ auf das Gestationsalter der Neugeborenen

		<i>Gestationsalter, Median, N</i>				
		<i>Pigment vorhanden</i>		<i>p</i>	<i>Kein Pigment</i>	
Gesamt:	AA	38,3	192	0,03	39,0	493
	AS	38,3	19	n.s.	38,3	77
	AC	39,3	13	n.s.	39,0	41
Primiparae:	AA	38,3	107	n.s.	38,3	120
	AS	38,65	8	n.s.	38,0	27
	AC	38,3	3	n.s.	39,15	6
Multiparae:	AA	39,0	84	n.s.	39,3	272
	AS	38,3	11	n.s.	38,3	48
	AC	39,3	10	n.s.	39,0	35

Die angegebenen p-Werte ergeben sich bei Berechnung des Unterschiedes zwischen infizierten und nicht-infizierten Müttern derselben Zeile.

3.10 Multivariate Analyse der Assoziation von Hämoglobin-Typ mit den klinischen Parametern Anämie, niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit bei Müttern mit chronischer plazentarer Infektion

In Kapitel 3.9. wurden für die Parameter Hb-Gehalt, Geburtsgewicht und Gestationsalter Varianzanalysen durchgeführt, um Unterschiede des Einflusses der Infektion auf die klinischen Manifestationen der Malaria bei den Hb-Typen zu untersuchen. Um die Analyse dieser Zusammenhänge auch multivariat möglich zu machen, wurden nun Anämie, niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit als abhängige Variablen in logistischen Regressionsmodellen untersucht. Es wurde wiederum, aus in Kapitel 3.9. bereits erläuterten Gründen, ausschließlich die chronische Infektion in diesen Berechnungen berücksichtigt. In

das multivariate Modell wurden nur Faktoren aufgenommen, die univariat signifikant ($p < 0,05$) mit der abhängigen Variable assoziiert waren. HbAS und HbAC wurden, da sie die für diese Arbeit relevanten, zu untersuchenden Faktoren darstellen, immer in das multivariate Modell eingegeben.

3.10.1 Anämie

Univariat mit Anämie assoziiert waren Parität, Anzahl der Vorsorgebesuche, die Parasitendichte und HbAC (Tabelle 12). Multivariat konnte eine Assoziation nur noch für die Anzahl der Vorsorgebesuche und HbAC nachgewiesen werden. Erwartungsgemäß ging eine höhere Anzahl von Vorsorgebesuchen mit einem erniedrigten Anämierisiko einher. Frauen mit HbAC hatten ein um durchschnittlich 84% niedrigeres Anämierisiko als Frauen mit HbAA. HbAS hatte keine Auswirkung auf das Anämierisiko.

Tabelle 12: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Anämie bei chronisch infizierten Probandinnen

	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Univariate Odds Ratio</i>	<i>p-</i>	<i>Multivariate Odds Ratio</i>	<i>p-</i>
		<i>Anämie</i>	<i>[95%KI]</i>	<i>Wert</i>	<i>[95%KI]</i>	<i>Wert</i>
<i>Parität:</i>						
P=1	120	57,5	1			
P>1	109	43,1	0,56 [0,33-0,95]	0,03		
ANC	225	n.a.	0,84 [0,73-0,96]	0,01	0,84 [0,73-0,96]	0,01
<i>Dichten:</i>						
Ø Parasit	55	40,0	1			
A	69	52,2	1,64 [0,79-3,35]	0,18		
B	67	59,7	2,22 [1,07-4,60]	0,03		
C	39	48,7	1,43 [0,62-3,26]	0,4		
<i>Hb-Typ:</i>						
AA	195	54,4	1			
AS	19	36,8	0,49 [0,19-1,29]	0,15	0,51 [0,19-1,37]	0,19
AC	13	15,4	0,15 [0,33-0,71]	0,02	0,16 [0,04-0,76]	0,02

„P=1“=Primiparae; „P>1“=Multiparae; ANC=Anzahl der Vorsorgebesuche; n.a.= nicht anwendbar. Gruppen A, B und C entsprechen den kategorisierten Parasitendichten ≤ 1 Parasit pro Blickfeld, $>1-10$ Parasiten pro Blickfeld und >10 Parasiten pro Blickfeld. In die multivariate Analyse wurden 221 Frauen einbezogen.

3.10.2 Niedriges Geburtsgewicht

Außer den in Tabelle 13 aufgeführten Faktoren wurde univariat die Parasitendichte in kategorisierter Form getestet, die sich als nicht mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert herausstellte. Parität, Anämie und Frühgeburtlichkeit waren die stärksten Risikofaktoren für ein niedriges Geburtsgewicht und hielten der multivariaten Analyse stand. Primiparae hatten ein vierfach höheres Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht als Multiparae. Anämische Mütter waren einem dreimal so hohen Risiko ausgesetzt wie nicht-anämische Frauen, ein Kind mit niedrigem Geburtsgewicht zu entbinden. Erwartungsgemäß war Frühgeburtlichkeit die Einflussgröße, die mit der stärksten Verringerung des Geburtsgewichtes assoziiert war. HbAS und HbAC hatten keine signifikante Auswirkung auf das Gewicht des Neugeborenen.

Tabelle 13: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für niedriges Geburtsgewicht bei chronisch infizierten Probandinnen

	<i>n</i>	<i>%</i> <i>LBW</i>	<i>Univariate Odds Ratio</i> <i>[95%KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Multivariate Odds Ratio</i> <i>[95%KI]</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Parität:</i>						
P=1	120	38,3	1		1	
P>1	108	13,0	0,24 [0,12-0,47]	<0,001	0,25 [0,11-0,56]	0,001
<i>Alter</i>	227	n.a.	0,92 [0,87-0,98]	0,01		
<i>ANC</i>	224	n.a.	0,81 [0,69-0,95]	0,01		
<i>Anämie:</i>						
nein	113	15,9	1		1	
ja	116	37,1	3,11 [1,66-5,83]	<0,001	3,17 [1,49-6,77]	0,003
<i>Früh.:</i>						
nein	175	15,4	1		1	
ja	51	64,7	10,05 [4,96-20,35]	<0,001	6,34 [2,91-13,83]	<0,001
<i>Hb-Typ:</i>						
AA	194	27,3	1			
AS	19	21,1	0,71 [0,23-2,23]	0,56		
AC	13	15,4	0,48 [0,10-2,26]	0,36		

„P=1“=Primiparae; „P>1“=Multiparae; ANC=Anzahl der Vorsorgebesuche; n.a.=nicht anwendbar. Früh.=: Frühgeburtlichkeit. In die multivariate Analyse wurden 215 Frauen einbezogen. Der Hb-Typ wurde mit in das multivariate Modell eingegeben und war nicht mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert.

3.10.3 Frühgeburtlichkeit

Primiparität war der größte Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und ging mit einer Vervierfachung des Risikos einher. Alle univariat assoziierten Faktoren sind in Tabelle 14 dargestellt. Ebenfalls getestet wurden Anämie und Parasitendichten. Sie waren keine signifikanten Einflussgrößen und wurden nicht in das multivariate Modell aufgenommen. Weder HbAS noch HbAC wirkte sich signifikant auf die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit aus.

Tabelle 14: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit bei chronisch infizierten Probandinnen

	<i>n</i>	% <i>GA</i>	<i>Univariate Odds Ratio</i> [95%KI]	<i>p-</i> <i>Wert</i>	<i>Multivariate Odds Ratio</i> [95%KI]	<i>p-Wert</i>
<i>Parität:</i>						
P=1	120	30,8	1		1	
P>1	106	12,3	0,31 [0,16-0,63]	0,001	0,24 [0,11-0,51]	<0,001
<i>ANC</i>	222	n.a.	0,82 [0,69-0,98]	0,03		
<i>Alter</i>	225	n.a.	0,93 [0,87-0,99]	0,03		
<i>Hb-Typ:</i>						
AA	192	24,0	1			
AS	19	10,5	0,37 [0,08-1,68]	0,2		
AC	13	7,7	0,27 [0,33-2,09]	0,2		

„P=1“=Primiparae; „P>1“=Multiparae; ANC=Anzahl der Vorsorgebesuche, n.a.= nicht anwendbar. In die multivariate Analyse wurden 216 Frauen aufgenommen. Der Hb-Typ wurde mit in das multivariate Modell eingegeben und war nicht mit Frühgeburtlichkeit assoziiert.