

5 Zusammenfassung

Die Infektion mit dem Malaria-Erreger *P. falciparum* und Mutationen der β -Hämoglobinkette, wie HbS und HbC, sind im tropischen Afrika häufig. Die geographische Übereinstimmung zwischen dem Verbreitungsgebiet der Malaria und HbS spricht dafür, dass diese Hämoglobinopathie einen Schutz vor der Infektionskrankheit bietet und deshalb im Laufe der Evolution positiver Selektion unterlag. Diese Annahme wurde als Malariahypothese bekannt und für HbS bereits bestätigt. Heterozygote Kinder erkranken weniger häufig und schwer an einer Malaria. In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass auch HbC einen Schutz vor der Infektionskrankheit vermittelt. Schwangere, besonders Erstgebärende, stellen eine Risikogruppe hinsichtlich der Malaria dar. Die Infektion mit *P. falciparum* führt zu mütterlicher Anämie; insbesondere die chronische plazentare Infektion ist mit niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit assoziiert. Untersuchungen über einen protektiven Effekt von HbS und HbC bei Schwangeren sind selten und konnten bisher keine einheitlichen Ergebnisse liefern.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 756 Frauen aus einem für *P. falciparum* holoendemischen Gebiet in Ghana der Hämoglobin-Typ, das Bestehen einer plazentaren *P. falciparum*-Infektion und deren klinischer Manifestationen Anämie, niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit bestimmt. Es sollte die Frage geklärt werden, ob sich der Hämoglobin-Typ der Frauen auf den Ausprägungsgrad der Infektion auswirkt, b.z.w. die Assoziation der Infektion mit deren klinischen Parametern beeinflusst.

Eine chronische, plazentare Infektion, charakterisiert durch den Nachweis von Malariapigment, wiesen 30,5% der Gebärenden auf. *P. falciparum* wurde mittels Mikroskopie in 34,5% und mittels PCR in 59% der plazentaren Blutproben nachgewiesen. In der Gesamtgruppe waren Anämie (34%), niedriges Geburtsgewicht (20%) und Frühgeburtlichkeit (18%) bereits häufig. Bei Bestehen einer chronischen, plazentaren Infektion mit *P. falciparum* lagen die Hb-Konzentrationen um 1 mg/dL niedriger als bei nicht-infizierten Frauen, das Geburtsgewicht war 164 g niedriger und das Gestationsalter um einen Tag verkürzt. Dementsprechend war bei Infizierten im Vergleich zu nicht-Infizierten die Prävalenz der Anämie um 23% erhöht, die des niedrigen Geburtsgewichtes um 10% und die der frühzeitigen Geburt um 7%. Ganz besonders und über dieses Ausmass hinaus betroffen waren Erstgebärende. Rund 13% der Gebärenden zeigten den Hämoglobintyp HbAS, 7% der Frauen wiesen HbAC auf. Homozygote Sichelzellanämie (HbSS) wurde bei 1,3% der Mütter beobachtet. HbAS vermittelte einen deutlichen Schutz vor der chronischen plazentaren Infektion: diese wurde bei 33% der Frauen mit normalen Hb-Typ aber bei nur 20% derer mit

Sichelzellanlage nachgewiesen. In multivariater Analyse betrug das Ausmaß der Reduktion des Infektionsrisikos 43%. Kein solcher Effekt zeigte sich für den mittels PCR nachgewiesenen Infektionsstatus oder für die Parasitendichte. Ebenso wenig zeigten Frauen mit HbAC eine reduzierte Prävalenz der Infektion. Bei ihnen waren jedoch die plazentaren Parasitendichten signifikant erniedrigt.

Unter den klinischen Manifestationsformen der plazentaren Malaria zeigten sich die protektiven Effekte der Hb-Varianten am deutlichsten bei der Anämie. Von einer Erniedrigung des Hb-Konzentrationen waren Frauen mit HbAS oder HbAC in signifikant geringerer Ausprägung betroffen als Gebärende mit HbAA. In multivariater Analyse reduzierte HbAC das Risiko Malaria-assoziierte Anämie um rund 84%. Der entsprechende Effekt war für HbAS geringer ausgeprägt und statistisch nicht signifikant. Sowohl hinsichtlich parasitologischer als auch hämatologischer Parameter war der Einfluss der Hb-Typen bei Erstgebärenden stärker ausgeprägt als bei Mehrfachgebärenden.

Hinsichtlich Malaria-assoziiierter Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht ließ sich kein signifikanter Einfluss von HbAS oder HbAC feststellen. Allerdings und ungeachtet einer Infektion lag das Geburtsgewicht bei Erstgebärenden mit HbAS um rund 250 g über dem von Primiparae mit HbAA.

Insgesamt zeigt diese Arbeit erstmals den HbAS-vermittelten Schutz Schwangerer vor chronischer plazentarer Infektion mit *P. falciparum* und zudem des mildere Ausmass Malaria-assoziierte Anämie bei Schwangeren mit HbAS und HbAC. Obwohl hier kein protektiver Einfluss auf Malaria-bedingte Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht gezeigt werden konnte, legen die Befunde nahe, dass Schwangere mit den Hb-Varianten einen Überlebensvorteil in einem hochendemischen Malariagebiet aufweisen. Dies wirkt sich – auch indirekt über eine mildere Anämie - mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Neugeborenen dieser Mütter aus. Folglich tragen die protektiven Effekte der Hb-Varianten in der Schwangerschaft zur Selektion der zugrundeliegenden Mutationen in der Population malaria-endemischer Gebiete bei. Die stärkere Ausprägung dieser Einflüsse bei Erstgebärenden lassen zumindest teilweise eine immunologische Komponente als Mechanismus vermuten.

Bis zum heutigen Zeitpunkt haben Erkenntnisse über angeborene Faktoren, die vor Malaria schützen, nicht zu neuen therapeutischen Prinzipien oder Interventionsprogrammen geführt. Trotz dieser praktischen Einschränkungen können unsere Ergebnisse dazu beitragen, epidemiologische und klinische Konsequenzen von zukünftigen Malariakontrollprogrammen besser abzuschätzen.