
Aus der Fürst-Stirum-Klinik Bruchsal
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Chefarzt: Prof. Dr. med. Jürgen Wacker)

Supplementierung von Riboflavin bei schwangeren Frauen in Burkina Faso

Einfluss auf die Inzidenz von Malaria als klinische Diagnose

INAUGURALDISSERTATION

zur
Erlangung
des
medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Julian Matthias Thaler
aus München
2006

Schriftenreihe Infektiologie

Band 8

Julian M. Thaler

**Supplementierung von Riboflavin bei
schwangeren Frauen in Burkina Faso**

Einfluss auf die Inzidenz von Malaria
als klinische Diagnose

Shaker Verlag
Aachen 2007

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Heidelberg, Univ., Diss., 2006

Kontakt zum Herausgeber: mark@oette.de

Umschlaggestaltung: www.spierling-art.de

Copyright Shaker Verlag 2007

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-6877-0

ISSN 1614-4899

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

**Meinen Eltern Heinrich und Maria-Luise Thaler
in Dankbarkeit gewidmet**

Vorwort

Im Rahmen eines Projektes zum Einfluss einer prophylaktischen Gabe von Riboflavin auf die Häufigkeit der Malaria und der Präeklampsie beschäftigte sich mein ehemaliger Doktorand, Dr. med. Julian Thaler, mit den Auswirkungen auf die Häufigkeit der Malaria.

Die prospektive, randomisierte, doppelt verblindete und Placebo-kontrollierte Studie wurde in zahlreichen Einrichtungen der Schwangerenbetreuung und in den größten Krankenhäusern von Ouagadougou, der Hauptstadt von Burkina Faso, durchgeführt.

Julian Thaler zeichnete sich bereits bei der Vorbereitung der lange geplanten Studie aus, und war selbst maßgeblich bei der Fragestellung der Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkungen auf die Häufigkeit der Malaria beteiligt. Das Erarbeiten der dazu notwendigen Literatur war sein Verdienst.

Die Durchführung einer solchen Studie in einem Entwicklungsland wie in Burkina Faso stellt schon allein aufgrund der extremen klimatischen Bedingungen eines Sahellandes hohe Anforderungen an alle Beteiligten. Dazu kommt noch die Andersartigkeit des dortigen Gesundheitssystems und die unterschiedliche Mentalität der beteiligten Hebammen, Patientinnen und Ärzten. Julian Thaler fand sich sehr schnell vor Ort zurecht und war in kurzer Zeit bei Hebammen, Ärzten und den ihm anvertrauten Schwangeren in hohem Maße anerkannt und beliebt.

Thaler arbeitete von September 2004 bis April 2005 vor Ort in Ouagadougou im Rahmen des klinischen Teiles des Projektes und bereitete noch zusätzlich zusammen mit der Hebamme Aminata Ouedraogo, Dr. Yacouba Zanré und mir den jährlich stattfindenden Fistelworkshop in Dori, Anfang November 2004, vor. Dieses Projekt, eingebettet in die Fistelklinik Dori, dient der operati-

ven Versorgung der meist jungen Frauen mit geburtshilflich bedingten vesico-vaginalen Fisteln (VVF).

Nach der Rückkehr nach Heidelberg stellte Julian Thaler in kürzester Zeit die erhobenen Daten zusammen und war maßgeblich als Erstautor an einem Artikel beteiligt, der in einer Zeitschrift mit Peer-Review-Verfahren publiziert wurde. Seine Promotionsarbeit wurde von der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg angenommen und mit ‚magna cum laude‘ bewertet.

Bruchsal, im Oktober 2007

Prof. Dr. med. Jürgen Wacker

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Zielsetzung der Doktorarbeit	1
1.2 Pathologie und Epidemiologie der Malaria	3
1.2.1 Geschichte	3
1.2.2 Endemische und epidemische Verbreitungsgebiete	3
1.2.3 Malaria auf dem afrikanischen Kontinent	6
1.2.4 Biologie des <i>Plasmodium falciparum</i>	8
1.2.5 Symptomatik und Klinik der Malaria tropica	11
1.2.6 Diagnose der Malaria	12
1.2.7 Kontrolle der Malaria	14
1.3 Malaria und Schwangerschaft	16
1.3.1 Malaria in der Schwangerschaft	16
1.3.2 Art der Schäden für die Mutter und das ungeborene Kind	18
1.3.3 Initiative der WHO: „Roll Back Malaria“	19
1.4 Malaria in der Schwangerschaft am Beispiel Burkina Faso	20
1.4.1 Epidemiologie	20
1.4.2 Prävention	21
1.4.3 Behandlung	22
1.5 Malaria, Unterernährung und Vitamin- und Nährstoffmangel	23
1.5.1 Unterernährung	23
1.5.2 Anämien	24
1.5.3 Zink	25
1.5.4 Vitamin A	25
1.5.5 Thiamin (Vitamin B1)	26

1.5.6 Antioxidativer Status und Riboflavin	26
1.6 Wirkung von Riboflavin	26
1.6.1 Chemie und Biochemie	26
1.6.2 Wirkung im Stoffwechsel.....	27
1.6.3 Versorgung mit Riboflavin	30
1.6.4 Antimalariawirkung von Riboflavin	31
2 Patienten, Material und Methoden	35
2.1 Studienort	35
2.1.1 Geographische Position	35
2.1.2 Soziales System und Gesundheitssystem	36
2.1.3 Malariaübertragung	36
2.1.4 Ernährungslage der Bevölkerung.....	38
2.1.5 Teilnehmende Krankenhäuser.....	38
2.2 Studienkonzept.....	40
2.3 Patienten	40
2.4 Methodik	41
2.5 Endpunkt	42
2.6 Statistische Auswertung	42
3 Ergebnisse.....	45
3.1 Das Patientenkollektiv	45
3.1.1 Anzahl der Teilnehmerinnen nach Behandlungsort.....	45
3.1.2 Randomisierung.....	46
3.1.3 Charakteristika der Teilnehmerinnen.....	47
3.2 Verlauf	48
3.2.1 Ausscheidende Patientinnen	48

3.2.2 Charakteristika der Endgruppe	50
3.2.3 Nebenwirkungen	50
3.2.4 Behandlungsmonate	51
3.2.5 Outcome	51
3.3 Behandlung der Malariaepisoden	53
3.4 Jahreszeitliche Abhängigkeit	54
3.5 Weitere gesundheitliche Probleme	55
3.6 Geburten	56
3.7 Teilnehmerinnen mit dem Symptomenkomplex „Malaria“	57
3.8 Fälle je Krankenhaus / SMI	58
4 Diskussion.....	59
4.1 Ergebnis der Studie	59
4.2 Grenzen der Studie und Verlauf	59
4.3 Klinische Diagnose der Malaria	60
4.4 Ergebnisse anderer Studien.....	61
4.5 Antiplasmodienwirksamkeit von Riboflavin.....	62
4.6 Das Kollektiv der Erkrankten	64
4.6.1 Alter und Parität	64
4.6.2 Ethnien und Schulbildung	64
4.7 Neue Strategien zur Malariaphylaxe und -therapie	65
4.8 Schlussfolgerung und Ausblick	67
5 Zusammenfassung.....	69

6 Literaturverzeichnis	71
7 Lebenslauf.....	117
8 Danksagung	118

Abkürzungen

ACTs	Artemisinin Combination Therapies
AF	<i>attributable fraction</i>
ANC	AnteNatal Care Center
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
CHU-YO	Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo (Universitätsklinikum Ouagadougou)
CM	Centre Médical
CMA	Centre Médical avec Antenne Chirurgicale
COMA	Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (United Kingdom)
CQ	Chloroquin
CSPS	Centre de Santé et de Promotion Sociale
DIC	<i>disseminated intravascular clotting</i> (Verbrauchskoagulopathie)
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan (Insektizid)
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DR Congo	Demokratische Republik Congo
DSS	<i>Demographic Surveillance System</i>
EGRAC	<i>Erythrocyte Glutathione Reductase Coefficient</i>
FAD	Flavinadenindinukleotid
FADH ₂	Flavinadenindinukleotid (reduzierte Form)
FAO	Food and Agriculture Organisation of the United Nations
FMN	Flavinmonophosphat
GSH	Glutathion (reduzierte Form)
GSSG	Glutathion (oxidierte Form)
Hb	Hämoglobin im Blut (in g/dl)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>

VI

IPTp	<i>intermittent preventive treatment of pregnant women</i>
KI	Konfidenzintervall
LBW	<i>low birth weight</i> (weniger als 2500 Gramm Geburtsgewicht)
MMR	<i>maternal mortality ratio</i>
MSP	<i>malaria surface protein</i>
NADPH	Nicotinmidadenindinukleotidphosphat (reduzierte Form)
*OH	Hydroxylradikal
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Polymerase-Kettenreaktion)
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
RBM	Roll Back Malaria (Initiative der WHO)
RR	Relatives Risiko
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SMI	Centre de la Santé Maternelle-Infantile
SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
SPSS	Statistical Product and Service Solution (Software)
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
UNDP	United Nations Development Program
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation
WHO	World Health Organisation